

HEMOGLOBINA A1C, FRUTOSAMINA E ALBUMINA GLICADA NA DIABETES GESTACIONAL: MARCADORES DE CONTROLO METABÓLICO E DESFECHOS MATERNO-FETAIS

NEUZA MAFALDA DOMINGUES MENDES

Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina

Especialidade de Investigação Clínica

Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School da Universidade NOVA de Lisboa

Junho de 2019

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

HEMOGLOBINA A1C, FRUTOSAMINA E ALBUMINA GLICADA NA DIABETES GESTACIONAL: MARCADORES DE CONTROLO METABÓLICO E DESFECHOS MATERNO-FETAIS

Neuza Mafalda Domingues Mendes

Orientadores:

**Fátima Serrano, Professora Auxiliar Convidada da NOVA Medical School da
Universidade NOVA de Lisboa**

**Ana Luísa Papoila, Professora Agregada da NOVA Medical School da
Universidade NOVA de Lisboa**

**Rogério Ribeiro, Professor Auxiliar Convidado do Departamento de Ciências Médicas da
Universidade de Aveiro**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina
na Especialidade de Investigação Clínica**

Junho de 2019

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

In memoriam Maria da Conceição, minha avó.

Para os meus filhos, José, João e Maria Helena.

ÍNDICE

<i>Prefácio</i>	09
<i>Agradecimentos</i>	11
<i>Resumo</i>	13
<i>Abstract</i>	17
<i>Publicações Científicas</i>	21
<i>Comissões de Ética</i>	23
<i>Abreviaturas e Acrónimos</i>	25
<i>Lista de Tabelas</i>	27
Capítulo 1 Introdução Geral	29
1.1 Diabetes Mellitus	31
1.2 Diabetes Gestacional	34
1.2.1 Definição	34
1.2.2 Rastreio e diagnóstico	34
1.2.3 Dados epidemiológicos	38
1.2.4 Complicações maternas, fetais, e na infância, adolescência e vida adulta	39
1.2.4.1 Complicações maternas	39
1.2.4.2 Complicações fetais	41
1.2.4.2 Complicações na infância, adolescência e vida adulta	48
1.2.5 Monitorização do controlo metabólico	49
1.2.5.1 Glicémia capilar	50
1.2.5.2 Indicadores de controlo glicémico	54
1.2.6 Tratamento	72
1.2.6.1 Intervenções não farmacológicas	73
1.2.6.2 Intervenções farmacológicas	74
Capítulo 2 Objetivos	79
Capítulo 3 Estudos	83
Capítulo 4 Discussão global	113
4.1 Achados principais e comparação com outros estudos	115
4.2 Pontos fortes e limitações	118
4.3 Implicações clínicas	119
4.4 Perspetivas futuras	120
4.5 Comentários finais	121
Capítulo 5 Bibliografia	123
Capítulo 6 Anexos	157

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

PREFÁCIO

O projeto parental é cada vez mais protelado por motivos profissionais ou sociais. O excesso de peso e obesidade são também cada vez mais frequentes. Talvez estes sejam os dois principais fatores a motivar uma prevalência crescente da Diabetes Gestacional (DG). É atualmente um dos problemas médicos mais frequentes na gravidez. Estima-se que, no mundo, um em seis nascimentos sejam afetados por alguma forma de anomalia do metabolismo da glicose (*International Diabetes Federation, 2017*). Na vasta maioria das vezes, trata-se de DG. As consequências adversas a curto prazo para a mãe, feto e recém-nascido são já sobejamente conhecidas. Sabe-se também que a influência da hiperglicémia na vida intrauterina se perpetua muito após o nascimento. Filhos de mães com DG têm maior risco de vir a ter Diabetes, doenças cardiovasculares e Síndrome metabólico. Para as mães, o facto do metabolismo da glicose não se adaptar adequadamente à sobrecarga fisiológica que é a gravidez adivinha uma maior probabilidade de Diabetes *Mellitus* tipo 2 no futuro.

Os custos humanos e económicos da DG fazem atualmente desta doença uma prioridade na saúde da mulher e da criança.

Muito há ainda por fazer em relação a estratégias de prevenção, rastreio, diagnóstico e tratamento da DG de forma a otimizar os cuidados e minimizar os desfechos negativos.

A nossa investigação visa determinar a utilidade clínica de alguns marcadores alternativos de glicémia na abordagem da DG, usados conjuntamente ou em alternativa aos tradicionais.

Esperamos desta forma contribuir com mais um pequeno passo nesta longa caminhada.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente:

Às grávidas que depositaram em mim toda a confiança e que são a razão das minhas batalhas;

À Professora Doutora Fátima Serrano, por um dinamismo e energia incessantes, por estar sempre ao meu lado, no trabalho e na vida, e por ser a minha referência principal;

À Professora Doutora Ana Luísa Papoila, exemplo de verticalidade e rigor, pelo empenho e suporte constantes;

Ao Professor Doutor Rogério Ribeiro, pelo entusiasmo, apoio e disponibilidade;

Às Dras. Marta Alves e Rita Andrade, por estarem sempre prontas para ajudar e por partilharem comigo esta aventura;

Às técnicas de laboratório Manuela Viegas e Fátima Soares, por ficarem sempre até mais tarde, terem sempre mais trabalho por causa dos meus projetos e por não esperarem nada em troca a não ser fazermos mais e melhor pelas nossas mulheres;

À minha avó, que me ensinou que se leva tudo até ao fim, e que bordou horas infinitas ao meu lado para eu não estar sozinha (agora eu já nunca estou sozinha avó);

Aos meus pais, por me terem mostrado a importância do Conhecimento, por continuarem a acreditar em mim e nos meus sonhos, e por serem os meus pilares;

Aos meus irmãos, por perdoarem as minhas ausências sem prejuízo do nosso amor;

Ao Marco, por tornar tudo leve, por ser o meu companheiro nesta vida e por me dar uma vontade louca de a viver;

Ao José, ao João e à Helena, os meus sóis.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

RESUMO

Na DG, existe uma associação contínua entre a hiperglicémia materna e os resultados perinatais adversos (Metzger *et al.*, 2008).

A minimização dos mesmos implica a otimização do controlo metabólico (Hartling *et al.* 2013). Na prática clínica atual, isto passa pela aferição das intervenções, como a modificação do estilo de vida ou a terapêutica farmacológica, ao perfil de glicémias capilares diário auto-determinado, de forma a atingir os alvos recomendados (Langer *et al.*, 1989, 1991; De Veciana *et al.*, 1995).

A vigilância baseada nas glicémias capilares permite um controlo estrito. Facilita também a compreensão da relação com as refeições, eventos e atividade física. No entanto, reflete apenas a glicémia instantânea, que é susceptível a fatores como as emoções ou a dieta. Não é informativa no que diz respeito a valores crónicos ou médios. Além disso, a dor e inconveniência associadas às múltiplas punções capilares diárias resultam frequentemente numa má adesão.

Os indicadores de glicémia podem auferir informação distinta, adicional.

O marcador tradicional na Diabetes *Mellitus* (DM) é a hemoglobina glicada (HbA1c). O seu lugar na abordagem das mulheres grávidas com DM tipo 1 e tipo 2 já está estabelecido (*Endocrine Society - ES*, 2013; Organização Mundial de Saúde - OMS, 2013a; *International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO*, 2015; Sociedade Portuguesa de Diabetologia- SPD, 2016; *American College of Obstetrics and Gynecology - ACOG*, 2018; *American Diabetes Association - ADA*, 2018; *National Institute of Care and Excellence - NICE* 2018). A sua utilidade clínica na DG, porém, é controversa. Além das limitações conhecidas e transversais (como é o caso da interpretação em situações de hemoglobinopatias ou de semi-vida alterada dos eritrócitos), tem particularidades que podem constituir uma restrição à sua utilização na gravidez. Por exemplo, traduz a concentração média de glicémia de um período de tempo longo (um a quatro meses), se atendermos a que a gravidez se trata de um estado dinâmico com uma resistência periférica à ação da insulina rapidamente progressiva. É também afetada pelos estados de ferropénia, tão frequentes na gestação.

Existem outros biomarcadores, não tradicionais, que têm características que os tornam alternativas interessantes como indicadores de glicémia na DG.

A albumina glicada é informativa da glicémia média nas duas a três semanas anteriores à sua determinação. Não é influenciada pela anemia da hemodiluição ou pelos estados de carência de ferro. A sua aplicação atual limita-se às situações em que se sabe que o valor da HbA1c não é fidedigno. É superior ao marcador tradicional a prever complicações cardiovasculares, internamentos e morte na população diabética sob hemodiálise. Não tem intervalos de referência amplamente reconhecidos na gravidez.

A frutossamina reflete a concentração média da glicose nas duas a quatro semanas que a antecedem. Não se altera consoante as características da hemoglobina e tem uma determinação

analítica tecnicamente simples, rápida, precisa e barata. À semelhança da albumina glicada, atualmente utiliza-se apenas nas populações em se sabe que a HbA1c não é um bom biomarcador. Já mostrou associação a complicações microvasculares, macrovasculares e mortalidade em diabéticos com insuficiência renal crónica sujeitos a hemodiálise. Há pouca evidência disponível da sua utilidade na gravidez.

O principal objetivo desta investigação foi esclarecer se, na DG, existe uma associação entre a HbA1c, a albumina glicada e a frutossamina das grávidas e desfechos perinatais negativos.

Para isso, acompanhámos uma coorte de 100 mulheres com gravidez unifetal e DG e sua descendência até à oitava semana de puerpério. Num primeiro estudo ($n=82$ grávidas), analisámos a importância destes marcadores determinados no mês que antecedeu o parto, na variabilidade do peso dos recém-nascidos e se, individualmente ou em conjunto, foram preditores do *status* de grandes para a idade gestacional. No segundo estudo ($n=85$ grávidas) explorámos se existe relação com as seguintes complicações neonatais: disfunção respiratória, hipoglicémia, hipocalcémia, policitémia, hiperbilirrubinémia, miocardiopatia hipertrófica e internamentos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

Em modelos de regressão linear, concluímos que todos os biomarcadores estudados se associaram ao peso dos recém-nascidos. Para cada unidade adicional de albumina glicada, 20 unidades de frutossamina, ou unidade de HbA1c, existiu um aumento médio do peso dos recém-nascidos de 76,08 g ($p<0,001$), de 69,66 g ($p<0,001$), e de 456,53 ($p<0,001$), respetivamente. Os modelos desenvolvidos que incluíram a frutossamina e a albumina glicada tiveram um desempenho semelhante ($R^2=0,62$ e $R^2=0,61$, respetivamente), e superior ao da HbA1c ($R^2=0,58$). Estudámos posteriormente se existia um valor aditivo dos biomarcadores alternativos em relação à HbA1c, visto que este último é o indicador tradicional. Efetivamente, os melhores modelos foram aqueles em que se adicionava a albumina glicada ou a frutossamina ao modelo de base com as variáveis clínicas e a HbA1c ($R^2=0,67$ para o modelo clínico com HbA1c e albumina glicada e $R^2=0,66$ para o modelo clínico com HbA1c e frutossamina).

Em modelos de regressão logística, todos os biomarcadores se associaram a recém-nascidos grandes para a idade gestacional. Para cada unidade adicional de albumina glicada, acréscimo de 20 unidades de frutossamina ou de uma unidade de HbA1c existiu um aumento na possibilidade de ter um recém-nascido grande para a idade gestacional de 61% ($p<0,001$), de 45% ($p<0,001$) ou quatro vezes superior ($p=0,032$), respetivamente. O modelo com melhor capacidade discriminativa para identificar recém-nascidos grandes para a idade gestacional foi aquele que incluiu a albumina glicada (AUC 0,81), seguido pelo da frutossamina (AUC 0,79) e só depois pelo da HbA1c (AUC 0,71).

Apenas a albumina glicada e a frutossamina foram preditivas do nascimento de recém-nascidos com disfunção respiratória. Por cada aumento de uma unidade de albumina glicada e de 20 unidades de frutossamina existiu um aumento da possibilidade de 41% ($p=0,004$) e de 26% ($p=0,014$) de ter um recém-nascido com disfunção respiratória. A capacidade discriminativa da albumina glicada para este desfecho foi superior à da frutossamina (AUC 0,83 e 0,81, respetivamente)

e ambas foram superiores à da HbA1c (AUC 0,76).

Ao contrário do que sucedeu com a HbA1c, a albumina glicada e a frutossamina associaram-se ao nascimento de um filho com pelo menos uma complicação neonatal. Por cada unidade adicional de albumina glicada e por cada acréscimo de 20 unidades de frutossamina, existiu um aumento de 33% ($p=0,015$) e de 24% ($p=0,027$), respetivamente, na possibilidade de ter um recém-nascido com pelo menos uma complicação. O modelo com albumina glicada foi o que obteve AUC mais elevada, seguido pelo da frutossamina e depois pelo da HbA1c (AUC de 0,82; 0,81 e 0,79; respetivamente).

Na nossa coorte, os biomarcadores estudados não foram significativamente diferentes entre as mulheres com recém-nascidos com e sem hipoglicémia, hipocalcémia, policitémia e hiperbilirrubinémia neonatais, miocardiopatia hipertrófica ou que necessitaram de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos.

Concluimos que a albumina glicada e a frutossamina parecem ser superiores à HbA1c como marcadores de algumas complicações perinatais nos filhos de mulheres com DG.

Os nossos estudos foram unicêntricos e de pequenas dimensões. Além disso, não foram contempladas medidas adicionais de crescimento fetal e de adiposidade, que podem relacionar-se melhor com os biomarcadores do que apenas o peso dos recém-nascidos. Não foi ainda recolhida informação relativa ao perfil lipídico das mulheres, que pode também influenciar o peso dos recém-nascidos.

São necessários mais estudos de maior dimensão para comprovar os nossos achados. A confirmarem-se, tanto a albumina glicada como a frutossamina podem vir a ser ferramentas clínicas importantes na abordagem da DG.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

ABSTRACT

In Gestational Diabetes (GD) there is an association between maternal hyperglycemia and adverse perinatal outcomes (Metzger *et al.*, 2008).

Minimizing negative results implies optimizing metabolic control (Hartling *et al.*, 2013). In current clinical practice, this means adjusting interventions, such as lifestyle modifications or pharmacological therapy, to self-determined daily capillary glycemia profile, in order to reach the recommended targets (Langer *et al.*, 1989, 1991; De Veciana *et al.*, 1995).

Vigilance based on capillary glycemia allows strict metabolic control. It also facilitates the understanding of the relationship with meals, events and physical activity. However, it reflects only the instantaneous glycemia, which is susceptible to factors such as emotions or diet. It is not informative with regard to chronic or average values. In addition, the pain and inconvenience associated with multiple daily capillary punctures often result in poor adherence.

The glycemic indicators can provide different, additional information.

The traditional marker in DM is HbA1c. Its place in approaching pregnant women with type 1 and type 2 DM is already established (*Endocrine Society - ES, 2013; World Health Organization, 2013a; International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO, 2015; Sociedade Portuguesa de Diabetologia - SPD, 2016; American College of Obstetrics and Gynecology - ACOG, 2018; American Diabetes Association - ADA, 2018; National Institute of Care and Excellence - NICE 2018*). Its clinical utility in GD, however, is controversial. In addition to its known and transverse limitations (such as interpretation in hemoglobinopathies or altered half-lives of erythrocytes), there are particularities that may constitute a limitation to its use in pregnancy. For instance, it reflects the average concentration of glycemia over a long period of time (one to four months) if we consider that pregnancy is a dynamic state with a rapidly progressive peripheral resistance to insulin action. It is also affected by the iron deficiency states, so frequent in pregnancy.

There are other, non-traditional biomarkers, with characteristics that make them interesting alternatives as glycemic indicators in GD.

Glycated albumin is informative for average glycemia within two to three weeks prior to its determination. It is not influenced by hemodilution anemia or iron deficiency states. Its current application is limited to situations in which the value of HbA1c is known to be unreliable. It is superior to the traditional marker in predicting cardiovascular complications, hospitalizations and death in the diabetic population under hemodialysis. There are no widely recognized reference ranges for pregnancy.

Fructosamine reflects the average concentration of glucose in the two to four weeks preceding it. It does not change according to the characteristics of hemoglobin and has a technically simple, rapid, accurate and inexpensive analytical determination. As for glycated albumin, its clinical use is limited to populations where it is known that HbA1c is not a good biomarker. It has been shown

to be associated with microvascular, macrovascular complications and mortality in diabetics with chronic renal failure undergoing hemodialysis. There is little evidence of its usefulness in pregnancy.

The main objective of this investigation was to clarify whether, in GD, there is an association between HbA1c, glycated albumin and fructose of pregnant women and negative perinatal outcomes.

For this, we followed a cohort of 100 women with unifetal pregnancy and Gestational Diabetes and their offspring up to the eighth week of puerperium. After exclusion criteria were applied, we analyzed the importance of these markers determined in the month before delivery, in the weight variability of the newborns and whether, individually or in combination, they can help predict the birth of newborns large for gestational age. We also investigated whether there is a relationship with the following neonatal complications: respiratory dysfunction, hypoglycaemia, hypocalcaemia, polycythemia, hyperbilirubinemia, hypertrophic cardiomyopathy and hospitalizations in the Neonatal Intensive Care Unit.

We concluded that all biomarkers under study were associated with newborn weight. For each additional unit of glycated albumin, 20 units of fructosamine, or one unit increase of HbA1c, there was a mean increase in newborn weight of 76.08 g ($p < 0.001$), 69.66 g ($p < 0.001$), and 456.53 g ($p < 0.001$), respectively. The models developed that included fructosamine and glycated albumin performed similarly ($R^2 = 0.62$ and $R^2 = 0.61$, respectively), and better than that of HbA1c ($R^2 = 0.58$). We further studied whether there was an added value of the alternative biomarkers in relation to HbA1c, since the latter is the traditional indicator. In fact, the best models were those in which glycated albumin or fructosamine were added to the base model with the clinical variables and HbA1c ($R^2 = 0.67$ for the clinical model with HbA1c and glycated albumin and $R^2 = 0.66$ for the clinical model with HbA1c and fructosamine).

All biomarkers were associated with the birth of newborns large for gestational age. For each additional unit of glycated albumin, an increase of 20 units of fructosamine or one unit increase of HbA1c, there was an increase in the odds of having a newborn large for gestational age of 61% ($p < 0.001$), of 45% ($p < 0.001$) or four times higher ($p = 0.032$), respectively. The model with the best discriminative ability to identify newborns large for gestational age was the one that included glycated albumin (AUC 0,81), followed by that of fructosamine (AUC 0,79) and only after that of HbA1c (AUC 0,71).

Only glycated albumin and fructosamine were associated with the birth of newborns with respiratory dysfunction. For each increase of one unit of glycated albumin and 20 units of fructosamine there was an increased odd of 41% ($p = 0.004$) and 26% ($p = 0.014$) of having a newborn with respiratory problems. The discriminative ability of glycated albumin for this outcome was higher than that of fructosamine (AUC 0.83 and 0.81, respectively) and both were superior to that of HbA1c (AUC 0.76).

In contrast to HbA1c, glycated albumin and fructosamine were associated with the birth of a child with at least one complication. For each additional unit of glycated albumin and for each

increment of 20 units of fructosamine, there was an increase of 33% ($p=0.015$) and 24% ($p=0.027$), respectively, in the odds of having a newborn with at least one neonatal complication. The model with glycated albumin was the one that obtained the highest AUC, followed by that of fructosamine and then by HbA1c (AUC of 0.82, 0.81 and 0.79, respectively).

In our cohort, the studied biomarkers were not significantly different among women with neonates with and without hypoglycaemia, hypocalcaemia, neonatal polycythaemia and hyperbilirubinemia, hypertrophic cardiomyopathy or hospitalization in the Intensive Care Unit.

We concluded that glycated albumin and fructosamine appear to be superior to HbA1c as markers of perinatal complications in the offspring of women with GD. We do not know if the information given by these alternative glycemic indicators is additional to that of HbA1c.

Our studies were unicentric and with small sample size. In addition, no additional measures of fetal growth and adiposity have been contemplated, which may relate better to biomarkers than just newborn weight. Information on the lipid profile of women, which may also influence the weight of newborns, was not collected as well.

More and larger studies are needed to prove our findings. Both glycated albumin and fructosamine may prove to be important clinical tools in GD management.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS

As questões colocadas e os resultados apresentados e discutidos nesta tese foram publicados nas seguintes revistas científicas:

Mendes N, Tavares Ribeiro R, Serrano F. (2018). Beyond self-monitored plasma glucose and HbA1c: the role of non-traditional glycaemic markers in gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 38(6), pp.762-769. DOI: 10.1080/01443615.2017.1412409.

Mendes N, Alves M, Andrade R, Ribeiro RT, Papoila AL, Serrano F. (2019). Association between glycated haemoglobin, glycated albumin and fructosamine with neonatal birthweight and large-for-date status infants in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 22, pp.1-6. DOI: 10.1080/01443615.2019.1584886.

Mendes N, Alves M, Andrade R, Ribeiro RT, Papoila AL, Serrano F. (2019). Association between glycated albumin, fructosamine and HbA1c with neonatal outcomes in a prospective cohort of women with gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 146(3):326-332. DOI: 10.1002/ijgo.12897.

Esta investigação foi distinguida pela Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal (SPOMMF) com a atribuição da Bolsa de Investigação de 2017 (BI-SPOMMF 2017).

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

COMISSÕES DE ÉTICA

De acordo com o Regulamento nº 320/2015 (Artigo 19º alínea e do Diário da República, 2ª série, Nº 153, 7 de Agosto de 2015), o projeto de investigação foi aprovado pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (autorização nº 4485/2016), pela Comissão de Ética da NOVA Medical School – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa (autorização nº 31/2015/CEFCM), pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (autorização nº 258/2015) e pela Comissão de Ética para a Saúde da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (autorização nº 54/2016) (*vide* capítulo 6 | Anexos).

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

- ACOG** - *American College of Obstetricians and Gynecologists*
- ACHOIS** - *Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women*
- ADA** - *American Diabetes Association*
- AMORIS** - *Apolipoprotein MOrtality RISk*
- ARIC** - *Atherosclerosis Risk in Communities*
- AUC** - *Area Under the Curve*
- CDA** - *Canadian Diabetes Association*
- DG** - *Diabetes Gestacional*
- DGS** - *Direção Geral de Saúde*
- DM** - *Diabetes Mellitus*
- DP** - *Desvio-padrão*
- ES** - *Endocrine Society*
- FIGO** - *International Federation of Gynecology and Obstetrics*
- HAPO** - *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*
- HbA1c** - *Hemoglobina glicada*
- HOMA** - *Homeostasis model assessment*
- HOMA-%β** - *HOMA estimated beta-cell function*
- HOMA- IR** - *Homeostatic model assessment for insulin resistance*
- IADPSG** - *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*
- IC** - *Intervalo de confiança*
- IDF** - *International Diabetes Federation*
- IMC** - *Índice de massa corporal*
- MIG trial** - *Metformin in Gestational Diabetes trial*
- NICE** - *National Institute for Health and Care Excellence*
- OR** - *Odds Ratio*
- OMS** - *Organização Mundial de Saúde*
- PSG** - *Prova de sobrecarga de glicose*
- PTGO** - *Prova de tolerância à glicose oral*
- SPD** - *Sociedade Portuguesa de Diabetologia*
- SPOMMF** - *Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal*
- ROC** - *Receiver operating characteristic*
- RR** - *Risco relativo*
- SGLT1** - *Co-transportador de sódio-glicose 1*
- SGLT2** - *Co-transportador de sódio-glicose 2*
- SGLT4** - *Co-transportador de sódio-glicose 4*

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Valores de glicémia de referência para o diagnóstico de Hiperglicémia na Gravidez.

Quadro 2 - Estratégias de detecção de anomalias da glicémia na gravidez baseada na PTGO realizada entre as 24 e as 28 semanas de gestação.

Quadro 3 - Valores de referência para a PTGO fora do contexto de gravidez.

Quadro 4 - Comparação entre o rastreio e o diagnóstico de DG em diferentes organizações.

Quadro 5 - Estudos que avaliam a relação entre a HbA1c e o peso dos recém-nascidos, estatuto de recém-nascidos grandes para a idade gestacional ou macrossômicos por ano de publicação e altura da determinação da HbA1c.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO GERAL

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

1.1 DIABETES MELLITUS

A DM é um distúrbio de etiologia múltipla, que se caracteriza por uma hiperglicémia com disfunção do metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultante de défices na secreção ou ação da insulina ou de ambas. É uma doença crónica, progressiva, que acarreta graves consequências para a saúde e bem-estar (*International Diabetes Federation - IDF, 2017*).

Segundo a Direção-Geral de Saúde (DGS) (2011), o seu diagnóstico na população geral deve ser feito de acordo com os seguintes parâmetros e valores no plasma venoso:

- 1) Glicémia em jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou
- 2) Sintomas clássicos e glicémia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou
- 3) Glicémia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às duas horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose; ou
- 4) HbA1c $\geq 6,5\%$.

O diagnóstico num indivíduo assintomático não deve ser realizado na base de um único valor anormal de glicémia em jejum ou de HbA1c. Exige confirmação posterior, uma a duas semanas depois.

O diagnóstico de hiperglicémia intermédia ou identificação de categorias de risco aumentado para diabetes, deve basear-se nos seguintes parâmetros:

- 1) Anomalia da Glicémia em Jejum: glicémia de jejum ≥ 110 e < 126 mg/dL (ou $\geq 6,1$ e $< 7,0$ mmol/L);
- 2) Tolerância Diminuída à Glicose: glicémia às duas horas na PTGO ≥ 140 e < 200 mg/dL (ou $\geq 7,8$ e $< 11,1$ mmol/L)

A DM deve ser classificada nas seguintes categorias (DGS, 2011):

1. DM tipo 1 (5-10% dos casos) – devido à destruição das células β dos ilhéus de *Langerhans* do pâncreas, levando à insulinopenia absoluta;
2. DM tipo 2 (cerca de 90% dos casos) – devido a resistência aumentada à insulina;
3. DG – intolerância aos hidratos de carbono diagnosticada ou pela primeira vez detetada no decurso da gravidez;
4. Outros tipos específicos de Diabetes: quando é consequência de um processo etiopatogénico identificado, como i) defeitos genéticos da célula β ; ii) defeitos genéticos na ação da insulina; iii) doenças do pâncreas exócrino; iv) endocrinopatias diversas; v) diabetes induzida por químicos ou fármacos.

O tipo de Diabetes atribuído depende das circunstâncias e do contexto clínico, no momento do diagnóstico. Por exemplo, alguns doentes não podem ser claramente classificados como tendo DM tipo 1 ou DM tipo 2. Efetivamente, a apresentação clínica e a progressão da doença podem variar de forma considerável, em ambas as entidades clínicas (ADA, 2015).

A DM configura-se, segundo a OMS, como a pandemia do século XXI. É uma das quatro doenças crónicas não transmissíveis consideradas prioritárias para ação, como expresso nos objetivos do Plano de Ação Mundial da OMS na luta contra as doenças não transmissíveis (2013-2020) e nos objetivos de Desenvolvimento Sustentável da declaração política das Nações Unidas sobre doenças não transmissíveis (OMS, 2013b; Nações Unidas, 2015). Em 2016 foi aprovada na Assembleia Geral das Nações Unidas uma declaração sobre a DM que a prioriza como problema *major* de saúde pública (Nações Unidas, 2016).

A sua prevalência tem sido crescente nas últimas décadas, estimando-se que, em todo o mundo, aproximadamente 422 milhões de pessoas tinham DM em 2014, comparando com cerca de 108 milhões em 1980. Pensa-se que este trajeto reflete sobretudo o aumento dos fatores de risco associados, nomeadamente a epidemia do excesso de peso e obesidade. Atribuíram-se 1,5 milhões de mortes à Diabetes em 2012. Cerca de 2,2 milhões de mortes adicionais deveram-se a casos de hiperglicémia intermédia. Destes 3,7 milhões de mortes, 43% ocorreram antes dos 70 anos de idade (mortalidade prematura) (OMS, 2016). Segundo a IDF (2017), a população diabética, que se estima exceder os 642 milhões de pessoas em 2040, terá um impacto social e económico cada vez maior.

Em Portugal, foi apurado pelo Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico que a prevalência da DM na população com idades compreendidas entre os 25 e 74 anos foi de 9,8% (superior à média europeia de 9,1%) (INSEF, 2015). O Relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico de 2017 estimou que, em 2015, 9,9% dos adultos portugueses eram diabéticos, valor que nos coloca como o país da Europa com a prevalência mais alta da doença. Distribui-se de forma heterogénea pelo país: a prevalência mais elevada existe na região do Alentejo (11,3%), e a mais baixa na região do Algarve (7,7%), à semelhança do que se passa com a distribuição da obesidade (OECD, 2017).

A DM é um síndrome de afeção multi-sistémica, pelo que a panóplia de complicações que lhe estão associadas é vasta. As complicações microvasculares refletem-se sobretudo no pé (Pé Diabético, que pode culminar em amputações *minor* e *major*), rim (Doença Renal Crónica, que pode conduzir à necessidade de substituição da função renal) e olho (Retinopatia Diabética, que implica perda de visão progressiva e, potencialmente, cegueira). O Enfarte Agudo do Miocárdio e o Acidente Vascular Cerebral, complicações macrovasculares, representam uma parcela muito significativa da morbilidade e mortalidade no contexto da Diabetes (Programa Nacional para a Diabetes, 2017).

Também a traduzir o enorme impacto da DM, estão os custos em saúde. De acordo com os valores apresentados pela IDF (2017) o encargo económico de um indivíduo com Diabetes foi, em 2015, de 1893 euros. Assim, e segundo o Observatório Nacional da Diabetes, esta doença teve no mesmo ano em Portugal, um custo aproximado de 1936 milhões de euros, representando 12% de todas as despesas em saúde e 1% do PIB.

O Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes existe em Portugal desde a década de setenta e é um dos mais antigos e prestigiados programas nacionais de saúde pública. Atendendo à necessidade de inverter a tendência de crescimento desta doença e suas complicações, o atual programa, integrado no Plano Nacional de Saúde, procura reunir e mobilizar as vontades e forças necessárias ao combate desta epidemia. Utiliza, pois, várias estratégias recentemente revistas com a colaboração científica da SPD e das Associações de Diabéticos, na tentativa de consciencializar os cidadãos e capacitar e responsabilizar os sistemas de saúde. É através dele que a DGS pretende, e tem como metas a atingir em 2020: i) diminuir o desenvolvimento de 30000 novos casos; ii) aumentar em 30000 o número de novos diagnósticos e iii) diminuir em 5% a mortalidade prematura por Diabetes em Portugal (Plano Nacional de Saúde, 2015; Programa Nacional para a Diabetes, 2017).

1.2 DIABETES GESTACIONAL

1.2.1. DEFINIÇÃO

A DG consiste num subtipo de intolerância aos hidratos de carbono diagnosticado ou detetado pela primeira vez no decurso da gravidez (Metzger B & Coustan D, 1998; IDF, 2009; OMS, 2013a; ADA, 2015; FIGO, 2015; SPD, 2016; ACOG, 2018).

Desde 2013 que a OMS distingue a DG da Diabetes na Gravidez. Esta última é um subtipo muito menos frequente de hiperglicémia também diagnosticada na gestação, mas que pode refletir a existência de uma Diabetes não diagnosticada previamente. Deve, por isso, ter uma abordagem distinta (Metzger B & Coustan, 1998; IDF, 2009; OMS, 2013a; ADA, 2015; FIGO, 2015; SPD, 2016; ACOG, 2018).

1.2.2. RASTREIO E DIAGNÓSTICO

Os critérios de diagnóstico de anomalias da glicémia no decurso da gravidez recomendados pela DGS para utilização em Portugal desde Janeiro de 2011, e reiterados na atualização de 2017 do Consenso “Diabetes Gestacional” elaborado pela SPD, baseiam-se nos resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) que demonstrou a existência de uma relação linear entre os valores de glicémia materna e morbidade materna, fetal e neonatal (Metzger *et al.*, 2008). Estão de acordo com o proposto pela Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez (IADPSG, 2010).

Devem ser oferecidos a todas as grávidas (rastreamento universal) e envolvem duas fases temporais distintas (DGS, 2011; SPD, 2016):

1. Glicémia plasmática em jejum na primeira consulta de vigilância pré-natal (QUADRO 1).

Um valor em jejum < 92 mg/dL (5,1 mmol/L) implica a realização, entre as 24 e as 28 semanas de gestação, de uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com sobrecarga de 75 g de glicose.

Um valor de glicémia em jejum \geq 92 mg/dL (5,1 mmol/L) mas inferior a 126 mg/dL (7,0 mmol/L) faz o diagnóstico de DG.

Grávidas com valores de glicémia plasmática em jejum \geq 126mg/dL (7,0 mmol/L) ou com um valor de glicémia plasmática ocasional > 200 mg/dL (11,1 mmol/L), se confirmado com um valor em jejum \geq 126 mg/dL, devem ser consideradas como tendo o diagnóstico de Diabetes na Gravidez.

Quadro 1. Valores de glicemia de referência para o diagnóstico de Hiperglicemia na Gravidez.

Glicemia plasmática em jejum	Classificação
< 92 mg/dL (5,1 mmol/L)	Normal
≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L) e < 126 mg/dL (7mmol/L)	Diabetes Gestacional
≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) ou > 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ocasional se confirmado por jejum ≥ 126 mg/dL	Tratar como Diabetes na Gravidez

2. PTGO com 75 g de glicose entre as 24 e as 28 semanas de gestação (QUADRO 2).

Deve ser efetuada a todas as grávidas, exceto àquelas a quem tenha sido previamente diagnosticada Hiperglicemia na Gravidez.

A prova deve ser precedida, nos três dias anteriores à sua realização, de uma atividade física regular e de uma dieta não restritiva que inclua pelo menos 150g de hidratos de carbono. Deve ser realizada de manhã, após um período de jejum de 8 a 12 horas. Consiste na ingestão de uma solução que contenha 75 g de glicose diluída em 250 a 300 mL de água. Implica colheitas de sangue para a determinação da glicemia plasmática em jejum, uma hora e duas horas após a ingestão de glicose. Durante a prova, a grávida deve manter-se em repouso.

Apenas um valor igual ou superior aos expostos no quadro 2 é suficiente para o diagnóstico de Hiperglicemia na Gravidez.

Quadro 2. Estratégia de deteção de anomalias da glicemia na gravidez baseada na PTGO realizada entre as 24 e as 28 semanas de gestação.

Tempo em horas	Normal	Hiperglicemia na Gravidez	
		Diabetes Gestacional	Diabetes na Gravidez
Glicemia plasmática em mg/dL (mmol/L)			
0	< 92 (5,1)	92-125 (5,1-6,9)	≥ 126 (7,0)
1	< 180 (10,0)	≥ 180 (10,0)	-
2	< 153 (8,5)	153-199 (8,3-10,9)	≥ 200 (11,0)

Não deve ser realizada uma PTGO de diagnóstico antes das 24 semanas de gestação, dado que não existe consistência nos resultados encontrados nesse período (Metzger *et al.*, 2008; DGS, 2011; SPD, 2016). Da mesma forma, a PTGO não deve ser repetida após as 28 semanas de gravidez. A realização da prova após esta idade gestacional deve ser excepcionalmente limitada a casos em que a gravidez não foi vigiada até esta altura (DGS, 2011; SPD, 2016). O estudo HAPO (2008), que suporta os critérios de diagnóstico em causa, foi baseado em provas realizadas apenas no período de tempo compreendido entre as 24 e as 28 semanas de gestação (Metzger *et al.*, 2008). Contudo, a OMS (2013a) admite que o diagnóstico possa ser realizado em qualquer fase da gravidez.

Em grávidas previamente submetidas a cirurgia bariátrica estão descritos métodos de diagnóstico alternativos, como a monitorização contínua da glicémia entre as 24 e as 28 semanas de gestação ou a autovigilância glicémica em ambulatório (ACOG, 2009; Narayanan & Syd, 2016). Nestas mulheres, as alterações na absorção dos nutrientes secundárias às modificações anatómicas devidas à cirurgia limitam o valor da PTGO, pelo que esta está desaconselhada.

Todas as mulheres a quem foi diagnosticada DG devem, idealmente seis a oito semanas após o parto, realizar uma PTGO com sobrecarga de 75 g de glicose com duas determinações (em jejum e duas horas após a ingestão de glicose), como forma de reclassificação. A prova é negativa quando os valores de glicémia em jejum forem < 110 mg/dL (6,1mmol/L) e < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) duas horas após a sobrecarga de glicose (QUADRO 3) (DGS, 2011).

Quadro 3. Valores de referência para a PTGO fora do contexto de gravidez.

Classificação	Jejum	Após 2 horas
	Glicémia plasmática em mg/dL (mmol/L)	
Normal	< 110 (6,1) e	< 140 (7,8)
Anomalia da Glicémia de Jejum	≥ 110 (6,1) e < 126 (7,0) e	Se avaliada < 140 (7,8)
Tolerância Diminuída à Glicose	< 126 (7,0) e	≥ 140 (7,8) e < 200 (11,1)
Diabetes Mellitus	≥ 126 (7,0) ou	≥ 200 (11,1)

Não existe uma uniformização internacional quanto ao rastreio e diagnóstico da DG. Isto deve-se sobretudo ao fato de, embora seja sobejamente reconhecido que o tratamento da DG reduz a incidência de desfechos perinatais adversos, não existir um valor de glicémia exato (em jejum ou no contexto da PTGO) a partir do qual estes aumentem, mas antes uma associação linear entre os valores de glicémia e a grande maioria de consequências adversas perinatais associadas (Alwan *et al.*, 2009; Horvath *et al.*, 2010; Farrar *et al.*, 2016). Sociedades distintas aconselham, por isso, formas diferentes de rastrear e diagnosticar esta forma de intolerância aos hidratos de carbono, de acordo com a prevalência da Diabetes na sua população e conforme o que consideram ser mais custo-eficaz para o sistema de saúde do seu país (QUADRO 4) (Coustan, 2013; Scifres *et al.*, 2015; Feldman *et al.*, 2016; Wu *et al.*, 2016). Por exemplo, a IADPSG (2010) calculou os valores para o diagnóstico de DG baseando-se nos dados do estudo HAPO (2008) e assumiu como valores limites aqueles que se associavam a um risco 1,75 vezes superior de um recém-nascido de mãe com DG ter um peso, percentagem de massa gorda corporal ou doseamento de péptido C no cordão umbilical superior ao percentil 90 (Metzger *et al.*, 2008). Em 2013, os mesmos valores foram adotados pela OMS e em 2015 pela FIGO. No entanto, nem todos os países e instituições concordam com estes critérios. Exemplos são o NICE, no Reino Unido, ou a ADA e o ACOG, nos Estados Unidos da

América. Não obstante o estudo HAPO ser multicêntrico e de grandes dimensões, os resultados não foram apresentados por país e a magnitude e forma de associação entre os valores de glicemia e os desfechos perinatais pode variar de acordo com as populações (Farrar *et al.*, 2015).

Quadro 4. Comparação entre o rastreio e o diagnóstico de DG em diferentes organizações.

Organização	Quem rastrear	Método de rastreio	Limite(s) para teste positivo mg/dl (mmol/L)	Teste diagnóstico	Limite(s) para teste positivo mg/dl (mmol/L)
IADPSG	Todas as grávidas	PTGO 75g	Não aplicável	Não aplicável	Jejum \geq 92 (5,1) 1h \geq 180 (10,0) 2h \geq 153 (8,5) \geq 1 valor
IDF	Todas as grávidas	PTGO 75g	Não aplicável	Não aplicável	Jejum \geq 92 (5,1) 1h \geq 180 (10,0) 2h \geq 153 (8,5) \geq 1 valor
ADA	Todas as grávidas	PTGO 75g	Não aplicável	Não aplicável	Jejum \geq 92 (5,1) 1h \geq 180 (10,0) 2h \geq 153 (8,5) \geq 1 valor
CDA	Todas as grávidas	PSG 50g (preferível) Alternativa: PTGO 75g	\geq 140 (7,8)	PTGO 75g	(a)200 (11,1) na sobrecarga com 50g de glicose (b)PTGO 75g Jejum \geq 96 (5,3) 1h \geq 191 (10,6) 2h \geq 162 (9,0) \geq 1 valor
NICE	Grávidas com fatores de risco	Fatores de risco ^a	Não aplicável	PTGO 75g	Jejum \geq 126 (7,0) 2h \geq 140 (7,8) \geq 1 valor
ACOG	Todas as grávidas	PSG 50g	\geq 130 (7,2); \geq 135 (7,5) ou \geq 140 (7,8) ^b	PTGO 100g	(a) Jejum \geq 95 (5,3) 1h \geq 180 (10,0) 2h \geq 155 (8,6) 3h \geq 140 (7,8) ou (b)Jejum \geq 105 (5,8) 1h \geq 190 (10,6) 2h \geq 165 (9,2) 3h \geq 145 (8,0) \geq 2 valores
OMS	(a) Grávidas com fatores de risco (b) Todas as grávidas	(a) Fatores de risco ^c (b) PTGO 75g	Não aplicável	PTGO 75g	Jejum \geq 126 (7,0) 2h \geq 140 (7,8) \geq 1 valor

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists; ADA - American Diabetes Association; CDA- Canadian Diabetes Association; IADPSG - International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group; IDF - International Diabetes Federation; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PSG - Prova de sobrecarga de glicose; PTGO - Prova de tolerância à glicose oral; OMS - Organização Mundial de Saúde.

^a Recém-nascido anterior com peso \geq 4500g, DG em gravidez anterior, familiares em primeiro grau com DM, família com origem em área de alta prevalência de DG, índice de massa corporal $>$ 30 Kg/m².

^b Os profissionais de saúde de uma instituição devem optar por uma única forma de rastreio e diagnóstico de DG e utilizá-los de forma consistente

^c Mulheres mais velhas, obesas, história anterior de intolerância aos hidratos de carbono, DG em gravidez anterior, grávidas com valor ocasional de glicose elevado, recém-nascido anterior macrossômico, história familiar de DM, mulheres de etnia considerada de alto risco para DM.

1.2.3. DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Como os critérios de diagnóstico adotados variam amplamente, por vezes no mesmo país, também as estimativas de prevalência da DG apresentam diferenças muito significativas.

Segundo uma meta-análise da IDF (2014) que incluiu 47 estudos de 34 países, a prevalência global de Hiperglicémia na Gravidez em mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 49 anos foi de 16,9%, o que correspondeu a 21,4 milhões de grávidas. Cerca de 84% destes casos corresponderam a DG, distribuída de forma heterogénea: a prevalência mais elevada encontrava-se no sudoeste asiático (25%), e a mais baixa na América do Norte e Caraíbas (10,4%). Mais de 90% ocorreram nos países em desenvolvimento. Dado que a prevalência é muito maior em grupos etários mais elevados (39,2% em mulheres entre os 40 e os 44 anos e até 47,9% naquelas com idades compreendidas entre os 45 e os 59 anos), e atendendo a que as mulheres de países desenvolvidos têm filhos cada vez mais tarde, em termos proporcionais, estes últimos têm mais casos de Hiperglicémia na Gravidez por nado vivo. Sendo expectável que os países cresçam em direção ao progresso económico e social e que cada vez mais mulheres tenham filhos mais tarde, e considerando o aumento da prevalência da obesidade e da DM tipo 2 em idades mais jovens, espera-se que o impacto da Diabetes na gravidez no mundo continue a crescer (Simmons, 2011; OMS, 2011; Guariguata *et al.*, 2014; IDF, 2014; ACOG, 2018).

Um estudo recente realizado nos Estados Unidos da América, efetuado com o intuito primário de permitir projeções nacionais relativas a doentes que necessitaram de hospitalização (*Research and Quality's Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatient Sample*), estimou que, em 2009, 7% de todas as gravidezes cujos partos ocorreram em meio hospitalar fossem complicadas por Diabetes e cerca de 86% destes casos correspondessem a DG (Correa *et al.*, 2015).

Uma outra investigação, que teve por objetivo averiguar a diferença entre prevalências e formas de abordagem da DG em diferentes países (n=173), através da distribuição de um questionário a trabalhadores de saúde envolvidos nos cuidados de grávidas diabéticas, concluiu que as prevalências estimadas variavam entre 1 a 28%. Os autores consideraram que este amplo intervalo se deveu sobretudo a diferentes formas de fazer o diagnóstico, a tratarem-se de subpopulações distintas e ao facto de que em apenas em 74% destes países existiam recomendações nacionais específicas para a deteção de Hiperglicémia na Gravidez, nem sempre aplicadas de forma uniforme. Concluíram por isso que a comparação direta da prevalência de DG entre países não deve ser realizada (Jiwani *et al.*, 2012).

Em Portugal assistiu-se a um aumento significativo dos casos de DG de 2014 para 2015. No ano de 2016 o número de casos continuou a crescer (mais 186), mas de uma forma mais moderada do que no ano anterior. Ainda assim, apurou-se uma prevalência de 7,5% (considerando as gravidezes de partos ocorridos no SNS, que constituíram aproximadamente 80% de todos os partos do país). A prevalência mais elevada ocorreu nas mulheres que tiveram filhos com 40 ou mais anos de idade (16,5%) (Observatório Nacional da Diabetes, 2016; Programa Nacional para a Diabetes, 2017).

Sabe-se também que a DG é mais prevalente em grupos étnicos em que a DM tipo 2 é mais frequente, como é o caso de afrodescendentes, americanos nativos ou de origem indo-asiática (Caughey *et al.*, 2010). Como em Portugal não é permitido recolher dados étnicos-raciais, desconhece-se a influência de cada grupo específico para a totalidade dos casos de DG do país. A DG aumenta ainda com os mesmos fatores de risco da DM tipo 2, como a obesidade, o sedentarismo e a idade mais avançada (Bouthoorn *et al.*, 2015).

1.2.4. COMPLICAÇÕES MATERNAS, FETAIS, E NA INFÂNCIA, ADOLESCÊNCIA E VIDA ADULTA

1.2.4.1 Complicações Maternas

Doenças hipertensivas da gravidez

Grávidas com DG têm um risco superior de complicações hipertensivas na gravidez (Weissgerber & Mudd, 2015). Como a DG e a pré-eclâmpsia partilham vários fatores de risco, como idade materna avançada, nuliparidade, gestações multifetais, etnia não caucasiana e obesidade pré-concepcional, alguns estudos não conseguiram demonstrar a força da associação entre ambas as entidades. No entanto, um estudo retrospectivo alemão baseado no registo perinatal do país (*German Perinatal Quality Registry*), que incluiu 647392 gravidezes, e cujo objetivo primário era averiguar a associação entre estas duas patologias, concluiu que a DG é um fator de risco independente para a ocorrência de pré-eclâmpsia (OR 1,29; 95% IC 1,19-1,41, após ajuste para idade, nacionalidade, diferenciação laboral, tabagismo, número de fetos, índice de massa corporal pré-concepcional e aumento de peso durante a gestação) (Schneider *et al.*, 2012). Estes resultados estão de acordo com os de outras investigações que se basearam nos registos de nascimento da Suécia e Canadá (Ostlund *et al.*, 2004; Nerenberg *et al.*, 2013).

Phaloprakarn *et al.* (2009) conduziram um estudo que pretendia avaliar os fatores de risco para a ocorrência de pré-eclâmpsia em mulheres com DG. Concluíram que os mais importantes eram: obesidade no primeiro trimestre de gestação (definido como índice de massa corporal – IMC > 27 Kg/m²; OR 10,4; IC 95% 5,3-20,8), diagnóstico de DG antes das 20 semanas de gravidez (OR 8,0; IC 95% 4,3-14,9) e mau controlo metabólico (OR 8,4; IC 95% 5,6-15,4). Yogev *et al.* (2004), também descreveram que mulheres com DG com uma glicémia média em jejum ≥ 115 mg/dL tinham um maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia do que aquelas com valor inferior, 18% vs. 9,8% respetivamente (OR 2,56; IC 95% 1,5-4,3). Outro estudo que incluiu 2037 mulheres com DG e que pretendia avaliar se o IMC prévio, o aumento de peso durante a gravidez e o controlo glicémico durante o terceiro trimestre influenciavam a incidência de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, concluiu que todos estes eram fatores de risco (RR 8,9; IC 95% 5,0-16,0 para o IMC prévio; RR 2,5; IC 95% 1,1-5,5 para o controlo metabólico e RR 1,9; IC 95% 1,1-3,4 para o aumento ponderal durante a gravidez) (Barquiel *et al.*, 2013).

Desconhece-se se a DG e a pré-eclâmpsia partilham a mesma via etiopatogénica. Vários grupos já demonstraram que ambas as entidades têm em comum: (1) disfunção endotelial; (2) alterações do equilíbrio angiogénico (ex. sFlt-1 elevado e/ou baixo fator derivado das plaquetas); (3) aumento do stress oxidativo (ex. aumento dos radicais livres de oxigénio) e (4) dislipidémia (Wiznitzer *et al.*, 2009; Karacay *et al.*, 2010; Zhou *et al.*, 2012; Conti *et al.*, 2013; de Resende Guimarães *et al.*, 2014; Kane *et al.*, 2014). No entanto, estas alterações podem surgir como resposta ao mesmo mecanismo etiopatogénico ou a processos distintos. Existem várias teorias possíveis, ainda não adequadamente testadas. Mastrogiannis *et al.* (2009) defendem que é o aumento da resistência à insulina que desencadeia quer a DG quer a pré-eclâmpsia em mulheres suscetíveis. Wen *et al.* (2012), postularam que o fator desencadeante da pré-eclâmpsia é a predisposição a doenças cardiovasculares prévias à gravidez. Deficiências posteriores na placentação conduziram à disfunção endotelial e inflamação, o que se reflete nos biomarcadores acima mencionados. Já a DG teria origem numa disfunção pré-gravídica das células β do pâncreas, potenciada pelo progressivo aumento da resistência à insulina, parte do processo fisiológico de adaptação do organismo materno à gravidez. A hiperglicémia resultante seria o agente da disfunção endotelial e inflamação, traduzidos nos biomarcadores respetivos.

Uma abordagem distinta consiste em averiguar se o tratamento da DG diminui o risco de pré-eclâmpsia. Mais uma vez, os estudos não são conclusivos (Bevier *et al.*, 1999; Landon *et al.*, 2009; Devere *et al.*, 2013). No entanto, uma meta-análise recente que incluiu 10 ensaios clínicos desenhados com o intuito de estudar os efeitos do tratamento da DG não mostrou associação entre as duas patologias (Poolsup *et al.*, 2014).

Indução do trabalho de parto e cesariana

A DG é um fator de risco independente para indução do trabalho de parto e cesariana (ACOG, 2018). Ehrenberg *et al.* (2004) incluíram 12303 mulheres em prova de trabalho de parto num estudo retrospectivo que tinha como objetivo determinar a influência do IMC pré-concepcional e da DG no risco de parto por cesariana. Concluíram que grávidas com DG tinham um risco de cesariana superior ao de grávidas sem DG (16,7% quando controlado apenas com dieta e 24,7% se necessidade de medicação, vs. 9.5% em controlos). Outras séries descrevem taxas de cesariana em mulheres com DG tão elevadas quanto 47,8% (Inocêncio *et al.*, 2015). Uma investigação publicada em 2016, que incluiu 81748 partos, analisou o impacto dos novos critérios de diagnóstico baseados na IADPSG; mostrou que a DG é um fator de risco independente para indução de trabalho de parto e cesariana, quer o diagnóstico se baseie nas orientações da OMS de 1999, quer nas de 2013 da mesma instituição (fundamentado nas da IADPSG) (Erjavec *et al.*, 2016).

Ocorrência futura de Diabetes *Mellitus* tipo 2, Síndrome metabólico e Doenças Cardiovasculares

Um grupo liderado por Kim (2002) realizou uma revisão sistemática de 28 estudos em que mulheres com DG foram posteriormente testadas para DM tipo 2. A incidência cumulativa de DM tipo 2 oscilou entre 2.6%, quando as mulheres foram avaliadas na sexta semana de puerpério, até mais de 70%, quando os testes para diagnóstico foram realizados 28 anos depois do parto. Verificou-se um aumento acentuado da incidência nos primeiros 5 anos, e depois, após os primeiros 10 anos, um *plateau*. O fator de risco mais importante para a ocorrência de DM tipo 2 foi a elevação da glicémia em jejum durante a gravidez.

Outra revisão sistemática que englobou 675455 mulheres com DG, de 20 estudos distintos, concluiu que estas grávidas têm um risco 7,4 vezes superior de ter DM tipo 2 do que mulheres com uma gravidez sem disfunção do metabolismo da glicose (RR 7,43; IC 95% 4,79-11,51) (Bellamy *et al.*, 2009).

Sabe-se ainda que a progressão para DM tipo 2 é influenciada pela raça, etnia, história familiar de Diabetes, obesidade pré-concepcional e necessidade de insulinoterapia para a obtenção de controlo metabólico durante a gravidez (Ben-Haroush *et al.*, 2004; England *et al.*, 2009; Rayanagoudar *et al.*, 2016; Ghassibe-Sabbagh *et al.*, 2019).

1.2.4.2 Complicações Fetais

Malformações congénitas

A hiperglicémia no período peri-concepcional aumenta o risco de malformações congénitas (Kitzmilller *et al.*, 1996). Daí que este risco seja muito elevado nos casos de Diabetes na Gravidez- 1,9 a 10 vezes mais elevado do que o da população geral (Balsells *et al.*, 2012; Vinceti *et al.*; 2014, Agha *et al.*, 2016). Embora a fisiopatologia da embriopatia nestes casos ainda não seja completamente conhecida, há já alguns aspetos interessantes estudados (Reece, 2012). Sabe-se que a hiperglicémia materna conduz a: (1) anomalias do metabolismo lipídico que condicionam um aumento da prostaglandina E2 envolvida na patência do canal arterial *in utero* (Scheider & Moore, 2006); (2) um aumento da produção de radicais livres de oxigénio, que aumentam o stress oxidativo que por sua vez condicionam risco malformativo (Chang *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2015); (3) alterações nos mecanismos de ativação e inativação das proteínas envolvidas na regulação da morte celular por apoptose, incluindo membros da família das caspases (Zhao *et al.*, 2009; Ornoy *et al.*, 2015).

É controverso se existe um maior risco de malformações congénitas nos filhos de mães com DG ou se são casos de DM tipo 2 inadvertidamente incluídos neste grupo de mulheres (Sheffield *et al.*, 2002; Lapolla *et al.*, 2009; Peticca *et al.*, 2009). Não obstante, as duas meta-análises que avaliaram o risco de malformações congénitas *major* na DG (realizadas entre 1990 e 2014)

mostraram que o risco é ligeiramente superior ao da população geral: RR 1,11-1,4 (Balsells *et al.*, 2012; Zhao *et al.*, 2015).

O IMC prévio à gravidez parece também ter um papel preponderante (Parnell *et al.*, 2017). Um estudo caso-controle que tinha como principal objetivo identificar eventuais características associadas a um aumento do risco malformativo em filhos de grávidas com DG concluiu que a obesidade pré-concepcional foi preditiva de malformações congênitas, sendo o risco tanto maior quanto mais elevado o IMC (Garcia-Patterson *et al.*, 2004). Um estudo multicêntrico caso-controle que envolveu recém-nascidos com (n=13030) e sem (n=4895) malformações congênitas também revelou um risco superior nos filhos de mães com DG, contudo apenas naquelas com IMC pré-gestacional $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ (Correa *et al.*, 2012).

Macrossomia Fetal

A macrossomia fetal, definida como um peso $\geq 4000\text{g}$ ao nascimento, afeta cerca de 12% dos recém-nascidos de gravidezes sem disfunção do metabolismo da glicose e 15-45% daqueles cujas mães têm diagnóstico de DG (Ehrenberg *et al.*, 2004; Yogev *et al.*, 2008; Kamana *et al.*, 2015). Segundo a hipótese de Pedersen modificada, o aumento da resistência à insulina materno conduz a uma hiperglicemia, que, ao contrário da insulina, atravessa a barreira placentária. A partir do segundo trimestre o pâncreas fetal produz insulina em resposta a este excesso de glicemia. É da associação entre a hiperglicemia e hiperinsulinemia fetais e consequente aumento dos depósitos de tecido adiposo que surge a macrossomia (Pedersen, 1952, 1971). Cada vez mais autores salientam que outros nutrientes para além da glicose devem estar implicados no excesso de crescimento fetal observado na DG. Grávidas com DG e um ótimo controle metabólico têm uma incidência de macrossomia fetal muito superior à de grávidas com um metabolismo da glicose normal. Isto parece ser mais evidente nas mulheres obesas com DG (Olmos *et al.*, 2013). Sabe-se também que o padrão de excesso de crescimento dos fetos e recém-nascidos de mães diabéticas é diferente daquele de fetos e recém-nascidos grandes para a idade gestacional (peso acima do percentil 90) de grávidas sem Diabetes. Envolve sobretudo a deposição subcutânea de gordura na região abdominal e interescapular (McFarland *et al.*, 1998).

A macrossomia associa-se a aumento do risco de traumatismo fetal no parto, mas também materno, como lacerações perineais grau 3 e 4. Ainda, ao aumento da probabilidade de hemorragia pós-parto por atonia uterina (cerca de 5 vezes superior) (Lazer *et al.*, 1986; Najafian *et al.*, 2012).

Traumatismos do parto: distócia de ombros, fraturas e lesões do plexo braquial

O padrão particular de distribuição de gordura no recém-nascido de mãe com Diabetes na gravidez condiciona uma diminuição da razão entre as circunferências da cabeça e da região interescapular, aumenta a probabilidade da ocorrência de distócia de ombros, de traumatismo do plexo braquial e de paralisia de *Erb*, independentemente do peso do recém-nascido. No entanto,

a macrossomia fetal aumenta o risco de distócia de ombros, seja qual for a causa do crescimento excessivo. No estudo de Zhang *et al.* (2008), que incluiu dados de quase 6 milhões de nascimentos, o risco de traumatismo associado ao parto foi superior para recém-nascidos com peso >4500g (RR 2,4; IC 95% 2,2-2,5 se peso compreendido entre 4500 e 4999g e RR 3,5; IC 95% 3,0-4,2 se \geq 5000g). Embora sem significado estatístico, o estudo de Langer *et al.* (2005) revelou, em mulheres com IMC normal, uma incidência de distócia de ombros de 1,6%, 1,2% e 0,4% nos grupos com DG não tratada, DG tratada e grávidas sem DG, respetivamente. Já naquelas com excesso de peso ou obesidade a incidência de distócia de ombros foi de 3,2%, 0,7% e 0,8%, respetivamente.

A meta-análise que inclui os dois estudos aleatorizados que avaliaram os efeitos do tratamento da DG mostrou uma diminuição não significativa de traumatismos associados ao parto no grupo tratado, comparando com o grupo de mulheres sem tratamento farmacológico (RR 0,39; IC 95% 0,13-1,15; $p=0,088$) (Horvath *et al.*, 2010).

A paralisia do plexo braquial é, no entanto, um evento obstétrico raro, mesmo em recém-nascidos de mães com diabetes: tem uma incidência estimada entre 0,2 e 3% (Gherman *et al.*, 2006).

Asfixia e morte fetal perinatal

Ao contrário do que se passa na Diabetes prévia à gravidez, tipo 1 ou tipo 2, o aumento da incidência de morte fetal na DG é controverso (de Bernis *et al.*, 2016; Wojcieszek *et al.*, 2018). A incidência de morte perinatal foi avaliada numa coorte retrospectiva que incluiu mais de 83000 nascimentos: 82025 grávidas não eram diabéticas, 160 tinham DM tipo 1, 256 tinham DM tipo 2 diagnosticado antes da gestação e 110 DG. No grupo de mulheres com DG, 16% foram diagnosticadas com DM tipo 2 na reclassificação pós-parto. Quando estas foram excluídas do grupo de mulheres com DG, a mortalidade perinatal foi de 8,9/1000, muito semelhante à da população geral (12,5/1000) (Cundy *et al.*, 2000). A obesidade materna e a macrossomia fetal, independentemente da causa, são fatores de risco conhecidos para a morte perinatal (Cnattingius *et al.*, 1998; Chu *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2008; Ruager-Martin *et al.*, 2010). Dada a sua frequente associação com a DG, é muito difícil avaliar a incidência de morte que se possa atribuir exclusivamente a esta forma de Hiperglicémia na Gravidez. Embora não fosse um dos objetivos primários, o estudo HAPO também não mostrou uma associação entre o risco de morte perinatal e a glicémia materna (Metzger *et al.*, 2008). A meta-análise que avaliou o impacto do tratamento farmacológico da DG não mostrou diferenças na incidência de morte perinatal nos grupos de mulheres com e sem tratamento farmacológico (Horvath *et al.*, 2010).

A fisiopatologia exata da asfixia fetal não é conhecida, embora várias causas de oxigenação fetal insuficiente tenham já sido propostas (Widness *et al.*, 1981; Teramo *et al.*, 1983; Teramo *et al.*, 1987; Salvesen *et al.*, 1993; Mimouni *et al.*, 1998). A hiperglicemia e consequente hiperinsulinismo fetal conduzem a um aumento do consumo de oxigénio, que por sua vez leva a uma hipoxémia na artéria umbilical, como já foi demonstrado no modelo animal (Milley *et al.*, 1984). Um estudo revelou que o aumento de HbA1c no último trimestre da gravidez se correlaciona positivamente

com eritropoiese fetal, mostrando uma ligação possível entre o controlo metabólico materno e a hipoxémia fetal (Widness *et al.*, 1990). Estão também descritas alterações na placenta mesmo em casos de Diabetes com bom controlo metabólico: um aumento do tamanho desta com uma diminuição da razão peso do recém-nascido/peso da placenta, aumento de lesões degenerativas como a necrose fibrinóide e lesões vasculares, imaturidade das vilosidades placentárias e aumento dos glóbulos vermelhos nucleados fetais – todos possíveis marcadores de hipóxia fetal crónica (Daskalakis *et al.*, 2008).

Um estudo prospetivo que incluiu 37 recém-nascidos de mães com DG e 38 controlos, mostrou que os recém-nascidos de mães com DG tinham mais hipoxémia (saturação de O₂ de 63,2% DP 13,9 vs. 53,8% DP 14,6) e maiores concentrações de lactato (1,32 mmol/L DP 0,49 vs. 1,64 mmol/L DP 0,75 m), embora a todos tenha sido atribuída uma pontuação de APGAR normal. Sete dos recém-nascidos de mães com DG tinham um peso > 4000g, mais dois tinham um peso > percentil 90 para a idade gestacional e dois um peso < percentil 10 para a idade gestacional (Taricco *et al.*, 2009).

Disfunção respiratória do recém-nascido

Reconhecem-se três principais fatores associados ao aumento da incidência de disfunção respiratória nos recém-nascidos de mães com diabetes: parto pré-termo, parto por cesariana e atraso na maturação pulmonar fetal.

É difícil avaliar a taxa de prematuridade que se pode atribuir exclusivamente à DG, até porque este diagnóstico conduz frequentemente ao aumento das induções do trabalho de parto antes do termo e, conseqüentemente, ao aumento do número de cesarianas (Naylor *et al.*, 1996). Esta é uma abordagem muito controversa (ACOG, 2018) que decorre frequentemente da tentativa de diminuir eventos como a morte fetal tardia ou traumatismos do parto em recém-nascidos macrossómicos.

Dois estudos avaliaram especificamente o risco de parto pré-termo espontâneo na DG: (1) numa coorte de mais de 46000 gravidezes o risco relativo de parto pré-termo foi de 1,42 (IC 95% 1,15-1,77), sendo tanto maior quanto mais elevada a glicémia materna (Hedderon *et al.*, 2003); (2) um estudo retrospectivo que incluiu 1526 mulheres com DG e 10560 controlos revelou uma incidência de parto pré-termo semelhante em ambos os grupos (10,7% vs. 11,3%; p=0,2), embora maior se considerada apenas a população de mulheres com a glicémia média > 1,05 g/L (RR 1,94; IC 95% 1,25-3,0) (Yogev & Langer, 2007).

Há um atraso na maturação pulmonar de fetos cujas mães têm um mau controlo metabólico. Um estudo prospetivo que envolveu 621 grávidas com Diabetes (tipo não especificado), 261 com um controlo metabólico considerado adequado (glicémia média < 1,05 g/L) e 360 não aceitável (glicémia média > 1,05 g/L), revelou, neste último grupo de mulheres, um risco de ausência de fosfatidilglicerol no líquido amniótico após as 34 semanas de gestação (RR 1,83; IC 95% 1,19-2,84) (Piper *et al.*, 1998).

Um outro estudo que comparou a maturação pulmonar fetal em 590 grávidas sem Diabetes e 295 com Diabetes (74% das quais com DG), revelou um atraso no aparecimento de fosfatidilglicerol no líquido amniótico em todos os casos de Diabetes na gravidez, mas mais significativo nas situações de DM tipo 1 e tipo 2 (Moore, 2002).

O estudo *Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women* (ACHOIS) (Crowther *et al.*, 2005) não mostrou um aumento do risco de disfunção respiratória do recém-nascido em mulheres com DG não tratada, quando comparado com o encontrado em mulheres medicadas (RR 1,52; IC 95% 0,86-2,71; $p=0,15$).

A macrosomia fetal parece também ter um papel preponderante no risco de disfunção respiratória: o estudo de Esakoff *et al.* (2009), que incluiu mais de 36000 grávidas com DG mostrou um risco de disfunção respiratória mais elevado nos recém-nascidos com peso > 4000g (RR 3,1; IC 95% 1,11-8,65).

Complicações metabólicas neonatais

• Hipoglicémia

A DG associa-se a hipoglicémia, policitemia, hiperbilirrubinemia e hipocalcémia do recém-nascido.

A hipoglicémia neonatal é, das complicações metabólicas, a mais frequente. A sua associação a macrosomia fetal e ao aumento dos níveis de péptido C do cordão umbilical (hiperinsulinismo fetal) é desde há muito conhecida (Metzger *et al.*, 2008). Os recém-nascidos de mães com DG podem ter períodos transitórios de hiperinsulinismo com bloqueio da normal ativação das vias metabólicas que conduzem à produção de glicose e corpos cetónicos durante o parto (glicogenólise, neoglicogénese e lipólise), e conseqüente aumento do consumo de glicose pelos tecidos (Hawdon, 2011). A hiperglicémia materna durante o trabalho de parto pode estimular a produção de insulina fetal até duas horas após o nascimento e é por isso um fator importante na determinação da glicémia neonatal. Um estudo prospetivo de 85 mulheres com DG (54 tratadas com insulina), que tinha como principal objetivo avaliar o efeito da glicémia materna durante o parto na glicémia neonatal, concluiu que ambos se correlacionavam negativamente ($p < 0.05$) (Balsells *et al.*, 2010).

Dado que a definição de hipoglicémia neonatal não é consensual, desconhece-se a sua prevalência exata. No entanto, estudos de grandes dimensões reportam taxas de 5 a 7% de hipoglicémia neonatal com necessidade de terapêutica endovenosa (Crowther *et al.*, 2005; Landon *et al.*, 2009). A comparação com a incidência de hipoglicémia em recém-nascidos de mães sem disfunção do metabolismo da glicose é, também, difícil, dado que, na maioria dos estudos, a monitorização da glicémia do recém-nascido difere entre os filhos de mães diabéticas e os de mães saudáveis (Hollander *et al.*, 2007; Mitanchez, 2010a). Além disso, é frequente a medição da glicémia plasmática ser realizada logo após o nascimento, embora em recém-nascidos assintomáticos o significado de episódios de hipoglicémia nesta altura seja muito questionável. Devido à súbita

interrupção do suporte da placenta, ocorre uma queda acentuada da glicémia logo após o parto (que atinge o nadir uma a duas horas depois do nascimento em bebês saudáveis de termo) (Hay & Rozance, 2010). Por este motivo, neste período de tempo, não é possível distinguir entre valores normais e anormais de glicémia em recém-nascidos assintomáticos, pelo que a incidência de hipoglicémia neonatal é frequentemente sobrestimada (Deshpande & Ward, 2005). Três horas após o nascimento ocorre um aumento espontâneo dos níveis de glicémia pela ativação dos normais mecanismos metabólicos regulatórios. Daí que, quando o objetivo é identificar recém-nascidos com uma homeostasia anômala da glicose, a medição da glicémia deva ser realizada apenas após a segunda vez em que são alimentados (Deshpande & Ward, 2005). Atualmente não existe consenso sobre a melhor forma de monitorizar a glicémia destes recém-nascidos (Mitanchéz *et al.*, 2015). A maior parte das sociedades e painéis de peritos concorda que naqueles que são grandes ou pequenos para a idade gestacional, esta deve ser medida em intervalos entre três a seis horas durante o primeiro dia de vida. Ainda, que os que nascem de mães com DG controlada apenas com dieta dispensam a medição da glicémia (Mitanchéz, 2010a; Mitanchéz *et al.*, 2015).

• Hipocalcémia

Define-se hipocalcémia como uma concentração de cálcio plasmático < 2 mmol/L ou concentração de cálcio ionizado $< 1,1$ mmol/L, independentemente da idade gestacional ou do peso do recém-nascido. A hipocalcémia neonatal transitória é reportada sobretudo em casos de grávidas com Diabetes prévia insulino-tratadas e está frequentemente associada a hipomagnesiémia materna e, conseqüentemente, fetal. A gravidade da hipocalcémia parece associar-se ao mau controlo metabólico, dado que a concentração de cálcio neonatal se relaciona negativamente com os níveis de HbA1c (Demarini *et al.*, 1994). Em casos de DG, exceto se esta se acompanhar de outras complicações, a hipocalcémia neonatal muito raramente tem significado clínico (Cordero *et al.*, 1998). A fisiopatologia da hipocalcémia do recém-nascido neste contexto é desconhecida, mas pensa-se que está relacionada com alterações no metabolismo do fósforo e cálcio, com conseqüente diminuição nos níveis de cálcio e vitamina D, sobretudo durante o terceiro trimestre de gestação. Existem estudos a demonstrar uma associação entre a DG e o défice de vitamina D, particularmente nas situações de mau controlo metabólico (Mitanchéz, 2010b; Alzaim & Wood, 2013). Outros fatores, como a prematuridade ou a ocorrência de asfixia neonatal podem contribuir para a hipocalcémia neonatal (Minouni *et al.*, 1990).

• Hiperbilirrubinémia

A hiperbilirrubinémia neonatal é mais frequente em recém-nascidos de mães diabéticas. No entanto, as suas formas graves, que afetam o sistema nervoso central, são pouco frequentes e os casos ligeiros a moderados, não trazem conseqüências adversas importantes para os recém-nascidos (Mitanchéz *et al.*, 2015). A sua fisiopatologia está associada à policitémia, mas outros

fatores, como a prematuridade e a imaturidade dos sistemas enzimáticos hepáticos responsáveis pela conjugação dos ácidos biliares, estão também certamente envolvidos (Mitanchez, 2010b).

O estudo HAPO demonstrou uma fraca associação entre os níveis de glicémia materna determinados durante a PTGO realizada no segundo trimestre e a hiperbilirrubinémia neonatal (RR 1,11; IC 95% 1,05-1,17 para a glicémia uma hora após a sobrecarga de glicose e RR 1,08; IC 95% 1,02-1,13 para a glicémia determinada duas horas após a sobrecarga de glicose) (Metzger *et al.*, 2008). A evidência não mostra uma relação entre a hiperbilirrubinémia neonatal e o tratamento da Diabetes materna: (1) o estudo ACHOIS, conduzido por Crowther (2005) não mostrou diferenças na ocorrência de hiperbilirrubinémia com necessidade de fototerapia entre o grupo de mulheres com Diabetes tratado e o controlado apenas com dieta (9% em ambos; RR 0,93, IC 95% 0,63-1,37; $p=0,98$); (2) na investigação de Landon *et al.* (2009) a incidência de hiperbilirrubinémia neonatal foi de 9,6% no grupo tratado e 12,9% no grupo controlo (RR 0,74; IC 95% 0,49-1,12, $p=0,12$).

Distúrbios cardíacos do recém-nascido

Fetos expostos a hiperglicémia e hiperinsulinismo materno podem desenvolver miocardiopatia hipertrófica. Caracteriza-se por uma hipertrofia e hiperplasia miofibrilar que envolve predominantemente o septo interventricular e, nos casos mais graves, pode estender-se ao miocárdio adjacente. Associa-se a uma diminuição da distensibilidade e aumento da contratilidade de ambos os ventrículos. A grande maioria dos casos é assintomática e resolve espontaneamente em poucos meses. No entanto, a hipertrofia septal pode conduzir a uma estenose sub-aórtica e insuficiência mitral secundária. A morbimortalidade significativa associa-se mais frequentemente a casos de DM tipo 1 e tipo 2 do que a de DG (Russel *et al.* 2008; Hay, 2012; Mitanchez., 2015). A incidência de hipertrofia do septo interventricular varia muito (25% a 75%), mas é sempre mais baixa nos casos de DG (Veille *et al.*, 1992; Oberhoffer *et al.*, 1997). Não obstante, os estudos mais recentes mostram que um bom controlo metabólico não previne inteiramente a hipertrofia septal, independentemente do tipo de Diabetes na gravidez (Garcia-Flores *et al.*, 2011; Chu *et al.*, 2012).

Também de forma menos significativa que nos casos de DM tipo 1 e DM tipo 2, os estudos mostram uma associação entre DG e o aumento da incidência de malformações cardíacas (RR de 1,1 a 1,3) (Balsells *et al.*, 2012). A incidência mais elevada é reportada por Billionnet *et al.* (2017) que conduziu um estudo caso-controlo numa coorte de todas as mulheres que tiveram parto em 2012 em França (57629 com DG). As malformações mais frequentes foram os defeitos do septo interventricular, a transposição dos grandes vasos, o síndrome do coração esquerdo hipoplásico e o *truncus arteriosus* (Corrigan *et al.*, 2009).

1.2.4.3 Complicações na Infância, Adolescência e Vida adulta

Anomalias no metabolismo dos hidratos de carbono e obesidade

Foi no início dos anos 80 que David Barker *et al.* propuseram que as principais doenças cardiovasculares e metabólicas do adulto têm a sua origem na vida intrauterina. A teoria de que a exposição à hiperglicémia materna *in utero* se associa à obesidade e disfunção do metabolismo da glicose na descendência surgiu pouco tempo depois (Freinkel, 1980). Contudo, a evidência do mesmo ainda não é, em alguns aspetos, conclusiva.

Existem três revisões sistemáticas e meta-análises que avaliam a associação entre Diabetes na gravidez e o excesso de peso e obesidade na descendência: a de Kim *et al.* (2011), que inclui 30624 crianças de 12 estudos; a de Philipps *et al.* (2011), que faz a sua análises sobre 927 filhos de mães com Diabetes e 26384 controlos de 9 estudos; e a mais recente, conduzida por Kawasaki (2018), que envolveu 26509 crianças de 20 estudos observacionais. Todas concluíram que a associação entre DG e o IMC elevado e obesidade na descendência deixa de existir se considerado o IMC pré-concepcional materno.

Há, no entanto, evidência interessante que advém de estudos individuais, da possível ligação entre a DG e o IMC da descendência. Os índios Pima têm uma prevalência excepcionalmente elevada de obesidade e DM tipo 2, essencialmente devido a uma forte predisposição genética. Um estudo realizado em irmãos revelou que o IMC de crianças nascidas depois da mãe ter Diabetes na gravidez era 2,6 Kg/m² superior ao IMC médio daquelas nascidas antes deste diagnóstico (Dabelea *et al.*, 2000). Um estudo multicêntrico realizado nos EUA mostrou que a percentagem de crianças com excesso de peso era superior naqueles cuja mãe teve DG (9,7% vs. 6,6%) (Gillman *et al.*, 2003). Um estudo sueco prospetivo de grandes dimensões concluiu que o IMC de rapazes aos 18 anos era 0,94 Kg/m² superior ao de irmãos nascidos antes da mãe ter Diabetes, após ajuste para a idade, paridade e nível educacional (Lawlor *et al.*, 2011).

Uma meta-análise das investigações que avaliam a relação entre DG e anomalias no metabolismo dos hidratos de carbono na descendência mostrou, em todas as idades, uma maior incidência de valores elevados de glicémia duas horas após sobrecarga de glicose e, a partir dos 20 anos, uma maior incidência de DM tipo 2, Anomalia da glicémia de jejum e Anomalia da tolerância à glicose (Kawasaki *et al.*, 2018).

Embora haja evidência crescente a suportar a associação entre a exposição à hiperglicémia materna *in utero* e o excesso de peso, obesidade e anomalias do metabolismo dos hidratos de carbono na descendência, muitas questões carecem ainda de resposta porque é particularmente difícil distinguir entre a magnitude do impacto da genética, do estilo de vida e do ambiente intrauterino nos desfechos em causa.

Doenças renais e cardiovasculares

Os filhos de mães com Diabetes na gravidez têm um aumento dos níveis circulantes de moléculas de adesão associadas a disfunção endotelial. Estes marcadores de lesão cardiovascular estão presentes nas fases pré-clínicas da aterosclerose e da DM (West *et al.*, 2011). Nos índios Pima, a descendência de mulheres com Diabetes na gravidez tem uma pressão arterial sistólica média mais elevada do que os filhos de mães que só desenvolveram Diabetes depois da gravidez, mesmo após ajuste para a adiposidade (Bunt *et al.*, 2005). A revisão sistemática que avalia os estudos que exploram esta relação entre a Diabetes na gravidez e a pressão arterial sistólica na infância confirma a associação positiva, mas apenas para a descendência de sexo masculino. Há, no entanto, mais uma vez, evidência de que esta associação pode ser influenciada pelo IMC materno pré-concepcional (Aceti *et al.*, 2012).

A informação que advém das ciências básicas é também crescente: (1) estudos *in vitro* e *in vivo* do grupo de Ingram (2008) mostram um aumento de substâncias consideradas marcadores de disfunção endotelial em filhos expostos a hiperglicémia no ambiente intrauterino (Blue *et al.*, 2014; Gui *et al.*, 2016); (2) a angiotensina II, que aumenta a resposta vasoconstritora à endotelina-1 e induz a apoptose das células endoteliais dos vasos do cordão umbilical, tem uma concentração mais elevada no sangue do cordão de recém-nascidos de mães diabéticas do que naqueles de mães sem Diabetes na gravidez (Kobayashi *et al.*, 2008; Bian *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2013)

A exposição a um ambiente de hiperglicémia *in utero* é também considerada um fator de risco para doença renal. Nos índios Pima há um aumento de excreção urinária de albumina nos filhos de mães com DG (58%), quando comparado com os filhos de mães sem Diabetes (40%) (Nelson *et al.*, 1998). Estas alterações podem condicionar o normal crescimento e desenvolvimento dos glomérulos renais e também uma diminuição do número de nefrónios (Dyck *et al.*, 2011; Mitanchez *et al.*, 2015).

1.2.5 MONITORIZAÇÃO DO CONTROLO METABÓLICO

A gravidez é um estado diabetogénico. A glicémia em jejum é mais baixa do que aquela da mulher não grávida, devido à utilização preferencial de glicose como substrato pela unidade feto-placentária, e existe uma hiperglicémia pós-prandial, mediada por algumas hormonas placentárias que condicionam uma intolerância aos hidratos de carbono. A resistência periférica à insulina aumenta ao longo de toda a gestação, estabilizando apenas no final do terceiro trimestre. Em mulheres com normal função pancreática, a produção de insulina consegue responder adequadamente a este enorme desafio fisiológico, com uma manutenção dos níveis de normais de glicose. O mesmo não sucede em mulheres com DG.

Atualmente a vigilância do perfil glicémico na DG baseia-se na auto-monitorização da glicémia capilar. Os indicadores de controlo glicémico têm também um papel preponderante.

1.2.5.1 Glicémia Capilar

Não existe consenso sobre quando e quantas vezes deve ser determinada a glicémia capilar nas mulheres com DG.

Tanto a monitorização em jejum como a pós-prandial são importantes. A determinação da glicémia pré-prandial é sobretudo relevante em mulheres com DM tipo 1 e tipo 2 e que necessitam da utilização de insulinas de ação rápida cuja dosagem depende deste valor. O aumento da glicémia média em jejum demonstrou uma relação positiva com o aumento da massa gorda do recém-nascido de mãe diabética. Por sua vez, o aumento da massa gorda neonatal associa-se a obesidade e Diabetes na infância (Durnwald *et al.*, 2011). Os valores pós-prandiais parecem associar-se melhor ao peso do recém-nascido e risco de complicações hipertensivas da gravidez. A atuação baseada na monitorização pós-prandial demonstrou já ter impacto na melhoria do controlo glicémico, diminuição da incidência de macrossomia fetal, pré-eclâmpsia, taxa de cesarianas por distócia e episódios de hipoglicémia clinicamente relevantes do recém-nascido (Jovanovic-Peterson *et al.*, 1991; de Veciana *et al.*, 1995; Manderson *et al.*, 2003; ADA, 2018). Até à data, nenhum estudo demonstrou a superioridade da monitorização da glicémia pós-prandial uma ou duas horas após o início da refeição (Moses *et al.*, 1999; Sivan *et al.* 2001; Weisz *et al.*, 2005). Talvez porque o pico da glicémia pós-prandial parece ocorrer 90 minutos após o início da refeição (Ben-Haroush *et al.*, 2004).

A maioria das sociedades recomenda a realização de quatro determinações de glicémia capilar diárias: em jejum e uma hora após o início das três principais refeições. Pode e deve existir um ajuste, se necessário (ES, 2013; OMS, 2013; FIGO, 2015; SPD, 2016; ADA, 2018; ACOG, 2018; NICE 2018). No entanto, e mesmo quando há evidência de um bom controlo metabólico, é raro recomendar menos do que duas medições da glicémia diárias. Contudo, um estudo recente mostrou que, em mulheres com DG e um bom controlo metabólico após apenas uma semana de modificação do estilo de vida (dieta e exercício físico adaptados), a taxa de recém-nascidos grandes para a idade gestacional foi semelhante quando a auto-determinação da glicémia (quatro vezes por dia) foi realizada diariamente ou em dias alternados. A adesão ao esquema de monitorização foi superior com esta última modalidade (Mendez-Figueroa *et al.*, 2017).

Não há estudos conclusivos que comparem o impacto dos vários valores de glicémia propostos como objetivos a atingir na mulher com DG. Aliás, o estudo HAPO mostrou claramente que os desfechos materno-fetais adversos são tanto mais frequentes quanto mais elevada a glicémia na PTGO (Metzger *et al.*, 2008). Os valores propostos como alvos glicémicos não são consensuais (Kelley *et al.*, 2015). Os aconselhados pela SPD (2016), e à semelhança do que sucede por muitas outras sociedades internacionais, são (Metzger *et al.*, 2007; Endocrine Society, 2013; OMS, 2013; FIGO, 2015; ACOG, 2018; ADA, 2018; NICE, 2018):

- glicémia em jejum \leq 95 mg/dl (\leq 5,3 mmol/L)

- glicémia uma hora após o início das refeições ≤ 140 ($\leq 7,8$ mmol/L).
- glicémia duas horas após o início das refeições ≤ 120 ($\leq 6,7$ mmol/L).

No caso de não se conseguirem atingir estes valores sem a ocorrência de episódios significativos de hipoglicémia, muitos peritos sugerem uma individualização destes alvos terapêuticos (ES, 2013; ADA, 2018).

Geralmente, as glicémias capilares são, numa fase inicial, avaliadas semanalmente pelo profissional de saúde. Se existirem muitos episódios de valores alterados pode ser necessário mais do que uma avaliação por semana. Inversamente, nas grávidas com um bom e estável controlo metabólico, a periodicidade deve ser espaçada.

———— LIMITAÇÕES DA AUTO-MONITORIZAÇÃO DA GLICÉMIA CAPILAR ————

Considerações sobre os medidores de glicémia

Os medidores da glicémia capilar comercialmente disponíveis variam amplamente em relação ao tamanho do dispositivo, volume de amostragem de sangue necessário, velocidade de execução do teste, capacidade de memória, custos, tipo de tecnologia utilizada e de tiras de teste (Briggs & Cornell, 2004). Todos funcionam através de um de dois mecanismos: reflexão (fotométricos) ou eletroquímico (amperométricos). Os fotométricos medem a variação da coloração da tira de teste que sucede após uma reação enzimática com o sangue total; os amperométricos medem o potencial eletroquímico baseado na oxidação da glicose em pequenas porções de sangue total (Cornell, 2003).

Segundo a *International Organization for Standardization*, a exatidão dos medidores de glicémia atualmente disponíveis é bastante inferior ao que seria desejável, sobretudo para valores de glicémia inferiores a 75 mg/dL. A auto-monitorização da glicémia plasmática apresenta, portanto, erros significativos que são frequentemente não considerados e mal compreendidos pelos utilizadores e profissionais de saúde (*International Organization for Standardization*, 2003; Ginsberg, 2009; Hirsch *et al.*, 2008; Freckmann *et al.*, 2017).

A falta de exatidão advém de fatores relacionados com as tiras de teste, físicos, relacionados com o utilizador e farmacológicos.

Fatores relacionados com as tiras de teste

A quantidades de enzimas existente nas tiras de teste tem uma grande variação, que pode condicionar alterações na leitura e, conseqüentemente, diminuir a precisão e reprodutibilidade da medição (Ginsberg, 2009).

A glicose oxidase é a enzima mais frequentemente utilizada nos biossensores amperométricos, com vista a detetar os níveis de glicose. Isto é efetuado através do registo do número de eletrões que

passam pela enzima, por conexão desta a um elétrico e medindo a carga resultante. Assim, as tiras de teste requerem condições de armazenamento e têm um tempo finito de duração, geralmente até dois anos. Acondicioná-las a altas temperaturas ou em ambientes muito húmidos pode conduzir a erros importantes de subestimação ou sobrestimação do valor de glicémia (diferente conforme as diferentes marcas comerciais). Regra geral, os dispositivos medidores de glicose não conseguem detetar tiras de teste inadequadas (Bamberg *et al.*, 2005; Ginsberg, 2009).

- **Fatores físicos**

Os mais importantes são a altitude e a temperatura.

Os biossensores com glicose oxidase são sensíveis à concentração de oxigénio do ambiente envolvente: concentrações elevadas de oxigénio levam a uma subestimação do valor de glicose e concentrações baixas a uma sobrestimação. Os biossensores cuja reação enzimática é mediada pela glicose desidrogenase são menos influenciados pela concentração de oxigénio do meio ambiente, e, logo, pela altitude (Ginberg, 2009).

A influência da temperatura é menos previsível porque não está relacionada com a tecnologia usada para determinar o valor de glicémia, mas a fatores específicos de cada marca. Estão descritos erros de 5 a 7% relacionados com temperaturas extremas (Ginberg, 2009). Temperaturas ambiente muito baixas podem interferir também com a medição por condicionarem uma vasoconstrição periférica e, logo, uma diminuição do aporte sanguíneo às extremidades, como os capilares na pele dos dedos das mãos (Haupt *et al.*, 2005).

- **Fatores farmacológicos**

Muitos fármacos podem interferir com a medição da glicémia capilar pelos medidores de glicose utilizados em ambulatório.

Nos biossensores com glicose oxidase, o acetaminofeno, a L-dopa, a tolazamida e o ácido ascórbico interagem com o elétrico originando alterações da leitura (Kost *et al.*, 1998). Naqueles em que a enzima é a glicose desidrogenase, pode existir interferência na leitura pela presença de outros açúcares, como a xilose e a maltose. A icodextrina pode sobrestimar o valor da glicose plasmática em mais de 100 mg/dL (Schleis, 2007).

Os fabricantes geralmente não informam em relação a quais os fármacos específicos que podem interferir com a leitura dos seus dispositivos.

- **Fatores relacionados com o doente**

Anomalias do hematócrito afetam a auto-determinação das glicémias plasmáticas: hematócritos inferiores a 30% sobrestimam o valor da glicémia e superiores a 55% subestimam o mesmo (Negrato & Zajdenverg, 2012). Dada a hemodiluição fisiológica da gravidez, frequentemente acompanhada de anemia, um hematócrito baixo não é raro na grávida diabética, sobretudo no terceiro trimestre de gestação.

Quando a medição da glicose é realizada em laboratórios, após obtenção do sangue por punção venosa, a determinação é efetuada no plasma e não no sangue total, ao invés do que sucede na auto-determinação da glicémia capilar. A maior densidade do sangue total, em comparação com o plasma, condiciona que o conteúdo de glicose seja 10 a 15% inferior (Briggs & Cornell, 2004). Não obstante, a maioria dos medidores de glicose modernos converte automaticamente o resultado para os respetivos valores de glicémia plasmáticos, como aconselhado pela Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial (D´Orazio *et al.*, 2005).

As tiras de teste que funcionam por um mecanismo eletroquímico podem também ser alteradas por substâncias como os triglicéridos, o ácido úrico e o oxigénio (Kost *et al.*, 1998; Ervin and Kiser, 1999; Ginsberg, 2009). A hipertrigliceridémia, frequente na gravidez, sobretudo no terceiro trimestre, condiciona uma subestimação dos valores de glicémia. Já a hiperuricémia pode mediar uma sobrestimação dos mesmos, à semelhança do que se passa na presença de hipoxémia.

Não lavar as mãos antes de realizar a punção capilar pode também alterar significativamente os resultados visto que, como a maioria dos dispositivos atuais utiliza microamostras, pequenas quantidades de contaminantes podem ser determinantes (Ginsberg, 2009).

Assim, é possível minimizar alguns dos erros na automonitorização da glicémia. Primeiro através de uma comunicação eficaz com a grávida, que lhe permita compreender a importância da sua realização para a redução das complicações perinatais. Depois, através de uma correta educação sobre a utilização dos dispositivos medidores de glicémia. A adoção de medidas simples pode ser determinante: lavar as mãos antes de efetuar a punção capilar, usar as tiras de teste antes do término da validade, rejeitá-las se tiverem sido submetidas a um acondicionamento impróprio ou sujeitas a alterações da temperatura ou humidade. Estigmas relacionados com a realização da punção em locais públicos e a dor e inconveniência de determinações múltiplas podem também ser obstáculos.

Há que notar que, durante a gravidez, pequenas alterações dos valores de glicémia podem ter importância clínica. Na realidade, nem sempre é fácil avaliar o quão perto do valor real estará o valor de glicémia determinado pelos dispositivos usados pela grávida. O grupo de Perera (2011) mostrou uma diferença de 15% entre os valores de glicémia determinados pelos medidores de glicémia capilar e os níveis de glicémia plasmáticos em mulheres com Diabetes na Gravidez. Foram encontradas diferenças de até 15 mg/dl. Por outro lado, Kong *et al.* (2010) reportaram uma concordância de aproximadamente 90% entre os valores de glicémia plasmática e os obtidos por auto-monitorização da glicémia por punção capilar, em mulheres com DG e bom controlo metabólico.

1.2.5.2 Indicadores de controlo Glicémico

Os marcadores de controlo glicémico são substâncias que têm características que lhes permitem espelhar a glicémia média durante um período de tempo anterior à sua determinação analítica.

O biomarcador tradicional utilizado na DM é a HbA1c. Existem outros, como é o caso da albumina glicada, da frutossamina e do 1,5-Anidro-D-glucitol, que são alternativas possíveis em determinadas situações. Carecem, no entanto, de validação clínica para a sua utilização por rotina, na DG.

Hemoglobina Glicada (HbA1c)

Consiste numa molécula de hemoglobina ligada pelo terminal N da valina da cadeia β a uma molécula de glicose, através de um processo espontâneo, não enzimático e irreversível.

Foi identificada há mais de 40 anos e é atualmente o marcador padrão de glicémia na DM.

• Fisiologia na gravidez e valores de referência

Como o eritrócito tem uma semi-vida de cerca de 120 dias, a HbA1c reflete a glicémia média nos quatro meses anteriores à sua determinação: 50% traduz a glicémia média do último mês, 25% dos últimos um a dois meses e 25% dos últimos dois a quatro meses (Tahara & Shima, 1995).

O comportamento da HbA1c durante uma gravidez normal foi descrito pela primeira vez por Phelps *et al.* (1983). Na altura, e através da análise de 377 grávidas não diabéticas, demonstraram que a HbA1c tem um comportamento bifásico: decresce progressivamente até atingir o nadir às 24 semanas, e depois aumenta gradualmente até ao final da gestação. Dois anos mais tarde, um estudo longitudinal de 21 grávidas mostrou o mesmo comportamento bifásico da HbA1c, mas com um nadir às 17 semanas (Worth *et al.* 1985). O mesmo foi posteriormente publicado pela Sociedade Nipónica de Diabetes e Gravidez: de acordo com a análise de 574 grávidas japonesas com um normal metabolismo da glicose, a HbA1c tende a diminuir até ao meio da gravidez e depois aumenta progressivamente até ao seu final. Estabeleceram um intervalo de referência para a HbA1c entre 4,4 a 5,7% (Hiramatsu *et al.*, 2012). Em 2006, Mosca *et al.* publicaram um estudo que envolveu 445 grávidas sem Diabetes e 384 controlos (mulheres não grávidas) de 5 Unidades de Diabetes italianas. Concluíram que o intervalo de referência para grávidas saudáveis estava compreendido entre 4,0 e 5,5%, e que era mais baixo do que aquele das mulheres não grávidas (4,8 a 6,2%). Em 2012 foi publicada uma investigação que incluiu 311 caucasianas não diabéticas: 246 grávidas (40 no primeiro, 106 no segundo e 100 no terceiro trimestres de gestação), e 65 não grávidas. Os valores de referência de HbA1c para as mulheres não grávidas estavam compreendidos entre 4,8 e 5,5%. Para as grávidas oscilaram entre 4,3 a 5,4% no primeiro, 4,4 a 5,4% no segundo e 4,7 a 5,7% no terceiro trimestres de gestação (O'Shea *et al.* 2012). Um estudo holandês que envolveu 250 grávidas saudáveis (93 no primeiro, 86 no segundo e 71 no terceiro trimestres de gestação),

todas com IMC < 30 Kg/m² e sem história familiar de Diabetes, concluiu também que os intervalos de referência em todos os trimestres são inferiores aos da população de mulheres não grávidas. Os intervalos encontrados foram de 4,2-5,4%; 3,9-5,5% e 4,1-5,8%, para o primeiro, segundo e terceiro trimestres de gestação, respetivamente (Versantvoort *et al.*, 2013).

O grupo de Sánchez-González (2018) conduziu recentemente um estudo transversal em grávidas mexicanas sem Diabetes (84 no primeiro, 448 no segundo e 193 no terceiro trimestres de gestação). Os intervalos de referência encontrados, por trimestre de gravidez, foram: 4,5-5,6%; 4,4-5,5%; e 4,5 a 5,6%.

Não existe, portanto, consenso quanto aos valores de referência para a HbA1c durante a gestação.

São necessários mais estudos e de maior dimensão. Contudo, afigura-se uma tarefa difícil, dada a multiplicidade de fatores podem influenciar o valor da HbA1c.

• Fatores que podem influenciar o valor da HbA1c

A HbA1c não deve ser utilizada como indicador de glicémia quando existem condições que alteram a semi-vida dos eritrócitos ou a glicação não enzimática de proteínas. São exemplos a anemia hemolítica, a anemia da doença crónica, a insuficiência renal crónica e a doença hepática grave, que resultam numa diminuição dos valores de HbA1c.

Variações congénitas da molécula de hemoglobina (hemoglobinopatias) influenciam os valores de HbA1c sobretudo através da interferência com os métodos da sua determinação laboratorial. A suscetibilidade à interferência varia, portanto, consoante o método de determinação. Como algumas metodologias são menos afetadas pelas hemoglobinopatias (como a cromatografia de afinidade do borato), existem autores que defendem que a determinação da HbA1c por estes métodos deve ser considerada em populações com uma elevada prevalência destes distúrbios. Outros indicam que, em caso de suspeição de hemoglobinopatia, a HbA1c não deve ser considerada como teste de diagnóstico ou monitorização da glicémia, devendo ser substituída por outros marcadores.

Fora do contexto da gravidez, sabe-se que os valores de HbA1c podem ser afetados pelo tabagismo, consumo de álcool e tipo de dieta (Cohen & Herman, 2014; Sakane *et al.*, 2017). Portanto, nestas situações, o valor de HbA1c pode não traduzir de forma fidedigna a glicémia média nos meses anteriores à sua determinação.

Existe também evidência de assimetrias entre os valores de HbA1c nos diferentes grupos étnicos. Herman *et al.* (2017) mostraram que, nos Estados Unidos da América, e em grupos com tolerância à glicose idêntica (determinada através de várias medidas de glicémia), os valores médios de HbA1c eram 0,4% mais elevados em mulheres afro-americanas e 0,3% em asiáticas do que em caucasianas. Um outro estudo mostrou que a HbA1c média é superior em afro-americanas comparativamente com mexicanas e caucasianas não hispânicas (Ziemer *et al.*, 2010). No Reino Unido, mulheres asiáticas têm medidas de HbA1c 0,2% superiores aos das caucasianas de

origem europeia com tolerância à glicose sobreponível noutras medidas de glicémia (Likhari & Gama, 2009; Mostafa *et al.*, 2012). Desconhece-se se estas diferenças se devem a prevalências diferentes em condições que possam afetar a semi-vida dos eritrócitos ou a diferenças genéticas nos mecanismos de glicação proteica.

Um estudo multicêntrico transversal recente, que tinha como objetivo identificar os fatores que interferiam com os valores de HbA1c numa população com hiperglicémia intermédia ou DM, concluiu que o IMC se correlacionava com valores mais elevados de HbA1c (Sakane *et al.*, 2017). Existe menos evidência disponível em mulheres grávidas e nenhum estudo apenas em mulheres com DG. No entanto, no estudo conduzido pelo *Japan Glycated Albumin Study Group* que avaliou os fatores que influenciavam a albumina glicada e a HbA1c durante a gravidez, e que envolveu 574 grávidas japonesas saudáveis, verificou que esta última era mais elevada no grupo de grávidas obesas (Hiramatsu *et al.*, 2012).

Recentemente, foram enviadas amostras de sangue total para mais de 200 laboratórios australianos com o intuito avaliar a variabilidade na determinação da HbA1c. Mais de 90% dos resultados estavam compreendidos em 6% da mediana. O autor concluiu que ainda há espaço para melhoria na execução deste teste (Florkowski, 2013).

O estado de reservas de ferro parece também ser um fator importante na interpretação do valor de HbA1c. Este marcador está elevado em indivíduos com anemia ferropénica (Coban *et al.*, 2004; Ahmad & Rafat, 2013). Koga *et al.* (2007) mostraram que a HbA1c está ainda elevada em mulheres com estados de ferropénia mesmo sem anemia estabelecida. Pouco tempo depois, Hashimoto *et al.* (2008) reportaram que, em grávidas saudáveis, e ao contrário do que é válido para a albumina glicada, o valor de HbA1c está elevado (em relação aos valores reais de glicémia) em estados de ferropénia no final da gravidez. Finalmente, em 2010, o mesmo grupo mostrou através de um estudo longitudinal de 17 grávidas com Diabetes, que a HbA1c, e mais uma vez ao contrário da albumina glicada, estava elevada no final da gravidez em mulheres com deficiência de ferro (Hashimoto *et al.*, 2010). Posteriormente, Rafat *et al.* (2012) voltaram a relatar um aumento da HbA1c nos estados de ferropénia de mulheres grávidas não diabéticas, mas com valores menos elevados nos casos de suplementação com ferro.

• Importância da HbA1c no rastreio e diagnóstico da Diabetes Gestacional

Há mais de 30 anos que se investiga a potencial utilização da HbA1c como marcador de rastreio ou diagnóstico da DG (Artal *et al.*, 1984; Cousins *et al.*, 1984; McFarland *et al.*, 1984, Odsaeter *et al.*, 2016). No entanto, a evidência disponível não mostra a sua superioridade em relação às alternativas usadas atualmente (Agarwal *et al.* 2005; Moses, 2012; Rajput *et al.*, 2012).

Os estudos mais recentes parecem reconhecer a sua utilidade no diagnóstico de DG em mulheres com fatores de risco para DM, sobretudo se avaliada durante o primeiro trimestre (Garner *et al.*, 2014; Odsaeter *et al.*, 2015). O grupo de Garner estudou 187 grávidas consideradas de risco

para o desenvolvimento de DG pelos critérios da ADA e com HbA1c no primeiro trimestre < 6,5%; aquelas com HbA1c compreendido entre 5,7% e 6,4% apresentaram um risco cinco vezes superior de ter DG (RR 5,43; IC 95% 1,69-17,44) do que aquelas com HbA1c < 5,7% (Garner *et al.*, 2014).

Durante o segundo trimestre os resultados das investigações não são tão consistentes, embora este período da gravidez seja cativante, dado que é quando se realiza a PTGO e é amplamente reconhecido como uma fase adequada para intervenções. Ho *et al.* (2017) realizaram um estudo prospectivo multicêntrico que envolveu 1989 grávidas tailandesas com uma PSG de 50g positiva e posterior PTGO de 100g. A curva ROC mostrou que o valor de HbA1c ótimo para o diagnóstico de DG (determinado entre as 23 e as 32 semanas) era de 5,7%. Mesmo assim, a AUC da curva ROC foi de 0,70.

A evidência disponível parece, portanto, indicar que a HbA1c é mais útil para prever a ocorrência futura de DM tipo 2 do que como ferramenta de diagnóstico de DG. No entanto, e embora, atualmente, não possa substituir a PTGO para esta finalidade, isoladamente ou em combinação com a glicemia em jejum poderia dispensar a realização de PTGO numa população significativa de grávidas. A PTGO é mal tolerada por muitas mulheres, requer tempo e recursos humanos, é dispendiosa e tem um coeficiente de variabilidade intra-individual significativo. Talvez mais importante do que definir de momento um valor de HbA1c que permita excluir a DG, será determinar os intervalos de HbA1c considerados aceitáveis por trimestre e por população. Mais estudos são claramente necessários para melhor determinar o papel da HbA1c no diagnóstico da DG.

• **Relação entre a HgA1c aquando do diagnóstico de Diabetes Gestacional e gravidade da mesma**

O valor da HbA1c na altura do diagnóstico parece associar-se à gravidade da DG, quando esta é definida em termos de necessidade de utilização de terapêutica farmacológica. Gonzalez-Quintero *et al.* (2008) mostraram, numa coorte de 2365 mulheres com DG, que um valor de HbA1c $\geq 6\%$ se associou a um aumento de 61% na probabilidade de ter de utilizar insulina (RR 1,61; IC 95% 1,29 – 2,00). Mais tarde, Sapienza *et al.* (2010) verificaram que, numa coorte de 294 mulheres com DG diagnosticada entre as 24 e as 34 semanas de gravidez, um aumento de 1% no valor de HbA1c se associou a um risco relativo 2,5 vezes superior de vir a ter de se utilizar insulina.

• **Relação entre a HgA1c aquando do diagnóstico de Diabetes Gestacional e estados de pré-diabetes ou Diabetes *Mellitus* tipo 2 após o parto**

Todas as investigações que avaliam a relação entre a HbA1c na altura do diagnóstico da DG e uma disfunção do metabolismo da glicose após o parto mostram uma associação positiva. Greenberg *et al.* (1995) estudaram os fatores preditivos de disfunção do metabolismo da glicose após o parto em 94 mulheres com DG. Concluíram que grávidas posteriormente diagnosticadas com Anomalia da Tolerância à Glicose ou DM tipo 2 tinham valores mais elevados de HbA1c na altura do diagnóstico de DG ($p \leq 0,002$). Numa coorte de 189 mulheres com DG pelos critérios da

OMS, Oldfiel *et al.* (2007) mostraram que, por cada 1% adicional de HbA1c na altura do diagnóstico, existiu um aumento de mais de nove vezes do risco de DM tipo 2 após o parto para as mulheres caucasianas e de quase cinco vezes para as mulheres asiáticas (RR 9,15; IC 95% 1,91-43,87 e RR 4,95; IC 95% 1,35-12,40, respetivamente) (período temporal de 8 anos). Este estudo excluiu as mulheres com diagnóstico de DG muito precoce na gravidez, na tentativa de eliminar casos não diagnosticados de DM tipo 2 prévia à gestação. Mais tarde, Ogonowski *et al.* (2009) conduziram um estudo caso-controlo que envolveu 318 mulheres com diagnóstico de DG pelos critérios da ADA, em que cada aumento de 1% no valor de HbA1c se associou a um risco relativo de 2,36 (IC 95% 1,19-4,68) de desenvolver no futuro um dos estados de hiperglicemia intermédia ou DM.

Muito recentemente, um estudo japonês (n=354) mostrou que o aumento da HbA1c na altura do diagnóstico de DG foi um fator de risco independente para a identificação posterior de DM tipo 2 (tempo médio de seguimento de 57 semanas) (Kugishima *et al.*, 2018).

- **Relação entre a HbA1c após o diagnóstico de Diabetes Gestacional e estados de pré-diabetes ou Diabetes *Mellitus* tipo 2 após o parto**

Quando se avalia a relação entre a HbA1c após o parto e a ocorrência futura de disfunção do metabolismo da glicose, os resultados já não são tão consistentes. Pallardo *et al.* (1999), num estudo que envolveu 788 mulheres com DG, mostrou que as grávidas que após o parto foram diagnosticadas com DM tipo 2 tinham valores de HbA1c mais elevados no terceiro trimestre de gestação (5,52 vs. 5,07, $p < 0,0001$). Recentemente, Claesson *et al.* (2017) seguiram uma coorte de 196 mulheres com DG durante 5 anos. Setenta e três foram diagnosticadas com DM tipo 2. Encontraram uma associação entre o valor da HbA1c determinado no terceiro trimestre da gravidez e a ocorrência futura de DM tipo 2. Aliás, nesta coorte de mulheres, valores de HbA1c no último quartil associaram-se a um risco 5,5 vezes superior de vir a desenvolver esta doença. No entanto, Dalfra *et al.* (2001), que mediram a HbA1c no terceiro trimestre de 70 grávidas com DG após o início do tratamento, concluíram que os valores médios deste biomarcador não variavam de forma significativa entre o grupo com e sem DM tipo 2 na reclassificação pós-parto.

- **Relação entre a HbA1c e o peso dos recém-nascidos**

Existem alguns estudos que avaliam a relação entre a HbA1c e o peso do recém-nascido, a incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional ou macrosómicos. Variam amplamente na sua metodologia (QUADRO 5). Parece existir uma associação positiva entre a HbA1c aquando do diagnóstico da DG e o peso do recém-nascido, *status* grande para a idade gestacional e recém-nascido macrosómico (Baxi *et al.*, 1984; Morris *et al.*, 1985; Morris *et al.*, 1986; Lapolla *et al.*, 2007; Zawiejska *et al.*, 2008; Seshiah *et al.*, 2008; Katon *et al.*, 2012; Yi-Ran *et al.*, 2017). No entanto, a correlação entre a HbA1c determinada após o diagnóstico de DG e o peso do recém-nascido afigura-se bastante mais forte (Djelmis *et al.*, 1997; Gandhi *et al.*, 2008). Isto realça a importância do momento da determinação da

HbA1c em relação ao diagnóstico de DG, bem como o impacto positivo de uma abordagem adequada nos desfechos materno-fetais. Grávidas com valores de HbA1c mais elevados após o diagnóstico de DG são aquelas que mais provavelmente têm um mau controle metabólico durante o terceiro trimestre de gestação, quando a hiperglicémia mais influencia o crescimento fetal (Pederson, 1954). Por outro lado, mulheres com um valor de HbA1c mais elevado na altura do diagnóstico de DG provavelmente beneficiaram de um adequado controle metabólico, traduzindo-se numa menor relação da HbA1c com o peso ao nascimento. A associação entre a HbA1c e o peso do recém-nascido pode também ser influenciada pela altura em que a DG é diagnosticada. Seshiah *et al.* (2008) mostraram que as mulheres com diagnóstico antes das 12 semanas tinham valores de HbA1c mais elevados do que aquelas diagnosticadas após as 30 semanas, embora com peso médio dos recém-nascidos inferior. Sabe-se que em mulheres com DM tipo 1 existe uma associação positiva entre a HbA1c do terceiro trimestre e o peso do recém-nascido e macrosomia fetal, bem como uma correlação negativa entre a HbA1c do primeiro trimestre e o peso dos recém-nascidos, provavelmente devido a uma limitação da placentação mediada pela hiperglicémia (Johnstone *et al.*, 2000; Kernaghan *et al.*, 2007; Kerksen *et al.*, 2007).

Por outro lado, muitas grávidas com DG só desenvolvem uma intolerância à glicose no segundo ou terceiro trimestres, pelo que, nestas mulheres, seria de esperar uma associação mais forte entre os valores de HbA1c no final da gravidez do que naquelas com DM 1 ou tipo 2, o que não se verifica. Eventualmente alguns dos casos de DG diagnosticados antes das 12 semanas são na realidade mulheres com DM tipo 2 não diagnosticado até então. Outras têm diagnóstico de DG antes das 24 semanas porque têm fatores de risco que, por si, podem influenciar o peso do recém-nascido. Daí que, em estudos, a associação da HbA1c com o peso do recém-nascido, *status* grande para a idade gestacional ou macrosomia possam diferir substancialmente entre os casos de DG diagnosticado antes e após as 24 semanas.

• Relação entre a HbA1c e outros desfechos materno-fetais

Numa investigação de grandes dimensões cujo objetivo primário era averiguar o impacto do tratamento da DG com metformina nos resultados perinatais (*Metformin in Gestational Diabetes trial – MiG trial*), o valor de HbA1c aquando do recrutamento (primeiro trimestre) associou-se ao risco de pré-eclâmpsia (Rowan *et al.*, 2010; Barrett *et al.*, 2014). Outros estudos já demonstraram que o tratamento da DG reduz o risco desta complicação hipertensiva e de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (Crowther *et al.*, 2005; Landon *et al.*, 2009).

Capula *et al.* (2013) avaliaram 148 grávidas com DG em que a determinação da HbA1c foi efetuada aquando do diagnóstico da mesma (24-28 semanas), e no final da gravidez (36-37 semanas). Concluíram que valores de HbA1c > 5,3% em qualquer uma destas alturas se associava a um risco 2 vezes superior de desfechos negativos (como hipertensão na gravidez, alterações do volume do líquido amniótico, *status* grande para a idade gestacional e morbilidade neonatal). Ao risco mais alto correspondiam os valores mais elevados de HbA1c no final da gravidez.

Estudos realizados no segundo trimestre em grávidas com DG são ainda mais consistentes no que diz respeito à importância da medição da HbA1c na DG como forma de previsão de desfechos perinatais. Mais uma vez dados importantes advêm do estudo HAPO que mostrou que os valores da HbA1c na altura da realização da PTGO (24-32 semanas) foram preditivos de peso ao nascimento >percentil 90, cesariana primária, hipoglicémia neonatal e péptido C do cordão >percentil 90 (objetivos primários) (Metzger *et al.*, 2008). Recentemente, Ye *et al.* (2016) realizaram um estudo retrospectivo que incluiu 413 mulheres com diagnóstico de DG e determinação da HbA1c entre as 24 e 28 semanas de gestação. Concluíram que o aumento de 1% no valor deste biomarcador, após ajuste para múltiplos fatores, se associou a um risco superior de parto pré-termo (RR 2,24; IC 95% 1,31-3,85), hiperbilirrubinémia do recém-nascido (RR 1,56; IC 95% 1,12-2,18) e asfixia neonatal (RR 2,99; IC 95% 1,14-7,84).

Uma outra investigação que envolveu 1989 grávidas tailandesas com DG e determinação da HbA1c simultânea com a realização da PTGO (entre as 23 e as 32 semanas) mostrou que valores progressivamente mais elevados de HbA1c (em categorias) se associaram a riscos relativos progressivamente mais altos de complicações hipertensivas da gravidez (1,20-9,98), parto pré-termo (1,31-5,16), admissão na Unidade de Cuidados Intensivos neonatal (0,88-3,15), baixo peso à nascença (0,89-4,10) e macrossomia fetal (2,22-27,86) (Ho *et al.*, 2017).

• **Relação entre a HbA1c e desfechos materno-fetais em grávidas sem Diabetes Gestacional**

Existem também dados que reforçam a importância da determinação da HbA1c em mulheres sem diagnóstico de DG. Um estudo retrospectivo que envolveu 102 grávidas com um rastreio positivo mas posterior PTGO negativa, mostrou que o valor da HbA1c entre as 24 e as 28 semanas e o IMC pré-concepcional se correlacionaram com o peso do recém-nascido ($r=0,373$, $p<0,001$ e $r=0,351$, $p<0,001$, respetivamente) (Karcaaltincaba *et al.*, 2010). Um outro estudo no Reino Unido que comparou a HbA1c determinada às 28 semanas em grávidas sem fatores de risco para DG e que não realizaram PTGO ($n=32198$), com a de um grupo de grávidas com fatores de risco e PTGO negativa ($n=7577$), concluiu que um valor deste biomarcador > 6% ($n=157$) se associou, neste último grupo, a um aumento de parto pré-termo (RR 1,63; IC 95% 1,02-2,61) e de morte fetal (RR 4,87; IC 95% 1,78-13,29) (Nayak *et al.*, 2014). Ensenauer *et al.* (2012) realizaram uma análise retrospectiva em 137 grávidas caucasianas com um IMC pré-concepcional ≥ 30 Kg/m² e sem DG segundo os critérios da ADA ou da IADPSG. Revelaram que uma HbA1c $\geq 5,7\%$ no parto se associou a recém-nascidos grandes para a idade gestacional (RR 3,1; IC 95% 1,3-7,6) e a hipoglicémia neonatal (RR 6,2; IC 95% 1,3-29,0). Os autores realçam que, de acordo com estes dados, em mulheres obesas, uma PTGO negativa não deve excluir a determinação da HbA1c na altura do parto para melhor definir a conduta adequada (Ensenauer *et al.*, 2012).

Três anos mais tarde, um grupo liderado pelo mesmo investigador mostrou que, numa coorte de 307 grávidas obesas sem DG, aquelas que tinham uma HbA1c $\geq 5,7\%$ na altura do parto ($n=98$)

tinham uma maior probabilidade de ter recém-nascidos grandes para a idade gestacional (RR 3,56; 95% IC 1,64-8,02) e com valores de péptico C do cordão umbilical mais elevados (em média mais 0,09 ng/mL [IC95% 0,01-0,17]). Além disso, estas mulheres, seguidas por um tempo médio de 2,9 anos, tiveram posteriormente valores de outros marcadores do metabolismo da glicose e de inflamação mais alterados. Os autores realçam, mais uma vez, a importância da medição da HbA1c aquando do parto em mulheres obesas sem diabetes, agora como ferramenta auxiliar na seleção daquelas que podem vir a beneficiar de reavaliações médicas mais regulares (Ensenauer *et al.*, 2015).

Estudos recentes têm vindo a apontar a HbA1c como um marcador de risco cardiovascular e preditor de mortalidade mesmo na população geral (Selvin *et al.*, 2010). Peritos sugerem que uma glicação proteica anómala pode existir para valores de glicémia inferiores aos considerados diagnósticos de DM e, portanto, que intervalos de valores inferiores aos diagnósticos podem já refletir um risco cardiovascular considerável.

• Importância da HbA1c após o parto em mulheres com Diabetes Gestacional

Dada a frequente progressão para DM tipo 2 (RR 7,43; IC 95% 4,79-11,51), o seguimento das mulheres com diagnóstico de DG é fundamental (Bellamy *et al.*, 2009). No entanto, apenas cerca de metade realiza uma reclassificação da Diabetes 6-8 semanas após o parto (Picon *et al.*, 2012; Benaiges *et al.*, 2013; Keely, 2014). A determinação da HbA1c seria uma alternativa muito mais conveniente do que a PTGO como prova de reclassificação. Numa população da Nova Zelândia a adoção deste biomarcador em vez da PTGO duplicou as taxas de realização do teste de rastreio após o parto (McGrath *et al.*, 2013).

Infelizmente, a evidência disponível indica que a sensibilidade da HbA1c para a deteção de anomalias do metabolismo da glicose diagnosticadas pela PTGO (Anomalia da glicémia de jejum, Tolerância diminuída à glicose e DM) realizada no pós-parto é baixa. O seu valor preditivo varia de acordo com a prevalência das anomalias do metabolismo da glicose de uma dada população e do intervalo de tempo entre o parto e a sua determinação analítica. Nas primeiras seis a 12 semanas é especialmente baixo e aumenta com o intervalo do tempo entre o parto e a realização da PTGO (Kim *et al.*, 2011; Megia *et al.*, 2012). Especula-se que isto se deva quer às variações fisiológicas no tempo de semi-vida dos eritrócitos, quer ao frequente estado de carência de ferro no puerpério e também, parcialmente, ao legado do tratamento da DG. Uma meta-análise dos estudos publicados até 2013 (n=1086) calculou uma sensibilidade de 0,36 e uma especificidade de 0,85 para um valor de HbA1c > 5,7% para a deteção de qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose identificado na prova de reclassificação (Su *et al.*, 2014). Três investigações posteriores (483 mulheres) reportaram resultados semelhantes, com sensibilidade que variou entre 0,30 e 0,57 e especificidade num intervalo entre 0,70 e 0,95 (Noctor *et al.*, 2013; Gobl *et al.*, 2014; Claesson *et al.*, 2015).

No entanto, há evidência crescente de que a HbA1c após o parto é um marcador de risco cardiovascular em mulheres com DG. Por exemplo, um estudo mostrou que mulheres com HbA1c \geq 5,7% após o parto têm um IMC mais elevado e níveis de HDL mais baixos, do que as que têm valores inferiores deste biomarcador (Picon *et al.*, 2012). Mais, uma investigação que envolveu o seguimento de 141 mulheres com DG durante um ano após o parto, mostrou que a HbA1c identificou um grupo adicional de mulheres com estadios pré-diabéticos não identificado pela PTGO (Benaiges *et al.*, 2013).

Coloca-se também a questão da eventual utilidade da HbA1c em combinação com outros testes como alternativa à PTGO na reclassificação da DG. Os estudos que averiguaram a taxa de deteção de anomalias do metabolismo da glicose aquando da utilização conjunta da HbA1c com a glicémia em jejum, revelaram resultados contraditórios. Dois deles não mostraram uma maior taxa de deteção, quando comparada com a da utilização isolada da glicémia em jejum (Picon *et al.*, 2012; Claesson *et al.*, 2015). Outros dois revelaram uma melhoria das taxas de deteção, concluindo que a utilização conjunta de HbA1c e glicémia em jejum reduzia em mais de 70% dos casos a necessidade realização de PTGO: uma HbA1c \geq 5,7% e uma glicémia em jejum >100 mg/dL mostraram uma sensibilidade de 0,9 e uma especificidade de 0,84 e uma HbA1c \geq 5,5% e glicémia em jejum > 110 mg/dL uma sensibilidade de 0,82 e especificidade de 0,92 (Megia *et al.*, 2012; Noctor *et al.*, 2013). Um estudo que avaliou o impacto duma abordagem combinada da HbA1c \geq 5,7% com um perímetro da cintura superior a 88 cm mostrou que a utilização de ambas as medidas resulta numa taxa de deteção superior àquela da utilização isolada de HbA1c (0,78 vs. 0,48) (Gingras *et al.*, 2013).

Quadro 5. Estudos que avaliam a relação entre a HbA1c e o peso dos recém-nascidos, estatuto de recém-nascidos grandes para a idade gestacional ou macrossômicos por ano de publicação e altura da determinação da HbA1c.

Autor, ano de publicação	Desenho do estudo (n)	Crítérios de inclusão/ exclusão	Método de diagnóstico de DG; prevalência n (%)	IG do diagnóstico	Objetivo, prevalência n(%), achados
Medição da HbA1c na altura do diagnóstico de Diabetes Gestacional					
Baxi, 1984	Coorte (n=180)	Inclusão: Risco elevado de DG Exclusão: Hemoglobinopatias	PTGO 100g (limites não especificados); 33 (18)	Não especificada	Macrossomia 10 (31) Prevalência mais elevada de macrossomia entre mulheres com DG e HbA1c ≥ 6,78 HbA1c ≥ 6,78: 10 (50) HbA1c < 6,78: 0 (0)
Morris, 1985	Coorte (n=69)	Inclusão: Rastreio entre 10-15 se >23 s	NDDG; 21 (30)	< 17 s	GIG 29 (42) Prevalência mais alta de GIG entre não diabéticas com HbA1c mais alta HbA1c <6%: Sem Diabetes 4 (10) 6% < HbA1c < 6,9%: Sem Diabetes 6 (75) DG 4 (40) HbA1c > 7% DG 4 (36)
Morris, 1986	Coorte (n=64)	Inclusão: Abril 1983-Março 1984 Rastreio DG 10-15s	NDDG; 15 (23)	10-15 s	GIG 15 (23) Prevalência mais alta GIG se HbA1c ≥ 6,3 HbA1c ≥ 6,3: 9(44) HbA1c < 6,3: 6 (14)
Schaefer-Graf, 2002	Coorte (n=403)	Inclusão: Gravidez simples, ecografia <20 s, DG ou anomalia da tolerância glicose Exclusão: anomalias fetais, doença vascular	OMS 306 (76)	0-40 s	Macrossomia 75 (19) Sem diferença na HbA1c entre os fetos que têm e os que não têm macrossomia (p=0,09) Com macrossomia: 6,08 ± 1,3 Sem macrossomia: 6,2 ± 1,0
Lapolla, 2007	Coorte (n=611)	Inclusão: Rastreio 24-27 s Exclusão: tabagismo, hipertensão crônica	ADA 101 (17)	24-27 s	GIG 85 (14) HbA1c mais elevada associação a maior risco de GIG RR: 2,76 (IC95% 0,83-9,22)
Zawiejska, 2008	Coorte (n=357)	Inclusão: DG e gravidez simples Exclusão: Malformações fetais	OMS 357 (100)	5-40 s	Peso do recém-nascido HbA1c associa-se a peso do recém-nascido (p < 0,05), r = 0,11
Seshiah, 2008	Coorte (n=207)	Inclusão: PTGO 75g Exclusão: Diabetes prévio	OMS 87 (42)	Não especificada	Peso do recém-nascido Se DG diagnosticado ≤ 12s comparando com >30 s têm HbA1c mais elevada, média (DP) 6,93 (1,6) vs 6,20 (0,3) Se DG diagnosticado ≤ 12s comparando com >30 s têm peso médio do recém-nascido mais baixo, média (DP) 3,15 (0,5) vs 3,51 (0,6) Kg
Katon, 2012	Coorte (n=502)	Inclusão: Diabetes gestacional diagnosticado ≥ 24s e gravidez simples Exclusão: hemoglobinopatias, endocrinopatias	PTGO 100g ou PSG ≥ 200mg/dL ou glicemia ocasional ≥ 160 mg/dL	≥ 24 s	GIG 22 (4%) ou macrossomia 28 (6%) Sem tendência a aumento do risco de GIG (p=0,12) ou macrossomia (p=0,20) com o aumento dos quartis de HbA1c
Yi-Ran Ho, 2017	Coorte (n=1989)	Inclusão: DG Exclusão: gravidez multifetal, parto fora da instituição de recrutamento, hipertensão crônica, Diabetes prévio	ACOG (1989)	≥ 24 s	Macrossomia 40 (2) Quanto maior a categoria de HbA1c, maior o risco de vir a ter recém-nascido com macrossomia (p < 0,001)
Medição da HbA1c após o diagnóstico de Diabetes Gestacional					
Miller, 1979	Coorte (n=56)	Inclusão: não abandonar cuidados	NDDG 27 (48)	3º trimestre	Peso do recém-nascido HbA1c e peso do recém-nascido não associados (p ≥ 0,05), r = 0,176
Djelmis, 1997	Coorte (n=290)	Inclusão: tradas e com parto entre 1990 e 1995	OMS 43 (15)	Nas 4 semanas que precedem o parto	Peso do recém-nascido Associação entre HbA1c e peso do recém-nascido (p < 0,05), r = 0,51
Gandhi, 2008	Coorte (n=94)	Inclusão: Diabetes Gestacional Exclusão: parto < 36s	OMS 67 (71)	2º e 3º trimestres	"Percentil de peso do recém-nascido" "Percentil de peso do recém-nascido" mais elevado entre mulheres com HbA1c mais elevada (p=0,02) HbA1c < 6,5: 78,9% DP 29,2 HbA1c > 6,5: 90,2% DP 28,6

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists; DG - Diabetes Gestacional; DP- desvio-padrão; IG- idade gestacional; NDDG- National Diabetes Data Group; OMS- Organização Mundial de Saúde; PTGO- prova de tolerância à glicose oral; s- semanas
GIG - grande para a idade gestacional

Albumina Glicada

Cerca de 60 a 70% das proteínas plasmáticas são albumina. A albumina glicada é uma cetoamina que resulta da ligação espontânea, não enzimática, entre resíduos de lisina, arginina ou cisteína da albumina e uma molécula de glicose (Rondeau *et al.*, 2011; Arasteh *et al.*, 2014). Tal como a HbA1c, é um composto de Amadori, mas é cerca de 10 vezes mais sensível à glicação do que a hemoglobina (Arasteh *et al.*, 2014).

Dado que a semi-vida da albumina é de cerca de 17-19 dias, a albumina glicada reflete os níveis médios de glicémia nas duas a três semanas anteriores à sua determinação (Koga *et al.*, 2010).

Na prática clínica atual utiliza-se sobretudo em diabéticos em que se sabe que o valor da HbA1c não é fidedigno. Já provou a sua superioridade em relação ao marcador de glicémia tradicional a prever complicações cardiovasculares, internamentos e morte, na população diabética sob hemodiálise (Inaba *et al.*, 2007; Kumeda *et al.*, 2008; Freedmen *et al.*, 2011; Sany *et al.*, 2013). Mostrou ainda aumento da sobrevivência nesta mesma população, quando utilizada como alvo terapêutico (Isshiki *et al.*, 2014). Parece também adicionar informação em relação à HbA1c na predição da progressão para as complicações da Diabetes e comorbilidades (Furusyo *et al.*, 2011; Selvin *et al.*, 2011; Kim e Lee *et al.*, 2012; Sato *et al.*, 2013; Kohnert *et al.*, 2015).

• Fisiologia na gravidez e valores de referência

Em 1993 surgiu o primeiro estudo que salientou o potencial valor da albumina glicada na gravidez: Abe *et al.* (1993) mostraram que traduzia melhor o controlo recente de glicémia do que a HbA1c. Recentemente dois grupos de investigação estudaram o comportamento da albumina glicada na gravidez e ambos concluíram que decresce progressivamente ao longo de toda a gestação. Hiramatsu *et al.* (2012) publicaram que, num grupo de 676 grávidas saudáveis, os valores de albumina glicada no segundo (13,3 DP 2,0 vs. 14,4% DP 2,2%, $p < 0,01$.) e terceiro trimestre (13,3% DP 2,0 vs. 14,4% DP 2,2 %, $p < 0,01$) eram significativamente mais baixos do que no primeiro trimestre de gestação. Huang *et al.* (2015) analisaram 893 mulheres com DG e 661 grávidas saudáveis e concluíram que tanto a glicémia em jejum, como a albumina glicada, eram mais elevadas em mulheres com DG do que nos controlos, em todas as idades gestacionais. Os valores de ambos os índices de glicémia diminuíram progressivamente ao longo da gravidez normal e aumentaram gradualmente no caso das mulheres com DG. Os resultados revelaram ainda que a glicémia em jejum e a albumina glicada estiveram sempre correlacionados ($R^2 = 0,103$; $p = 0,0001$).

Ainda em relação à fisiologia deste biomarcador na gravidez, um grupo avaliou a influência da sensibilidade à insulina e da sua secreção nos valores da albumina glicada e da HbA1c (através de índices como o HOMA-IR, HOMA-% β , índice insulínogénico modificado e o índice da sensibilidade à insulina), determinados entre as 24 e as 32 semanas em mulheres com DG ($n = 713$). Concluiu que, comparativamente com a HbA1c, a albumina glicada se correlaciona melhor com a glicose em jejum e pós-prandial, independentemente da resistência à insulina e da pressão arterial (Pan *et al.*, 2013).

Existem poucos estudos a propor intervalos de referência de albumina glicada para a população geral, menos para a população diabética e apenas um grupo japonês discute valores de referência para a população de grávidas. Nenhum intervalo está amplamente reconhecido para ser utilizado na prática clínica.

Em 2011 o grupo de Kohzuma realizou um estudo em 201 voluntários americanos com uma PTGO normal e concluiu que o intervalo de referência para a albumina glicada nesta população é de 11,9% a 15,8%. Reportou ainda existirem diferenças étnicas neste biomarcador, sendo que a população melanodérmica tinha valores médios mais elevados que a população leucodérmica (Kohzuma *et al.*, 2011).

O *Japan Glycated Albumin Study Group* conduziu um estudo que envolveu 574 grávidas japonesas saudáveis com o intuito de definir os intervalos de referência da albumina glicada para esta população e os fatores que a influenciam. Propuseram o intervalo de 11,5% a 15,7% (Hiramatsu *et al.*, 2012).

Talvez a principal aplicação destes valores na prática clínica esteja relacionada com a potencial relação entre a albumina glicada e desfechos obstétricos adversos. Neste sentido, mais importante do que ter valores de referência baseados na normalidade, será determinar os valores a partir dos quais o nível de suspeição clínica para resultados perinatais negativos deva aumentar. Sugawara *et al.* (2017) incluíram 71 grávidas japonesas diabéticas (58 com DG) num estudo caso-controlo desenhado com o intuito de comparar os valores de albumina glicada em mães de recém-nascidos com e sem complicações neonatais e de determinar valores-limite deste biomarcador para a ocorrência destas complicações através da análise de curvas ROC. Concluíram que os valores de albumina glicada (determinados no mês antes do parto) a partir dos quais a probabilidade de ocorrerem complicações neonatais aumentava se situavam entre 13,6 e 14,7%.

Um outro estudo caso-controlo avaliou a relação entre o valor de albumina glicada e o peso dos recém-nascidos em 2118 grávidas chinesas (639 com DG). Os autores concluíram que uma albumina glicada $\geq 11,6\%$ traduzia um mau controlo metabólico (sensibilidade de 75,9% e especificidade de 86,4% para “mau controlo metabólico”, definido pelos autores como $< 60\%$ do perfil diário de glicémia contido no intervalo dos alvos terapêuticos) (Li *et al.*, 2015).

• Fatores que podem influenciar o valor da albumina glicada

As condições que afetam o metabolismo da albumina podem interferir com o valor da albumina glicada. São exemplos o hipotireoidismo, o hipertireoidismo, síndrome nefrótica, a cirrose hepática, os estados de desnutrição e a corticoterapia (Koga *et al.*, 2009; Koga *et al.*, 2010; Ribeiro *et al.*, 2016; Okada *et al.*, 2011).

Após ter sido descrito que, ao contrário do que sucede com a HbA1c, a albumina glicada não é influenciada pela anemia ferropénica ou estados de carência de ferro nas mulheres não grávidas em idade fértil, o grupo liderado por Hashimoto conduziu em estudo em 47 japonesas grávidas

saudáveis e concluiu que o mesmo sucede na gravidez (Koga *et al.*, 2007; Hashimoto *et al.*, 2008). Mais tarde, observaram o mesmo fenómeno em 17 grávidas japonesas com Diabetes (seis com DG, sete com DM tipo 1 e quatro com DM tipo 2) (Hashimoto *et al.*, 2010).

Como a albumina glicada é expressa como proporção da albumina total, o seu valor não é influenciado pela anemia da hemodiluição que pode ocorrer na gravidez (Hashimoto *et al.*, 2015).

A evidência disponível revela que os valores da albumina glicada são negativamente influenciados pelo IMC. Wang *et al.* (2012) estudaram 2563 indivíduos não diabéticos e mostraram que os valores da albumina glicada decrescem com o aumento do IMC. O mesmo é válido para a DM tipo 2 (Koga *et al.*, 2006). Um estudo recente mostrou, no entanto, que existe uma interferência distinta do IMC no valor de albumina glicada de acordo com o grau de disfunção do metabolismo da glicose e consoante o valor de IMC: parece que a correlação negativa é mais forte em situações de melhor controlo glicémico e para IMC mais baixos. Assim, a albumina glicada subestima o controlo glicémico em pessoas obesas, mas a discrepância é progressivamente menor e tende a desaparecer com a progressão da doença ou para IMC > 30 Kg/m² (Huh *et al.*, 2014). A correlação negativa entre o IMC e o valor da albumina glicada pode dever-se ao estado de inflamação crónica associado à obesidade, que acelera o catabolismo da albumina (Koga *et al.*, 2009; Piva *et al.*, 2013). Em 2011, o *Japan Glycated Albumin Study Group* reportou que, num estudo multicêntrico com 574 grávidas japonesas saudáveis, um IMC > 25 Kg/m² subestimava o valor da albumina glicada (Hiramatsu *et al.*, 2012). Li *et al.* (2015), num estudo posterior que avaliava a importância da albumina glicada como marcador de glicémia na abordagem da DG, e que incluiu 2118 grávidas (639 com DG) concluiu também que o IMC pré-concepcional influenciou o valor da albumina glicada ao longo da gravidez.

Koga *et al.* (2009) descreveram ainda a influência negativa do tabagismo no valor de albumina glicada (em 103 homens não diabéticos, 33 deles fumadores). Especulam que, tal como no caso da obesidade, se deva ao aumento da velocidade do metabolismo da albumina secundário ao estado de inflamação crónica provocado pelo tabagismo.

• Importância da albumina glicada no rastreio e diagnóstico de Diabetes Gestacional

Um estudo caso-controlo que envolveu 698 mulheres grávidas (232 com DG) comparou o desempenho da glicémia em jejum, HbA1c e albumina glicada determinadas entre as 24 e as 28 semanas como provas diagnósticas de DG. Concluiu que o melhor desempenho era o da glicémia em jejum, significativamente superior ao da albumina glicada (AUC 0,692 vs. 0,568, $p < 0,001$) e da HbA1c (AUC 0,692 vs. 0,619, $p = 0,014$) (Zhu *et al.*, 2018). De acordo com este estudo, a albumina glicada não parece promissora como ferramenta de diagnóstico de DG. Não existem outras investigações publicadas com o mesmo objetivo.

• Relação entre a albumina glicada e desfechos neonatais, na grávida diabética

Existem muito poucos estudos e todos recentes a avaliar a importância da albumina glicada como preditor de desfechos materno-fetais adversos na grávida diabética. Destes, todos retrospectivos e realizados em países asiáticos (Japão e China), apenas num a amostra foi composta exclusivamente por grávidas com DG.

Em 2016 o grupo liderado por Li efetuou um estudo caso-controlo que envolveu 639 mulheres chinesas com DG e 1479 grávidas saudáveis e seus recém-nascidos. A albumina glicada foi determinada entre as 24 e as 28 semanas e depois entre as 36 e as 38 semanas de gestação. Concluiu que um peso ao nascimento $\geq 3500\text{g}$ e a macrosomia fetal aumentavam significativamente com valores de albumina glicada $\geq 13,0\%$ entre as 24 e as 28 semanas e $\geq 12,0\%$ entre as 36 e as 38 semanas (Li *et al.*, 2015).

O grupo de investigação de Sugawara publicou também dois estudos interessantes. O primeiro avaliou retrospectivamente 42 grávidas diabéticas japonesas (35 com DG). Compararam a albumina glicada e a HbA1c, determinadas no mês anterior ao parto, entre progenitoras de recém-nascidos com e sem complicações neonatais. Mostraram que os valores de albumina glicada foram superiores nas mulheres com recém-nascidos com hipoglicémia, disfunções respiratórias, hipocalcémia, miocardiopatia hipertrófica e *status* grande para a idade gestacional. A sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das complicações neonatais admitindo como limite um valor de albumina glicada de 15,8% (limite superior da normalidade de acordo com as recomendações do *Japan Glycated Albumin Study Group*) foram: hipoglicémia (70% e 81,2%), disfunção respiratória (61,5% e 82,8%), hipocalcémia (62,5% e 84,4%), miocardiopatia hipertrófica (87,5% e 79,4%) e *status* grande para a idade gestacional (75,0% e 85,3%) (Sugawara *et al.*, 2016).

O mesmo grupo realizou posteriormente um estudo caso-controlo que envolveu 71 grávidas diabéticas japonesas (58 com DG) e sua descendência e comparou, mais uma vez, o valor médio da albumina glicada no mês que antecedeu o parto em mulheres com recém-nascidos com e sem complicações neonatais. No entanto, exploraram o valor deste biomarcador a partir do qual existiu associação a desfechos neonatais negativos através da análise das curvas ROC. Concluíram que o valor limite de albumina glicada capaz de prever estas complicações se situou entre 13,6 e 14,7%. A albumina glicada foi superior em mães de recém-nascidos com hipoglicémia, hipocalcémia, policitémia e disfunção respiratória neonatais, miocardiopatia hipertrófica e ainda com peso $>$ percentil 90 para a idade gestacional. Ainda, que existiu uma correlação positiva entre este biomarcador e o número de complicações ($r=0,704$; IC 95% 0,579 a 0,797; $p<0,001$). (Sugawara *et al.*, 2017).

Muito recentemente o *Japan Glycated Albumin Study Group* publicou os resultados de uma investigação realizada em 136 grávidas (89 com DM tipo 2 e 47 com DM tipo 1) com o objetivo de avaliar a relação entre a albumina glicada e a HbA1c a desfechos adversos neonatais. Comparou por isso a frequência de complicações neonatais nos grupos de mulheres com valores de HbA1c $<$ e $\geq 5,8\%$ e nos grupos de mulheres com albumina glicada $<$ e $\geq 15,8\%$ (determinados entre as 29 e as 40 semanas de gestação). Estes valores foram anteriormente propostos pelo mesmo grupo

como os limites superiores da normalidade destes biomarcadores para grávidas japonesas saudáveis. Concluíram que a frequência de complicações neonatais estudadas não diferiu significativamente entre os grupos de mulheres com valores acima e abaixo dos limites propostos (Shimizu *et al.*, 2018).

Frutosamina

A frutosamina foi identificada pela primeira vez há quase 40 anos. Consiste no resultado da glicação (ligação covalente a glicose ou frutose) das proteínas séricas, formando cetoaminas (Armbruster, 1987). Representa, portanto, todas as proteínas glicadas que existem em circulação. Traduz a glicemia média nas duas a quatro semanas que precedem a sua determinação (Ahmed & Furth, 1992; Selvin *et al.*, 2014). Não é afetada pelas características da hemoglobina. No entanto, o seu valor é influenciado pela anemia resultante da hemodiluição, frequente na gravidez. Como a albumina perfaz 60% a 70% do total das proteínas séricas, as condições que afetam o metabolismo desta proteína podem interferir com o valor da frutosamina. São exemplos o hipotireoidismo, o hipertireoidismo e o síndrome nefrótico. Além disso, quando comparada com a HbA1c, a frutosamina é um marcador de glicemia que apresenta maior variabilidade intra-individual tendo revelado limitações na detecção de alterações significativas rápidas no controlo glicémico (Howey *et al.*, 1989).

A sua determinação analítica é considerada tecnicamente simples, rápida, barata e precisa. Mesmo assim, não é utilizada por rotina na prática clínica.

Atualmente, a sua utilização está limitada a populações em que se considera que a HbA1c não reflete adequadamente a glicemia, como é o caso das hemoglobinopatias ou da doença renal crónica (Shipman *et al.*, 2014). De facto, a frutosamina já mostrou em estudos transversais e prospetivos que, em doentes com insuficiência renal crónica a fazer diálise, se associa a complicações microvasculares, macrovasculares, a morbilidade por todas as causas e a mortalidade. O mesmo nem sempre é válido para a HbA1c (Kumeda *et al.*, 2008; Yamada *et al.*, 2008; Mittman *et al.*, 2010; Murea *et al.*, 2012; Ribeiro *et al.*, 2016).

• Importância da frutosamina no rastreio e diagnóstico de Diabetes Gestacional

Os estudos que avaliaram o valor da frutosamina na detecção da DG têm resultados inconsistentes. O primeiro, publicado em 1983 (n=99 grávidas), concluiu que este biomarcador tinha uma boa sensibilidade para o diagnóstico de DG (Roberts *et al.* 1983). Porém, a maior parte da investigação posterior revelou uma baixa sensibilidade da frutosamina para a detecção desta patologia. O estudo de maiores dimensões (n=1488) e também o mais recente incluiu grávidas que efetuaram a prova de sobrecarga de 50 gramas de glicose seguida, se alterada, de uma PTGO com 100 gramas de glicose; a frutosamina foi determinada entre as 24 e as 28 semanas de gestação; concluiu que um valor de frutosamina $\geq 222 \mu\text{mol/L}$ tinha uma sensibilidade de 54,8% e uma especificidade de 48,6% para a detecção de DG (AUC=0,52). A associação da frutosamina com a HbA1c e com medidas de avaliação de insulino-resistência (HOMA-IR) três anos depois do parto, também foi fraca (Gingras *et al.*, 2018).

Maitland *et al.* (2014) realizaram um estudo em 106 grávidas obesas que pertenciam a um programa piloto de dieta e exercício físico que decorria no Reino Unido. O principal objetivo era avaliar a capacidade preditiva de vários biomarcadores para o diagnóstico de DG. Nos modelos ajustados a frutossamina não se associou a este diagnóstico.

Agarwal *et al.* (2011) estudaram 849 grávidas que realizaram a PTGO com 75 g de glicose (113 com DG) e concluíram também que nenhum valor de frutossamina considerado atingiu sensibilidade e especificidade aceitáveis para que a determinação seja considerada para o diagnóstico de DG.

Uma outra investigação envolveu 507 grávidas e comparou o desempenho da frutossamina e da PTGO com 100g de glicose como métodos de rastreio da DG; mostrou que a sensibilidade da frutossamina para o diagnóstico foi de 50% (Roberts *et al.*, 1990). Nos estudos que existem, e dependendo dos valores limite utilizados para este biomarcador - compreendidos entre 230 e 270 $\mu\text{mol/L}$ - a sensibilidade variou entre 0% e 86% (Vermes *et al.*, 1989; Roberts *et al.*, 1990; Nasrat *et al.*, 1991; Huter *et al.*, 1992; Bor *et al.*, 1999; Agarwal *et al.*, 2011; Maitland *et al.*, 2014; Gingras *et al.*, 2018).

Em contraste, na população geral a frutossamina já demonstrou o seu valor na identificação de DM, com melhoria das taxas de deteção quando usada em combinação com a glicémia em jejum ou com a HbA1c. No estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) (>11 000 adultos), um valor de frutossamina superior ao percentil 95 (264 $\mu\text{mol/L}$) associou-se ao diagnóstico incidental de Diabetes (HR 4,96; IC 95% 4,36-5,64). Na coorte AMORIS (n=10987) a frutossamina estava fortemente associada à glicémia em jejum e à HbA1c, e um valor superior a 250 $\mu\text{mol/L}$ teve uma sensibilidade de 61% e uma especificidade de 97% para detetar DM tipo 2 (Malmström *et al.*, 2014).

Alguns autores discutem se o fraco desempenho da frutossamina como preditor de DG se deve à variação no valor deste biomarcador ao longo da gravidez. Este facto condiciona que os valores considerados limite para o diagnóstico numa determinada idade gestacional não sejam necessariamente os mais adequados noutra. A hipoproteinémia relativa da gravidez pode também ser um fator limitativo a constituir este biomarcador como teste efetivo de rastreio de DG (Danese *et al.*, 2015).

• **Relação entre a frutossamina e desfechos materno-fetais**

A evidência disponível da relação entre a frutossamina e desfechos neonatais é contraditória.

Um estudo muito recente realizado por Ducarme *et al.* (2018), que envolveu 200 mulheres com DG, tinha como objetivo principal avaliar a relação entre vários marcadores antenatais (IMC pré-concepcional, aumento de peso na gravidez, antecedentes de DG, antecedentes de macrossomia, frutossamina sérica e HbA1c) determinados na altura do diagnóstico e morbilidade neonatal (definida como pelo menos um dos seguintes desfechos: parto antes das 37 semanas de gestação, macrossomia fetal, distócia de ombros, Síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido, APGAR inferior a 7 aos 5 minutos, pH do cordão < 7,10 e admissão na Unidade de Cuidados Intensivos). A análise de regressão logística não mostrou uma associação entre a frutossamina e a ocorrência de morbilidade neonatal.

Também Cahill *et al.* (2016), numa coorte prospectiva composta de 301 grávidas com Diabetes (97 com DG e 204 com Diabetes na Gravidez), concluíram que a frutossamina medida aquando do parto não se associou a morbilidade neonatal (síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido, hiperbilirrubinémia neonatal, morte perinatal, distócia de ombros e hipoglicémia clinicamente significativa ou macrossomia fetal).

Uma coorte prospectiva de 40 grávidas com Diabetes (27 com DG) foi seguida por Delgado *et al.* (2011) com o intuito de avaliarem se existia uma associação entre a HbA1c, frutossamina ou glicémia média e macrossomia fetal. Embora esta não se tenha verificado, existiu uma correlação mais forte entre a frutossamina e a glicémia média ($r=0,627$, $p<0,001$) do que entre a HbA1c e a glicémia média ($r=0,516$, $p<0,001$).

Nogueira *et al.* (2010) publicaram que a frutossamina determinada no segundo trimestre da gestação se associou à presença de achados ecocardiográficos de cardiopatias congénitas num grupo de 91 grávidas diabéticas.

1,5-Anidro-D-glucitol

O 1,5-anidroglicitol é um monossacárido que advém de uma panóplia de fontes dietéticas. O seu metabolismo e papel fisiológico exatos não estão completamente esclarecidos. Após ser absorvido distribui-se entre todos os órgãos e tecidos. Consequentemente, em indivíduos saudáveis a sua concentração plasmática varia num intervalo estreito (Yamanouchi *et al.*, 1992). Reflete a glicémia média nas 24 horas a 2 semanas anteriores à sua determinação (Buse *et al.*, 2003). Tem uma concentração estável: não varia ao longo do dia, nem com as refeições (Tetsuo *et al.*, 1990).

Em indivíduos com metabolismo normal da glicose quase todo o 1,5-anidroglicitol que é filtrado é reabsorvido nos túbulos renais. No entanto, quando a glicémia plasmática excede a capacidade de reabsorção renal, o que sucede quando é de aproximadamente 180 mg/dL, a glicose compete com o 1,5-anidroglicitol para a sua reabsorção nos túbulos, o que resulta no aumento da excreção renal deste biomarcador, e consequentemente, na diminuição da sua concentração plasmática (Akanuma *et al.*, 1988; Yamanouchi *et al.*, 1990). Mais especificamente, em situações de normoglicémia, quase a totalidade da glicose excretada é reabsorvida através do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), que se localiza nos túbulos renais proximais e é específica para a glicose, e do transportador de sódio-glicose 1 (SGLT1), que transporta a glicose e galactose e se localiza mais distalmente (Wright, 2001). Nos casos de hiperglicémia, como na Diabetes, a excreção da glicose aumenta até concentrações que excedem a capacidade de reabsorção do SGLT1 e SGLT2. É nestas situações que o co-transportador de sódio-glicose 4 (co-transportador de 1,5-anidroglicitol-manose-frutose), é importante na reabsorção deste monossacárido. O SGLT4 está localizado em locais nos túbulos renais onde normalmente a quantidade de glicose é quase inexistente, pelo que 99,9% do 1,5-anidroglicitol é reabsorvido através deste transportador. Contudo, na presença de glicose, ambos os monossacáridos competem pela sua reabsorção pelo

SGLT4, o que resulta numa maior excreção de 1,5-anidroglucitol e diminuição da sua quantidade no plasma (Yamanouchi *et al.*, 1996a, 1996b; Tazawa *et al.*, 2005). Consequentemente, quanto mais elevada a hiperglicémia e mais longa a sua duração, menor a concentração plasmática de 1,5-anidroglucitol (Yamanouchi & Akanuma, 1994; Buse *et al.*, 2003; Dungan, 2008).

• Fisiologia do 1,5-Anidro-D-glucitol na gravidez

Durante a gravidez o limite renal para a reabsorção da glicose diminui, motivo pelo qual pode existir glicosúria em situações de normalidade. Provavelmente por este motivo, a concentração de 1,5 anidroglucitol é mais baixa durante a gravidez do que no estado não gravídico. Tetsuo *et al.* (1990) realizou um estudo que incluiu 25 mulheres não grávidas, 543 grávidas saudáveis e 75 grávidas diabéticas (com Diabetes na Gravidez ou DG). A concentração média de 1,5 anidroglucitol nas mulheres não grávidas foi de 18,8 mg/L (DP 5,2). Durante a gravidez observou-se um decréscimo do valor deste biomarcador a partir das 9 semanas e com recuperação para valores pré-gravídicos por volta do trigésimo dia de puerpério. A concentração média mais baixa ocorreu no final do 3º trimestre de gravidez (10,2 mg/L DP 4,6). A concentração de 1,5-anidroglucitol nas mulheres grávidas diabéticas foi sempre inferior a 10 mg/L.

Em 2006 foi realizado um estudo com o intuito de averiguar se o 1,5-anidroglucitol poderia ser um bom marcador para as excursões da glicose na grávida diabética. Determinou-se o perfil de glicémias durante 24 horas, a HbA1c e o 1,5-anidroglucitol em 55 grávidas com Diabetes (28 com DG). O valor M (de Schlichtkrull), a glicémia média e a glicémia máxima diária foram utilizados como índices de variabilidade diária de glicémia. Existiu uma associação entre o valor de 1,5-anidroglucitol e a glicémia máxima diária, bem como entre este marcador e o valor M. A análise de regressão logística revelou que o valor M e a glicémia máxima diária eram determinantes da concentração de 1,5-anidroglucitol. Os autores concluíram que o anidroglucitol pode ser um marcador importante da excursão diária da glicose em grávidas com Diabetes (Dworacka *et al.*, 2006).

• Fatores que podem influenciar o valor do 1,5-Anidro-D-glucitol

A principal fonte de 1,5-anidroglucitol é a dieta e desconhece-se até que ponto os alimentos ingeridos podem afetar os níveis circulantes e influenciar a interpretação dos valores deste biomarcador. Existe em grandes quantidades na soja e em quantidades moderadas no arroz, pão e carne de vaca (Buse *et al.*, 2003). A concentração de 1,5-anidroglucitol é influenciada pelo limite renal de reabsorção da glicose: nas situações em que o limite para a reabsorção diminui, acompanhadas de glicosúria renal, a concentração sérica de 1,5-anidroglucitol também diminui. Na doença renal crónica de estadio 4 ou 5 e em doentes a fazer diálise, a reabsorção de 1,5-anidroglucitol diminui e, consequentemente, também a sua concentração sérica (Emoto *et al.*, 1992; Shimizu *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2012). Este biomarcador também está baixo em situações de hiperalimentação de longa duração e de cirrose hepática (Yamanouchi *et al.*, 1995; Yamagishi *et al.*, 1998; Koga *et al.*, 2011; Murai *et al.*, 2014).

• Importância do 1,5 Anidro-D-glucitol no rastreio e diagnóstico da Diabetes Gestacional

Na tentativa de avaliar o valor deste marcador no diagnóstico de DG, foi realizado um estudo em 185 grávidas chinesas com fatores de risco para Diabetes; entre as 26 e as 28 semanas foi realizada a PTGO e determinado o valor do 1,5-anidroglicitol. A AUC da ROC deste marcador foi de apenas 0,485, o que sugere que é um mau teste para o rastreio de DG (Tam *et al.*, 2001).

• Relação entre o 1,5 anidro-D-glucitol e desfechos neonatais na grávida diabética

A evidência disponível da importância do 1,5-anidroglicitol como preditor de resultados adversos na grávida diabética é escassa. Na grávida com DG é ainda menor.

Um estudo recente conduzido pelo grupo de investigação de Delaney, que incluiu 85 grávidas com Diabetes (24 com DG), mediu o 1,5-anidroglicitol a cada 4-8 semanas a partir das 28 semanas de gestação. Concluiu que este biomarcador se correlacionou negativamente com o peso do recém-nascido (coeficiente -0,82; IC 95% -1,19 a -0,46) (Delaney *et al.*, 2015). Anteriormente Nowak *et al.* (2013) tinham mostrado que, em 82 grávidas com DM tipo 1 (58 com sistema de registo de glicémias contínuo), o 1,5-anidroglicitol determinado no terceiro trimestre de gestação foi um forte preditor de macrosomia com uma AUC 0,81 (IC 95% 0,70 a 0,89). Em contraste, a AUC da HbA1c no terceiro trimestre foi de 0,69 (IC 95% 0,58 a 0,81). A melhor capacidade discriminativa era atingida aquando da utilização conjunta dos dois biomarcadores (AUC 0,84; IC 95% 0,76 a 0,93). Concluíram, portanto, que, e de acordo com os registos de monitorização contínua, nas grávidas com DM tipo 1, o 1,5-anidroglicitol era um marcador de controlo glicémico melhor do que a HbA1c para a predição de macrosomia fetal.

Muitos investigadores defendem que, dada a fisiologia renal na gravidez, e ao facto de na gestação ser frequente a existência de glicosúria mesmo em situações de normal metabolismo da glicose, o 1,5-Anidro-D-glucitol não é promissor como marcador de glicémia nesta fase da vida da mulher (Beck *et al.*, 2011; Parrinello *et al.*, 2014; Hashimoto *et al.*, 2015). Na realidade, há uma grande escassez de estudos com este biomarcador na gravidez e há que ter em conta que as investigações com evidências positivas são mais frequentemente publicadas do que as que têm resultados negativos. Este viés de publicação pode também explicar a ausência de estudos que não mostrem benefício na sua utilização na gravidez.

1.2.6 TRATAMENTO

O principal objetivo do tratamento da DG é conseguir uma otimização do controlo metabólico materno e, desta forma, diminuir os desfechos perinatais adversos (Kim *et al.*, 2010).

A abordagem inicial recomendada consiste no aconselhamento dietético e na modificação do estilo de vida (Hoffman *et al.*, 1998; ACOG, 2013; ADA, 2015; NICE 2015). A terapêutica médica (insulina ou antidiabéticos orais) é adicionada se a intervenção inicial não for suficiente para que se atinjam os alvos estabelecidos de glicémia materna (Hoffman *et al.*, 1998; Simmonds *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2010; ACOG, 2013; ADA 2015; NICE 2015).

Muitas instituições e grupos de peritos recomendam uma monitorização da eficácia do tratamento que inclua, além da avaliação do registo das glicémias maternas, também a realização de ecografias fetais seriadas (Hoffman *et al.*, 1998; ACOG, 2013; NICE, 2015). Não obstante, as recomendações variam entre países (New Zealand Ministry of Health, 2014).

1.2.6.1 Intervenções não Farmacológicas

Resumem-se na educação para uma correta introdução de regimes de auto-monitorização da glicémia materna, realização de atividade física e adoção de uma dieta adequada.

Os estudos sugerem que, dependendo da população, 70-85% das mulheres com diagnóstico de DG pelos critérios de *Carpenter-Coustan* conseguem um bom controlo metabólico apenas com a modificação do seu estilo de vida, e antecipa-se uma proporção ainda superior no caso do diagnóstico se basear nos critérios da IADPSG (Mayo *et al.*, 2015; ADA, 2018,).

Uma meta-análise recente mostrou uma diminuição na incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional e macrossómicos e ainda da massa gorda neonatal no grupo de mães com DG submetidas a intervenções para modificar a dieta e estilo de vida (Brown *et al.*, 2017).

Uma revisão de 2018 das meta-análises da *Cochrane* que avaliam o impacto dos tratamentos existentes nas mulheres com DG e sua descendência revelou que, a intervenção isolada mais significativa na diminuição da incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional é a modificação do estilo de vida (alterações na dieta, exercício físico e monitorização do perfil de glicémia) (RR 0,6; IC 95% 0,5-0,71) (Martis *et al.*, 2018). Porém, desconhece-se o tipo de dieta e de atividade física indicados para atingir uma maximização dos resultados perinatais (Brown *et al.*, 2017; Martis *et al.*, 2018).

A maioria das sociedades e grupos de peritos advoga que idealmente deve ser oferecido a estas mulheres um plano que inclua aconselhamento nutricional e de exercício físico personalizado, isto é, adaptado ao IMC da mulher, aos seus hábitos alimentares e socioculturais (ACOG 2018, ADA 2018, NICE 2015, SPD 2016).

Mesmo existindo pouca evidência a suportar o aconselhamento de qualquer tipo de dieta na DG (Louie *et al.*, 2011; Han *et al.*, 2017), há estudos interessantes que fundamentam algumas orientações gerais: (1) manter o aporte dos micronutrientes fundamentais e das fibras solúveis e insolúveis (1) três refeições principais e duas a três pequenas refeições intermédias parecem distribuir adequadamente o consumo de carboidratos ao longo do dia e reduzir as flutuações de glicémia pós-prandiais; (2) adequar o valor calórico total diário ao IMC prévio à gravidez e ao ganho ponderal durante a mesma (Blumer *et al.*, 2013; Horosz *et al.*, 2013; Gante *et al.*, 2015). (3) limitar os carboidratos a 33-55% da ingestão diária de calorias, sendo as restantes divididas entre as proteínas (15-20%) e os lípidos (30-40%) (Mulford *et al.*, 1993; SPD, 2016; ACOG, 2018); (4) substituir os carboidratos simples pelos complexos. Hernandez *et al.* (2016) mostraram que mulheres com DG com uma dieta baseada em carboidratos complexos têm glicémias em jejum mais baixas do que as que têm uma dieta convencional. Estes carboidratos têm uma digestão mais lenta, pelo que é também menos provável que causem hiperglicémia pós-prandial (ACOG, 2018).

Existe uma melhoria do controlo metabólico (glicémia em jejum e pós-prandial) nas mulheres com DG que realizam exercício (Jovanovic-Peterson *et al.*, 1989; Bung *et al.*, 1993; Halse *et al.*, 2014; Brown *et al.*, 2017; Anjana *et al.*, 2016), embora se desconheça qual o tipo de atividade que resulta em maior benefício. O impacto desta intervenção na melhoria dos desfechos dos recém-nascidos não é tão evidente. A maioria das sociedades recomenda um programa de exercício físico moderado, como 30 minutos de exercício aeróbio de moderada intensidade cinco dias por semana ou durante 150 minutos por semana (ADA, 2017; ACOG, 2018). Um exercício simples, como fazer uma caminhada durante 10 a 15 minutos após uma refeição pode melhorar o perfil de glicémia e também é frequentemente aconselhado (Davenport *et al.*, 2008; ACOG, 2018).

1.2.6.2 Intervenções Farmacológicas

A falha em atingir os alvos glicémicos uma a duas semanas após a instituição das medidas não farmacológicas deve conduzir ao início de farmacoterapia. As opções são a insulina ou os antidiabéticos orais (metformina ou glibenclamida). A ADA, ACOG, IDF e ES recomendam a insulina como agente de primeira linha. O NICE considera que a metformina deve ser a primeira opção. A SPD advoga que ambos são alternativas válidas como primeira abordagem farmacológica.

Insulina

A utilização de insulina na mulher grávida com Diabetes é eficaz (Brown *et al.* 2017). Não existe passagem transplacentária clinicamente significativa (ACIG, 2018; ADA, 2018; Briggs & Freeman, 2015). Contudo, continua a existir alguma controvérsia em relação à segurança da utilização dos análogos da insulina na gravidez. Todas são da categoria B da *US Food and Drug Administration*, com exceção da glulisina (categoria C) e glargina (antes categoria C, agora “sem

dados na gravidez humana”, dado que o sistema de letras da *US Food and Drug Administration* deixou de existir para os medicamentos aprovados a partir de 30 de Junho de 2015). Mesmo assim, ao analisar a evidência disponível em relação à eficácia e segurança das insulinas neste contexto, parece que qualquer uma (isofana, regular ou análogos da insulina) é uma boa opção para a mulher com DG que vai iniciar terapêutica farmacológica. A regular e a isofana têm como vantagem o custo mais baixo, os análogos de curta ação a conveniência de administração imediatamente antes das refeições, e os análogos de ação longa o controlo de glicémia consistente, tendencialmente com menos episódios de hipoglicémia. A escolha deve, portanto, ser adaptada às características da mulher.

Quando se pretende a utilização de uma insulina de ação intermédia a longa, a insulina isofana (NPH) é a referência. A utilização dos análogos de ação longa tem sido crescente e já existe bastante experiência com a insulina glargina e a insulina detemir na gravidez (Herrera *et al.*, 2015; Koren *et al.*, 2015; Lv *et al.*, 2015). Os estudos que existem com a insulina detemir são exclusivamente em mulheres grávidas com DM tipo 1. Quando a sua segurança foi comparada com a da insulina isofana, não se demonstrou diferença significativa na incidência de hipoglicémia neonatal ou de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (Lv *et al.*, 2015). As meta-análises que existem a comparar o impacto da utilização da insulina glargina com a NPH nos desfechos maternos e fetais incluem mulheres com Diabetes na Gravidez e com DG. Nenhum encontrou diferenças em relação a anomalias congénitas, idade gestacional média ou peso médio ao nascimento, *status* grande para a idade gestacional, aumento de peso materno na gravidez, episódios de hipoglicémia materna, doenças hipertensivas da gravidez e taxa de cesarianas (Pollex *et al.*, 2011; Lepercq *et al.*, 2012; Lv *et al.*, 2015).

Não existem estudos com a utilização da insulina glulisina na gravidez. Com esta exceção, os análogos da insulina de ação rápida podem ser utilizados com segurança. A ACOG recomenda a sua utilização preferencial, em detrimento da insulina regular, dado que permite uma administração imediatamente antes do início das refeições. Em 2010 o grupo liderado por Edson publicou uma meta-análise dos 27 estudos (n=1265) que comparavam a utilização da insulina lispro com a regular nas grávidas com Diabetes (tipo 1, tipo 2 e Gestacional). A insulina lispro associou-se a uma glicémia média pós-prandial e a um valor médio de HbA1c mais baixos. Não existiram diferenças significativas entre as insulinas no que diz respeito à segurança da sua utilização. A meta-análise mais recente publicada, que envolve 9 estudos observacionais que comparam a utilização da insulina lispro (n=452) com a regular (n=1089) em grávidas mostrou que a primeira se associou a uma maior incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional e a um peso médio dos recém-nascidos mais elevado. Não existiram diferenças significativas no que concerne a taxa de malformações congénitas, macrossomia fetal, síndrome de disfunção respiratória do recém-nascido, hipoglicémia neonatal ou internamentos. Quanto aos desfechos maternos, a insulina lispro associou-se a menos episódios de hipoglicémia materna grave. Não existiram diferenças na taxa de complicações hipertensivas da gravidez (Lv *et al.*, 2015).

A eficácia e segurança da utilização da insulina aspart nas mulheres com DM tipo 1 e tipo 2 já foi demonstrada em vários estudos (Hod *et al.*, 2008; Lv *et al.*, 2015). Muito poucos têm como objetivo a avaliação da sua utilização nas mulheres com DG. Dois estudos controlados e aleatorizados de pequenas dimensões mostraram que, embora ambas eficazes, a insulina aspart se associa a valores de glicémia pós-prandial mais baixos do que a insulina regular (Pettitt *et al.*, 2003; Pettitt *et al.*, 2007). Um outro estudo prospetivo que incluiu 96 mulheres com DG (31 medicadas com insulina aspart e 32 com insulina regular, isoladamente ou em combinação com a NPH), mostrou mais uma vez a eficácia da utilização de ambas as insulinas, embora glicémias médias pós-prandiais e peso médio do recém-nascido mais baixos nas grávidas medicadas com insulina lispro (Di Cianni *et al.*, 2007).

Antidiabéticos Orais

Os antidiabéticos orais são uma alternativa muito atraente à insulina como abordagem de primeira linha na DG: são mais baratos, têm uma administração mais cómoda e, conseqüentemente, uma maior aceitação (Coetzee, 2009; Balsells *et al.*, 2015). A sua utilização é, por isso, cada vez mais frequente (Jacobson *et al.*, 2005, Goh *et al.*, 2011, Camelo Castillo *et al.*, 2014, Heilmaier *et al.*, 2014).

Por falta de dados relativos à segurança a longo prazo, nenhum está ainda aprovado pela Agência Europeia do Medicamento ou pela *US Food and Drug Administration* (categoria B) para a terapêutica da Diabetes na gravidez (Coustan 2007).

• Metformina

É uma biguanida, um fármaco da classe dos sensibilizadores da insulina. O seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, mas envolve a inibição da absorção da glicose e da gliconeogénese hepática e o aumento da sua utilização periférica. Atravessa a barreira feto-placentária e pode interferir diretamente com mecanismos fisiológicos fetais (Charles *et al.*, 2006; Eyal *et al.*, 2010).

Em 2000 surgiu o primeiro estudo que avaliava o efeito da utilização da metformina na grávida diabética. Em 2008 foi publicado o primeiro estudo controlado aleatorizado a comparar a sua utilização com a da insulina em 751 grávidas. Desde então multiplicaram-se as investigações, a maioria a comparar a utilização da metformina com a insulina e alguns a comparar a utilização de metformina com a de glibenclamida. A meta-análise mais robusta publicada até à data inclui dados de seis estudos controlados aleatorizados a comparar a utilização da metformina com a da insulina (n=1362) e de dois estudos a comparar a metformina com a glibenclamida (n=349) (Balsells *et al.*, 2015). Quando comparada com a insulina, a utilização da metformina associou-se a uma diminuição do ganho de peso materno durante a gravidez (média de -1,14 Kg; IC 95% -2,22 a -0,06) e a maior probabilidade de parto pré-termo (RR 1,5; IC 95% 1,04 a 2,16). Muitos desfechos secundários avaliados foram também menos frequentes nas utilizadoras de metformina (menor

glicemia média pós-prandial, menos doenças hipertensivas da gravidez e menor incidência de hipoglicemia neonatal). A taxa de falha terapêutica com a metformina nesta meta-análise foi de 33,8%. Os estudos de coorte reportam taxas de falha mais baixas, de 10-18%. No entanto, não mostram uma maior taxa de parto-pré-termo com a utilização de insulina (Terti *et al.*, 2008; Balani *et al.*, 2009). Na comparação com a glibenclamida, a meta-análise revelou que a metformina se associava um menor aumento do peso na gestação (média de -2,06 Kg; IC 95% -3,98 a -0,14), menor peso do recém-nascido (-209g; IC 95% -314 a -104), menor incidência de macrosomia (RR 0,33; IC 95% 0,13 a 0,81) e de recém-nascidos leves para a idade gestacional (RR 0,44; IC 95% 0,21 a 0,92). As taxas de falha terapêutica foram semelhantes entre a metformina (26,8%) e a glibenclamida (23,5%).

Dado que os estudos revelam taxas de falha terapêutica com a utilização isolada de metformina de 10 a 46%, cada vez mais se aconselha uma escolha de farmacoterapia de primeira linha baseada nas características da mulher. A candidata ideal a iniciar terapêutica com metformina: tem menor IMC, glicemias em jejum mais baixas, idade gestacional mais avançada na altura do diagnóstico, tem DG pela primeira vez ou recusa terapêutica com insulina (Rowan *et al.*, 2008; Terti *et al.*, 2008; Ijäs *et al.*, 2010; Kelley *et al.*, 2015; Corcoy *et al.*, 2018).

• Glibenclamida

A glibenclamida é uma sulfonilureia. O seu mecanismo de ação passa pelo aumento da secreção de insulina através da ligação aos canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato das células β do pâncreas e também pelo aumento da sensibilidade dos tecidos periféricos à sua ação. Atravessa a barreira feto-placentária (Kraemer *et al.*, 2006; Nanovskaya *et al.*, 2008; Hebert *et al.*, 2009).

Castillo *et al.* (2015) conduziram o maior estudo de coorte publicado até à data, que incluiu mais de 110000 mulheres com DG acompanhadas durante 11 anos (9173 medicadas com glibenclamida e 4191 com insulina). A glibenclamida associou-se a mais admissões nas Unidades de Cuidados Intensivos neonatais (RR 1,41; IC 95% 1,21-1,62), disfunção respiratória do recém-nascido (RR 1,63; IC 95% 1,23-2,15), e recém-nascidos grandes para a idade gestacional (RR 1,43; IC 95% 1,16-1,76). Não existiram diferenças significativas nas taxas de hipoglicemia neonatal, traumatismos do parto, parto pré-termo, icterícia ou taxa de cesarianas.

Um outro estudo de coorte de grandes dimensões incluiu 10682 mulheres com DG: 81% medicadas com insulina e 19% com glibenclamida. Mais uma vez, esta última associou-se a um aumento das admissões nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (RR 1,4; IC 95% 1,07-2,0), e peso do recém-nascido superior a 4000g (RR 1,29; IC 95% 1,03-1,64) (Cheng *et al.* 2012). A meta-análise de Balsells *et al.* (2015) incluiu 7 estudos aleatorizados e controlados (n=798). Comparando com a insulina, a glibenclamida associou-se a uma maior incidência de hipoglicemia neonatal (RR 2,04; IC 95% 1,30-3,20), recém-nascidos macrosômicos (RR 2,62; IC 95% 1,35-5,08), e maior peso

médio do recém-nascido (diferença de peso média de 109g [IC 95% 35,9-181]. A meta-análise mais recente e mais robusta publicada até à atualidade é a de Song *et al.* (2017), que envolveu 1194 mulheres de 10 estudos. Demonstrou apenas incidência mais elevada de hipoglicémia neonatal (RR 1,89; IC 95% 1,26-2,82).

Visto que a evidência indica que a glibenclamida não é equivalente à metformina ou à insulina para todos os desfechos neonatais, algumas sociedades não a aconselham como primeira linha de tratamento farmacológico na DG (FIGO, 2015; ACOG, 2017; ADA, 2018; NICE, 2018).

Estão reportadas taxas de falha de tratamento com a utilização isolada deste fármaco de 4% a 37% (Langer *et al.*, 2000; Anjalakshi *et al.*, 2007; Moore *et al.*, 2010, Camelo Castillo *et al.*, 2015). As melhores candidatas a beneficiar de iniciar terapêutica médica com glibenclamida são as mulheres com DG que têm uma gravidez unifetal e glicémias em jejum mais baixas e idades gestacionais mais avançadas na altura do diagnóstico ou aquelas que recusam terapêutica com insulina (Chmait *et al.*, 2004; Rochon *et al.*, 2006; Yogev *et al.*, 2011; Cheng *et al.*, 2012).

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

OBJETIVO GERAL

O principal objetivo desta investigação foi esclarecer se a HbA1c, a albumina glicada e a frutossamina em mulheres com DG se associam a desfechos materno-fetais e neonatais adversos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos foram:

- Averiguar a evidência disponível sobre a utilidade de marcadores de glicémia não tradicionais na DG;

- Estudar a importância da HbA1c, albumina glicada e frutossamina na variabilidade do peso de recém-nascidos de mães com DG;

- Avaliar se a HbA1c, albumina glicada ou frutossamina determinadas nas quatro semanas que antecedem o parto, individualmente ou em conjunto, estão associadas ao nascimento de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em mulheres com DG;

- Analisar se a HbA1c, albumina glicada ou frutossamina de mulheres com DG, determinadas nas quatro semanas que antecedem o parto, se relacionam com complicações neonatais: admissão na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, disfunção respiratória, hipoglicémia, hipocalcémia, policitémia, hiperbilirrubinémia e miocardiopatia hipertrófica do recém-nascido.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

CAPÍTULO 3

ESTUDOS

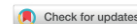
Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

Beyond self-monitored plasma glucose and HbA1c: the role of non-traditional glycaemic markers in gestational diabetes mellitus

Neuza Mendes, Rogério Ribeiro, Fátima Serrano

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

REVIEW ARTICLE



Beyond self-monitored plasma glucose and HbA1c: the role of non-traditional glycaemic markers in gestational diabetes mellitus

Neuza Mendes^{a,b}, Rogério Tavares Ribeiro^{c,d} and Fátima Serrano^{a,b}

^aDepartment of Maternal-Fetal Medicine, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Central Lisbon Hospital Center, Lisbon, Portugal; ^bNOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal; ^cEducation and Research Center (APDP-ERC), Portuguese Diabetes Association, Lisboa, Portugal; ^dCEDOC Chronic Diseases, NOVA Medical School, Lisbon, Portugal

ABSTRACT

Strict glycaemic management is the cornerstone of metabolic control in gestational diabetes mellitus (GDM). Current monitoring standards involve self-monitoring plasma glucose (SMBG) and haemoglobin A1c (HbA1c). However, both have important limitations. SMBG only reflects instantaneous blood glucose and the inconvenience of self-collecting blood frequently results in poor compliance. HbA1c provides information on blood glucose levels from the previous 2 to 3 months and it is influenced by iron-deficient states, common during pregnancy. There is an urgent need for new shorter-term glycaemic markers, as glycated albumin, fructosamine or 1,5-anhydroglucitol. Glycated albumin seems especially interesting as it provides information on blood glucose levels over the foregoing 2–3 weeks and it is not influenced by iron deficiency or the dilutional anaemia of pregnancy. Fructosamine has a precise and inexpensive measurement and it is not affected by haemoglobin characteristics. This review further discusses the potential value of these non-traditional indicators of glycaemic control in patients with GDM, outlining their possible future applications.

KEYWORDS

Gestational diabetes mellitus; haemoglobin A1c; glycated albumin; fructosamine; 1,5-anhydroglucitol; biomarkers

Introduction



Gestational diabetes mellitus (GDM) is a condition in women who have glucose intolerance with onset or recognition during pregnancy (Metzger and Coustan 1998; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2013; American Diabetes Association 2015). It has been steadily increasing since the 1990s (National Institutes of Health 2013). This is partly due to changes in its diagnostic criteria, but mostly because of changes in its known risk factors, as an advanced maternal age, higher body mass index, and racial and ethnic demography (International Diabetes Federation 2015; NICE Guideline 2015). In 2015, the International Diabetes Federation estimated GDM to affect approximately one in 25 pregnancies worldwide (International Diabetes Federation 2015).

Women with GDM are at higher risk of gestational hypertension, preeclampsia, caesarean delivery, and its associated potential morbidities and, most importantly, of developing diabetes later in life (Yogev et al. 2004; Bellamy et al. 2009; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2013). Adverse neonatal effects include macrosomia, operative delivery, shoulder dystocia, birth trauma, respiratory distress syndrome, myocardial hypertrophy, hypoglycaemia, hypocalcaemia, polycythaemia and hyperbilirubinemia (Metzger et al. 2008; International Diabetes Federation 2015; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)

2013; NICE Guideline 2015). Long-term effects, diabetes mellitus and metabolic syndrome, have been actively discussed.

Most of these perinatal maternal–infant complications can be prevented by an early detection of abnormal maternal glucose tolerance and good glycaemic control during pregnancy (Evers et al. 2002; Lauenborg et al. 2003).

The lack of international uniformity in the approach to ascertainment, diagnosis and management of GDM has been a major hurdle (Table 1). Nevertheless, most authors agree that the aims in GDM include (1) prevention of short-term perinatal complications in mothers and fetuses/neonates; (2) prevention of long-term adverse health outcomes in both mothers and their offspring. To meet these goals, universal timely screening for GDM, strict glycaemic control during pregnancy and rescreening reevaluation and follow-up during the puerperium are of great importance (Kitzmler et al. 1996; Hiramatsu et al. 2012). The prospective Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study revealed a continuous relationship between mild maternal hyperglycaemia at 24–32 weeks and adverse perinatal outcomes, highlighting even more the importance of attaining excellent glycaemic control during pregnancy (Metzger et al. 2008). Plasma glucose measurement is of great importance, but it is actually not possible to measure in all patients and it has limitations. HbA1c is currently the most widely used indicator of glycaemic control in clinical practice. However, there is a growing interest in the serum biomarkers of hyperglycaemia, such

CONTACT Neuza Mendes  neuza.mendes@nms.unl.pt  Department of Maternal-Fetal Medicine, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Central Lisbon Hospital Center, Lisbon, Portugal

© 2018 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

Table 1. Screening and diagnosis guidelines from different associations.

Organisation	Who to screen	Method of screening	Screen threshold (mmol/L)	Diagnostic test	Diagnostic threshold (mmol/L)
IADPSG	All women	"One-step" 75 g OGTT	N/A	N/A	Fasting ≥ 5.1 1 h ≥ 10.0 2 h ≥ 8.5 ≥ 1 level must be met
IDF	All women	"One-step" 75 g OGTT	N/A	N/A	Fasting ≥ 5.1 1 h ≥ 10.0 2 h ≥ 8.5 ≥ 1 level must be met
ADA	All women	"One-step" 75 g OGTT	N/A	N/A	Fasting ≥ 5.1 1 h ≥ 10.0 2 h ≥ 8.5 ≥ 1 level must be met
CDA	All women	50 g GCT (preferred) Alternative: "one-step" 75 g OGTT	≥ 7.8	75g OGTT	≥ 1 level must be met (a) ≥ 11.1 on 50 g GCT (b) 75 g OGTT Fasting ≥ 5.3 1 h ≥ 10.6 2 h ≥ 9.0 ≥ 1 level must be met
NICE	Women with risk factors	Risk factors ^b	N/A	75 g OGTT	Fasting ≥ 7.0 2 h ≥ 7.8 ≥ 1 level must be met
ACOG	All women	50 g GCT	135 or $\geq 7.8^a$	100 g OGTT	(a) Fasting ≥ 5.3 1 h ≥ 10.0 2 h ≥ 8.6 3 h ≥ 7.8 or ^a (b) Fasting ≥ 5.8 1 h ≥ 10.6 2 h ≥ 9.2 3 h ≥ 8.0 ≥ 2 levels must be met
WHO	(a) Women with risk factors (b) All women	(a) Risk factors ^c (b) "One-step" 75 g OGTT	N/A	75 g OGTT	Fasting ≥ 7.0 2 h ≥ 7.8 ≥ 1 level must be met

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; GCT: Glucose challenge test; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group; IDF: International Diabetes Federation; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; OGTT: Glucose tolerance test; WHO: World Health Organisation.

^aIt is suggested that practitioners and institutions should select a single set of screening and diagnostic criteria for consistent use within their patient populations.

^bPrevious baby weighting ≥ 4.5 kg, previous GDM, first-degree relative with diabetes, family origin with a high prevalence of diabetes, body mass index >30 kg/m².

^cOlder women, obese women, previous history of glucose intolerance, history of GDM, pregnant women with elevated fasting or casual blood glucose levels, previous macrosomic baby, strong family history of diabetes, women from high-risk ethnic groups.

as fructosamine, glycated albumin (GA) and 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG). Here, we will try to uncover their potential advantages and limitations in the management of GDM (Table 2).

Indicators of glycaemic control

The gold of glycaemic control during pregnancy is to bring plasma glucose level as close to normal as possible without the development of hypoglycaemia. The current monitoring standard for GDM involves self-monitoring of plasma glucose (SMBG). Continuous glucose monitoring is able to improve glycaemic control during the third trimester of pregnancy, and to decrease the risk of macrosomia (Murphy et al. 2008) in pregnant women with pregestational type 1 diabetes, but its potential use in GDM awaits further data and cost-effectiveness analysis. It has a high cost and needs to be performed by a healthcare professional.

SMBG enables strict glycaemic control. It also allows patients to understand the relationship between meals, snacks, events, activity and blood glucose levels. When insulin therapy is needed, its adjustments according to SMBG have demonstrated value in decreasing macrosomia, neonatal hypoglycaemia and caesarean section (Langer et al. 1989,

1991; De Veciana et al. 1995). However, it only reflects instantaneous blood glucose, which is susceptible to factors such as emotion or diet and provides no assessment on chronic or mean glycaemic levels. Furthermore, the pain and inconvenience of collecting blood from a finger (in most settings six times daily), frequently result in poor compliance.

Therefore, SMBG is an important part of current management of GDM but has limitations and does not substitute the information given by indicators of glycaemic control.

Haemoglobin A1c (HbA1c)

Amongst the glycated proteins known to be of interest in diabetes, Hb A1c was identified more than 40 years ago. It is currently in wide use as the standard marker for clinical management of diabetes. Besides its diagnostic value, it provides a reliable assessment of chronic glycaemic levels that are intimately related to the risk of diabetic complications. In red blood cells, HbA1c is haemoglobin that has glucose attached to the N-terminal valine of the beta chain, and is reported as a proportion of total haemoglobin. Because the lifespan of red blood cells is approximately 120 days, HbA1c, therefore, reflects average glycaemia over the past 1–4 months – Tahara

Table 2. Markers of glycaemic control in GDM.

Marker	Brief description	Duration of glycaemia reflected	Strengths	Limitations
HbA1c	Proportion of haemoglobin that is glycated	1–4 months	Low within-person variability; extensive experience in pre-gestational diabetes; readily available in most settings	Affected by alterations in red cell turnover; inaccurate results in the presence of certain haemoglobin variants with some methods of measurement; affected by iron deficiency states with and without anaemia in pregnant women with diabetes (pregestational and GDM); limited evidence linking to outcomes in GDM
Glycated albumin	Proportion of albumin that is glycated	2–3 weeks	Not affected by iron deficient states or iron deficiency anaemia (pregestational diabetes and GDM); not affected by dilutional anaemia of pregnancy	Influenced by conditions that interfere with albumin metabolism, as nephrotic syndrome or abnormal thyroid function; lacks widely accepted reference interval; limited evidence linking to outcomes; not available in many settings; method performance may vary
Fructosamine	Total serum protein glycation	2–4 weeks	Not affected by haemoglobin characteristics; not influenced by red cell turnover; measurement technically simple, rapid and precise; inexpensive	Affected by dilutional anaemia; influenced by conditions that interfere with albumin metabolism, as nephrotic syndrome or abnormal thyroid function; limited evidence linking to outcomes
1.5-Anhydroglucitol	Monosaccharide filtered by the kidney and normally reabsorbed, when glycaemia exceeds the renal threshold (\pm 180 mg/dL), glucose competes with 1.5 AG for reabsorption, 1.5 AG is excreted in the urine, so serum levels drop	2–14 d	Tests readily available	Affected by the changes in renal threshold for glucose induced by pregnancy; limited evidence linking to outcomes

and Shima (1995) reported that 50% reflect plasma glucose level during the past 1 month, 25% reflect plasma glucose level during the past 1–2 months, and another 25% reflect plasma glucose level during the past 2–4 months. In addition, as pregnancy progresses, insulin resistance rapidly increases and glucose tolerance changes. So, during pregnancy, a marker that reflects glycaemic control status mostly in the previous 2–3 months may become of limited value.

The correlation of HbA1c with microvascular and macrovascular complications of diabetes is well known. However, pregnant women are usually excluded from these clinical studies, and chronic diabetic complications usually do not develop within a period as short as the few months of GDM.

It has been reported that in non-diabetic pregnant women the time course of HbA1c is characterised by a biphasic change with the trough level occurring at week 24 of pregnancy: HbA1c tends to decrease during the middle stage and increase during the end stage of pregnancy (Phelps et al. 1983; Worth et al. 1985; Hiramatsu et al. 2012). In a study conducted by Nielsen et al. (2004), however, HbA1c levels began to decline from early pregnancy and further decreased in late pregnancy. These changes are likely a mix between several sources of interference related with pregnancy.

Disadvantages of HbA1c include limited interpretability in the setting of abnormal erythrocyte altered lifespan (Panzer et al. 1982). In patients with iron deficiency anaemia, HbA1c is known to be elevated and it has already been demonstrated that HbA1c levels are also elevated in iron deficiency states without anaemia (Koga et al. 2007). When investigating

the effect of iron deficiency on HbA1c in 47 non-diabetic Japanese pregnant women, the group of Hashimoto (2008) found that in normal pregnant women, iron deficiency progresses during the end stage of pregnancy and that there is a significant negative correlation between HbA1c and serum ferritin, transferrin saturation and mean corpuscular haemoglobin. Therefore, in non-diabetic pregnant women, at the end-stage of pregnancy, as iron deficiency progresses, HbA1c increases. It is not known if iron supplementation during pregnancy is able to neutralise this phenomenon. Hashimoto et al. (2010) further conducted a longitudinal study in 17 pregnant Japanese women with diabetes (six with GDM) and found that HbA1c levels are also higher relative to plasma glucose level during the end stage of diabetic pregnancies, during which most women are iron deficient. Other factors that can modify HbA1c independent of the true level of glycaemia, studied outside the context of pregnancy, comprise cigarette smoking, consumption of alcohol and dietary fat, advanced kidney and liver disease, age and ethnic origin (Cohen and Herman 2014). In a very recent multicentre study aimed to identify the determinants of HbA1c in subjects with impaired glucose tolerance (Sakane et al. 2017), BMI was correlated with higher HbA1c in a multiple regression analysis. In pregnancy, few data exists, and to our knowledge, none in women with GDM. Nonetheless, in the study conducted by the Japan GA Study Group involving 574 healthy Japanese pregnant women that analysed GA and HbA1c influencing factors during pregnancy, HbA1c levels were higher in the obese group ($18.5 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) than those in of the control group (Hiramatsu et al. 2012).

Glycated albumin (GA)

GA is a ketoamine formed from a non-enzymatic reaction and binding between four lysine residues of albumin and glucose. It is an amadori compound, as is HbA1c, but albumin is reported to be approximately 10 times more sensitive to glycation than haemoglobin (Arasteh et al. 2014). Because the half-life of albumin is about 14 days, GA measurements are representatives of a far shorter period of exposure to circulating glucose than HbA1c, about 2–3 weeks (Koga and Kasayama 2010). Thus, GA is a better index of short-term glycaemic control than HbA1c. This may be of great interest in GDM, as metabolic alterations are far more dynamic than the prior 2–3 months assessed by HbA1c. Previous studies have shown that this glycaemic marker has a higher sensitivity to glycaemic fluctuations than HbA1c, and provides useful information in evaluating blood glucose in diabetic patients (Abe et al. 1993; Koga et al. 2006; Yoshiuchi et al. 2008). A study by Pan et al. (2013) which enrolled 713 pregnant women with abnormal 50 g GCT, showed that compared with HbA1c, GA is more closely correlated with fasting and postprandial glucose, regardless of insulin resistance and blood pressure, and so might be a better monitoring index in women with GDM. Furthermore, after being described that in premenopausal women, contrary to HgA1c, GA is not influenced by iron deficiency anaemia or iron deficiency state, the group of Hashimoto (2008) conducted a trial in 47 Japanese non-diabetic pregnant women that revealed once more, that in contrast to what happens with HbA1c during pregnancy, GA levels are not influenced by iron deficiency (Koga et al. 2007). The same group later reported the same phenomenon in pregnant women with diabetes (Hashimoto et al. 2010). GA levels are also unaffected by the dilutional anaemia of pregnancy (Hashimoto and Koga 2015). On the other hand, they can be influenced by conditions that interfere with albumin metabolism, as nephrotic syndrome or abnormal thyroid function (Okada et al. 2011; Koga et al. 2009). Research has also documented that BMI negatively influences GA levels. One study showed that GA levels decreased with increasing BMI in 2563 subjects with normal glucose tolerance (Wang et al. 2012). These findings were further confirmed in type 2 diabetes patients and obese children without diabetes (Koga et al. 2006; Nishimura et al. 2006). The underlying mechanism of the decreased GA levels and BMI elevations might be that obese individuals have a shorter-lived albumin and are in a state of chronic inflammation (Piva et al. 2013). A study involving 2118 pregnant women (639 with GDM and 1470 with normal glucose tolerance during pregnancy) that aimed to assess GA as a potential glycaemic index in managing GDM also showed that pre-pregnancy BMI was an important factor influencing GA levels throughout pregnancy (Li et al. 2015).

GA, as a new index of plasma glucose, lacks a widely recognised reference interval. In 2012, the Japan GA Study Group conducted a multicentre study involving 574 healthy Japanese pregnant women to determine the reference intervals of GA and HbA1c as glycaemic control markers. They also analysed their time courses and influencing factors during pregnancy. The reference intervals of GA and HbA1c

throughout normal pregnancy were 11.5–15.7% and 4.5–5.7%, respectively. Furthermore, they noted that GA levels were decreased in obese pregnant women (BMI \geq 25 Kg/m²) and in those with proteinuria. Previously, the GA range proposed by Kohzuma et al. (2011) for the American population was 11.9–15.8% and the Shanghai Diabetes Institute in 2009 recommended that for the Chinese population, the GA range considered should be 11–17%. We have to admit the possibility of ethnic differences in GA, as described for HbA1c, but these ranges are quite similar (Selvin 2016).

Associations between indicators of glycaemic control and complications in the perinatal period have been explored. The GA Study Group of the Japanese Society of Diabetes and Pregnancy, considering the upper limits for HbA1c and GA (5.7% and 15.7%, respectively) in normal pregnant women previously mentioned, found that the incidences of neonatal hypoglycaemia, polycythaemia, respiratory disorder and large-for-gestational age fetuses was higher in the group of women with GA of more than 15.7%. On the other hand, it was reported that there was no significant increase in incidence in the group of women with HbA1c of more than 5.7%, compared with the group of women with HbA1c of 5.7% or less. Although a more accurate judgement should be made by ROC analysis for different cut-offs, in this case, GA was superior to HbA1c for prediction of perinatal complications (Shimizu et al. 2010). Sugawara et al. (2016) retrospectively studied 42 Japanese diabetic mothers (35 with GDM) and their offspring: mean GA and HbA1c were compared between mothers of infants with complications (25 cases) and those without complications (17 controls). GA differed significantly between the mothers of infants with versus without hypoglycaemia (15.5 \pm 1.8 versus 13.8 \pm 1.2%, p = .001), respiratory disorders (15.6 \pm 1.8 versus 13.9 \pm 1.2%, p < .001), hypocalcaemia (15.7 \pm 2.1 versus 14 \pm 1.2%, p = .004), myocardial hypertrophy (15.2 \pm 1.9 versus 13.7 \pm 1%, p = .007), and large-for-date status (15.8 \pm 1.9 versus 14 \pm 1.3%, p = .002). By contrast, HbA1c differed significantly between mothers of infants with respiratory disorders (6.4 \pm 0.8 versus 5.7 \pm 0.4%, p = .002), myocardial hypertrophy (6.2 \pm 0.7 versus 5.7 \pm 0.4%, p = .009), and large-for-date status (6.6 \pm 0.8 versus 5.7 \pm 0.4%, p < .001). As for hypoglycaemia (the most frequent complication of infants of diabetic mothers) and hypocalcaemia, HbA1c was not significantly different between the two groups. These results are consistent with the ones reported by Shimizu et al. (2010): from the point of view of infant complications, GA is useful for monitoring glycaemic control in pregnant women with diabetes. A case-control study conducted by Li et al. (2015), including 2118 Chinese pregnant women (639 with GDM and 1479 controls) found GA level \geq 11.60% to be the best cut-off point for the poor glycaemic control in GDM—the area under the receiver operating characteristic curve for GA defining a good glycaemic control in GDM was 0.874 (95% confidence interval 0.811–0.938). Also, that the risk of birthweight \geq 3500 g and macrosomia increased significantly with GA levels \geq 13.00% and \geq 12.00% at 36–38 weeks of gestation. Supported by this data, some authors now suggest the use of GA monitoring once/3–4 weeks as to reduce the frequency of SMBG, thereby increasing patients' compliance and lowering health care

costs (Hashimoto and Koga 2015). Others highlight the potential clinical utility of the combined information obtained from SMBG and a marker that accurately reflects variations in blood glucose levels and mean glycaemic status for short-term in GDM, as seems to be the case of GA (Li et al. 2015; Sugawara et al. 2016).

Fructosamine

Serum fructosamine results from the covalent attachment between a sugar (such as glucose or fructose) to total serum proteins, primarily albumin, therefore, forming ketoamines. It provides information on blood glucose levels over the foregoing 2–4 weeks, therefore, being a short-term marker (Ahmed and Furth 1992; Selvin et al. 2014). Fructosamine does not seem to be affected by haemoglobin characteristics. Nevertheless, and unlike HbA1c or GA, it is influenced by dilutional anaemia, which frequently develops during pregnancy. Because 60–70% of serum protein is albumin, conditions that affect the metabolism of the later, as nephritic syndrome or hyperthyroidism, can also interfere with fructosamine levels (Ford et al. 1987; Sako et al. 1989; Constanti et al. 1992). Its measurement is rapid, inexpensive, precise and technically simple. Even so, it is not routinely used in clinical practice. Nonetheless, fructosamine has been pointed out as a marker of exposure (the period of exposure and glucose variability) and a marker of risk (predictor of what will occur) in diabetes (Shafi et al. 2013; Parrinello and Selvin 2014; Ribeiro et al. 2016). It is currently used in populations where HbA1c is thought to inaccurately reflect glycaemia, including haemoglobinopathies and severe kidney disease (Shipman et al. 2014). Indeed, fructosamine and GA have been both cross-sectionally and prospectively associated with microvascular, macrovascular and all cause morbidity and mortality in dialysis patients, whereas many studies have reported no association of HbA1c with these outcomes (Kumeda et al. 2008; Yamada et al. 2008; Mittman et al. 2010; Murea et al. 2012).

As glucose tolerance may change very quickly during pregnancy, fructosamine may have an important role in the management of GDM. Parfitt et al. (1993) prospectively studied the relationships between fructosamine, HbA1c and mean blood glucose, determined from self-blood glucose monitoring, throughout 16 pregnancies in type 1 diabetic women. Fructosamine correlated best (Spearman rank) with mean blood glucose over the previous 2 weeks in the first and the second trimester (0.5) and over the previous week in the third trimester (0.39). HbA1c correlated best with mean blood glucose over the previous 8 weeks in the first and the second trimester (0.56), but over the previous 2 weeks in the third trimester (0.524). Also, from the Deming regression models, fructosamine predicted levels of mean blood glucose more precisely than HbA1. Authors concluded that an individual pregnant diabetic woman's mean blood glucose can be estimated from her level of fructosamine (more precisely) or HbA1c. Also that this can be useful to verify self-blood glucose monitoring data.

Few studies exist trying to evaluate associations between fructosamine levels and neonatal outcomes. A prospective

cohort including 41 pregnant women with diabetes (27 with GDM) was carried out by Delgado et al. (2011), in which fructosamine, HbA1c and blood glucose were measured, as to evaluate the correlation between metabolic control and foetal macrosomia. No association was demonstrated. The correlation observed between fructosamine and fasting blood glucose ($r=0.627$, $p<.001$) was superior to that of HbA1c and blood glucose ($r=0.516$, $p<.001$). Another study conducted on 91 pregnant women with diabetes mellitus showed that second trimester plasma levels of fructosamine are related to the presence or absence of echocardiographic findings of congenital cardiopathies (Nogueira et al. 2010).

1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)

1,5-AG is a monosaccharide obtained mainly from dietary resources that reflects average glycaemia over approximately the past 2–14 days. The relevance of 1,5-AG to diabetes stems from the fact that it normally almost all filtered, 1,5-AG to be reabsorbed by the renal tubules. However, when glycaemia exceeds the renal threshold, at approximately 180 mg/dL, glucose competes with 1,5-AG for reabsorption by the renal tubule, and 1,5-AG is excreted in the urine, resulting in a drop in circulating 1,5-AG levels in the blood. As a result, the greater the extent and duration of the blood glucose above 180 mg/dL, the lower will be the 1,5-AG level in the blood (Buse et al. 2003; Dungan 2008; Yamanouchi and Akanuma 1994). Soybeans have particularly high levels of 1,5-AG, and certain foods such as rice, bread and beef contain modest levels; it is unclear as to what extent dietary intake may affect circulating 1,5-AG levels and the interpretation of this test (Buse et al. 2003). Because serum 1,5-AG is influenced by the threshold for urinary glucose excretion as well, serum 1,5-AG is low in renal glycosuria in which the threshold decreases. In dialysis or stage 4/5 kidney disease, the reabsorption of 1,5-AG decreases and, therefore, 1,5-AG levels are low. In other conditions, such as oxhyperglycaemia, patients receiving long-term hyperalimentation, and liver cirrhosis, serum 1,5-AG is abnormally low (Emoto et al. 1992; Yamanouchi et al. 1995; Shimizu et al. 1999; Koga et al. 2011; Kim et al. 2012; Murai et al. 2014). Davison and Hytten (1975) reported that as during pregnancy the threshold for glucose in the kidney decreases, glycosuria may appear irrespective of glucose tolerance. Later, Tetsuo et al. (1990) showed that, because of this mechanism, 1,5-AG during pregnancy is low. Therefore, serum 1,5-AG does not seem to reflect glycaemic control accurately in pregnant women with diabetes.

Conclusion

HbA1c and self-monitored blood glucose have been the mainstay of metabolic control in GDM. However, both have important limitations. New markers of shorter-term glycaemia are urgently needed, to provide additional or substitute information to HbA1c, as metabolic alterations are far more dynamic than the 2–3 month prior period assessed by this measure and metabolic control is the cornerstone of good maternal and foetal outcomes.

GA is an attractive non-traditional marker of glycaemic control in pregnant women with diabetes: it provides accurate information from the previous 2–3 weeks, it is not influenced by iron deficient states common during pregnancy and it seems to be superior to HbA1c for prediction of some perinatal complications. However, it is not available in most clinical settings and still few clinical studies to date have assessed its validity in GDM management. Large-population epidemiological studies, representative of the various ethnic groups are needed. Fructosamine may also be an interesting marker in GDM and it has the advantage of having an inexpensive and technically simple measurement. However, contrary to GA, it is affected by dilutional anaemia, which is a physiologic adaptation during pregnancy and very little data exists on its association to clinical outcomes.

Randomised clinical trials may help establish construct validity and utility in one or more of this biomarkers and so help to determine if they can be an efficient and appropriate alternative to HbA1c in GDM. Moreover, a variety of possible future applications for these non-traditional biomarkers exists. As GDM is a heterogeneous condition, spanning from mild and occasional to a severe and persistent state of hyperglycaemia (resembling pregestational type 2 diabetes), some markers may reflect the severity of a woman's condition, or they may be more useful in a particular phase of these spectrum of dysglycaemic conditions of pregnancy. Also, in addition to assess glycaemic control and to help to predict some perinatal complications, glycaemic markers may even prove utility in the aid of treatment choices or add important information that can help us to foresee which women are more likely to become diabetic in the future. These are possibly some of the paths to the improvement of care in the field of hyperglycaemic disorders of pregnancy.

Disclosure statement

The authors report no declarations of interest.

References

- Abe F, Miyamoto N, Tahara Y, Takahashi J, Shima K. 1993. Serum glycosylated albumin concentrations during pregnancy. *Annals of Clinical Biochemistry* 30 (Pt 2):198–200.
- Ahmed N, Furth AJ. 1992. Failure of common glycation assays to detect glycation by fructose. *Clinical Chemistry* 38:1301–1303.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2013. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics & Gynecology* 122(2 Pt 1):406–416.
- American Diabetes Association. 2015. Management of diabetes in pregnancy. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care* 38:S77–S79.
- Arasteh A, Farahi S, Habibi-Rezaei M, Moosavi-Movahedi AA. 2014. Glycated albumin: an overview of the In Vitro models of an In Vivo potential disease marker. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 13:49.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. 2009. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* 373:1773–1779.
- Buse JB, Freeman JL, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB. 2003. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technology & Therapeutics* 5:355–363.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2013. Diabetes and Pregnancy. *Canadian Journal of Diabetes* 37(Suppl 1):S168–S183.
- Cohen RM, Herman WH. 2014. Are glycosylated serum proteins ready for prime time? *The Lancet. Diabetes Endocrinology* 2:264–265.
- Constanti C, Simo JM, Joven J, Camps J. 1992. Serum fructosamine concentration in patients with nephrotic syndrome and with cirrhosis of the liver: the influence of hypoalbuminaemia and hypergammaglobulinaemia. *Annals of Clinical Biochemistry* 29 (Pt 4):437–442.
- Davison JM, Hytten FE. 1975. The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 82:374–381.
- De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. 1995. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *New England Journal of Medicine* 333:1237–1241.
- Delgado MR, Novik AV, Cardemil MF, Santander AD. 2011. Plasma fructosamine to evaluate metabolic control among women with gestational diabetes. *Revista Medica de Chile* 139:1444–1450.
- Dungan KM. 2008. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 8:9–19.
- Emoto M, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H. 1992. Plasma 1,5-anhydroglucitol concentration in patients with end-stage renal disease with and without diabetes mellitus. *Nephron* 61:181–186.
- Evers IM, de Valk HW, Mol BW, ter Braak EW, Visser GH. 2002. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 45:1484–1489.
- Ford HC, Lim WC, Crooke MJ. 1987. Hemoglobin A1 and serum fructosamine levels in hyperthyroidism. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 166:317–321.
- Hashimoto K, Koga M. 2015. Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes* 6:1045–1056.
- Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, et al. 2008. A1C but not serum glycosylated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care* 31:1945–1948.
- Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, et al. 2010. A1C but not serum glycosylated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 33:509–511.
- Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M. JGA (Japan Glycated Albumin Study Group). 2012. Determination of reference intervals of glycosylated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocrine Journal* 59:145–151.
- International Diabetes Federation. 2015. Diabetes: a global emergency. In: Cavan D, Rocha Fernandes J, Makaroff L, Ogurtsova K, Webber S, editors. *IDF Diabetes Atlas Seventh Edition*. Brussels: Karakas Print; 12–15.
- International Diabetes Federation. Global Guideline on pregnancy and diabetes; [cited 2016 Jul 18]. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf.
- Kim WJ, Park CY, Lee KB, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, et al. 2012. Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations are a reliable index of glycemic control in type 2 diabetes with mild or moderate renal dysfunction. *Diabetes Care* 35:281–286.
- Kitzmler JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. 1996. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 19:514–514.
- Koga M, Kasayama S. 2010. Clinical impact of glycosylated albumin as another glycemic control marker. *Endocrine Journal* 57:751–762.
- Koga M, Matsumoto S, Saito H, Kasayama S. 2006. Body mass index negatively influences glycosylated albumin, but not glycosylated hemoglobin, in diabetic patients. *Endocrine Journal* 53:387–391.
- Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. 2007. Association of erythrocyte indices with glycosylated haemoglobin in pre-menopausal women. *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association* 24:843–847.

- Koga M, Murai J, Saito H, Matsumoto S, Kasayama S. 2009. Effects of thyroid hormone on serum glycated albumin levels: study on non-diabetic subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice* 84:163–167.
- Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Toya D, Tanaka N, et al. 2011. 1,5-Anhydroglucitol levels are low irrespective of plasma glucose levels in patients with chronic liver disease. *Annals of Clinical Biochemistry* 48(Pt 2):121–125.
- Kohzuma T, Yamamoto T, Uematsu Y, Shihabi ZK, Freedman BI. 2011. Basic performance of an enzymatic method for glycated albumin and reference range determination. *Journal of Diabetes Science and Technology* 5:1455–1462.
- Kumeda Y, Inaba M, Shoji S, Ishimura E, Inariba H, Yabe S, et al. 2008. Significant correlation of glycated albumin, but not glycated haemoglobin, with arterial stiffening in haemodialysis patients with type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology* 69:556–561.
- Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. 1991. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 40(Suppl 2):186–190.
- Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. 1989. Glycemic control in gestational diabetes mellitus – how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 161:646–653.
- Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, Westergaard JG, Ekbohm P, Molsted-Pedersen L, et al. 2003. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:1385–1389.
- Li HP, Wang FH, Tao MF, Huang YJ, Jia WP. 2015. Association between glycemic control and birthweight with glycated albumin in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 7:48–55.
- Metzger BE, Coustan DR. 1998. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop – Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 21(Suppl 2):B161–B167.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, HAPO Study Cooperative Research Group, et al. 2008. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine* 358:1991–2002.
- Mittman N, Desiraju B, Fazil I, Kapupara H, Chattopadhyay J, Jani CM, et al. 2010. Serum fructosamine versus glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control, hospitalization, and infection in diabetic hemodialysis patients. *Kidney International Supplement* 117:S41–S45.
- Murai J, Koga M, Saito H, Mukai M, Kasayama S. 2014. Serum 1,5-anhydroglucitol is low in gastrectomized men. *Acta Diabetologica* 51:337–338.
- Murea M, Moran T, Russell GB, Shihabi ZK, Byers JR, Andries L, et al. 2012. Glycated albumin, not hemoglobin A1c, predicts cardiovascular hospitalization and length of stay in diabetic patients on dialysis. *American Journal of Nephrology* 36:488–496.
- Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. 2008. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 337:a1680
- National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4–6, 2013. *Obstetrics & Gynecology* 122;(2 Pt 1):358–369.
- NICE Guideline. 2015. Diabetes and Pregnancy: management of diabetes ant its complications from preconception to the postnatal period; [cited 2016 Jul 18]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>.
- Nielsen LR, Ekbohm P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. 2004. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 27:1200–1201.
- Nishimura R, Kanda A, Sano H, et al. 2006. Glycated albumin is low in obese, non-diabetic children. *Diabetes Research and Clinical Practice* 71:334–338.
- Nogueira Z, Brum A, Lima C, Braganca R, Ribeiro C, Vieira A. 2010. Congenital cardiopathies screening associated with diabetes mellitus using maternal fructosamine plasma concentration. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* 32:66–71.
- Okada T, Nakao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Tomaru R, Iwasawa H, et al. 2011. Influence of proteinuria on glycated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Internal Medicine* 50:23–29.
- Pan J, Zhang F, Zhang L, Bao Y, Tao M, Jia W. 2013. Influence of insulin sensitivity and secretion on glycated albumin and hemoglobin A1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 121:252–256.
- Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R. 1982. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 59:1348–1350.
- Parfitt VJ, Clark JD, Turner GM, Hartog M. 1993. Use of fructosamine and glycated haemoglobin to verify self blood glucose monitoring data in diabetic pregnancy. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 10:162–166.
- Parrinello CM, Selvin E. 2014. Beyond HbA1c and glucose: the role of nontraditional glycemic markers in diabetes diagnosis, prognosis, and management. *Current Diabetes Reports* 14:548.
- Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, Freinkel N. 1983. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 147:651–657.
- Piva SJ, Tatsch E, De Carvalho JA, et al. 2013. Assessment of inflammatory and oxidative biomarkers in obesity and their associations with body mass index. *Inflammation* 36:226–231.
- Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF. 2016. HbA1c, fructosamine, and glycated albumin in the detection of dysglycaemic conditions. *Current Diabetes Reviews* 2016. 12:14–19.
- Sakane N, Sato J, Tsuchita K, Tsujii S, Kotani K, Tominaga M, et al. 2017. Determinants of glycosylated hemoglobin in subjects with impaired glucose tolerance: subanalysis of the Japan Diabetes Prevention Program. *Journal of Clinical Medicine Research* 9:360–365.
- Sako Y, Umeda F, Hashimoto T, Haji M, Nawata H. 1989. Serum fructosamine in assessment of diabetic control and relation to thyroid function. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme* 21:669–672.
- Selvin E. 2016. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? A difference, to be a difference, must make a difference. *Diabetes Care* 39:1462–1467.
- Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, et al. 2014. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *The Lancet. Diabetes Endocrinology* 2:279–288.
- Shafi T, Sozio SM, Plantinga LC, Jaar BG, Kim ET, Parekh RS, et al. 2013. Serum fructosamine and glycosylated albumin and risk of mortality and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Diabetes Care* 36:1522–1533.
- Shimizu H, Shouzu A, Nishikawa M, Omoto S, Hayakawa T, Miyake Y, et al. 1999. Serum concentration and renal handling of 1,5-anhydro-d-glucitol in patients with chronic renal failure. *Annals of Clinical Biochemistry* 36 (Pt 6):749–754.
- Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, Nakabayashi M. 2010. Glycated albumin reflects maternal and perinatal outcome in a multicenter study of Japan. *Diabetes Pregnancy* 10:27–31 (in Japanese).
- Shipman KE, Jawad M, Sullivan KM, Ford C, Gama R. 2014. HbA1c is a reliable test for type 2 diabetes in primary care irrespective of chronic kidney disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 348:g3780.
- Sugawara D, Maruyama A, Imanishi T, Sugiyama Y, Ichihashi K. 2016. Complications in infants of diabetic mothers related to glycosylated albumin and hemoglobin levels during pregnancy. *Pediatrics & Neonatology* 57:496–500.
- Tahara Y, Shima K. 1995. Kinetics of HbA1c, glycosylated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 18:440–447.
- Tetsuo M, Hamada T, Yoshimatsu K, Ishimatsu J, Matsunaga T. 1990. Serum levels of 1,5-anhydro-d-glucitol during the normal and diabetic pregnancy and puerperium. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 69:479–485.

- Wang FF, Ma XJ, Hao YP, et al. 2012. Serum glycated albumin is inversely influenced by fat mass and visceral adipose tissue in Chinese with normal glucose tolerance. *PLoS One* 7:e51098.
- Worth R, Potter JM, Drury J, Fraser RB, Cullen DR. 1985. Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. *Diabetologia* 28:76–79.
- Yamada S, Inaba M, Shidara K, Okada S, Emoto M, Ishimura E, et al. 2008. Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with peripheral vascular calcification in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Life Sciences* 83:516–519.
- Yamanouchi T, Akanuma Y. 1994. Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Research and Clinical Practice* 24(Suppl):S261–S268.
- Yamanouchi T, Minoda S, Ogata N, Tachibana Y, Sekino N, Miyashita H, et al. 1995. Prolonged hyperalimentation as a possible cause of renal tubular dysfunction: evaluation of 1,5-anhydro-d-glucitol resorption and N-acetylglucosaminidase excretion in humans. *Clinical Science (London, England : 1979)* 88:203–210.
- Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. 2004. The association between pre-eclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 191:1655–1660.
- Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, et al. 2008. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocrine Journal* 55:503–507.

Association between glycated haemoglobin, glycated albumin and fructosamine with neonatal birthweight and large-for-date status infants in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study

Neuza Mendes, Marta Alves, Rita Andrade, Rogério Ribeiro, Ana Luísa Papoila, Fátima Serrano

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

ORIGINAL ARTICLE



Association between glycated haemoglobin, glycated albumin and fructosamine with neonatal birthweight and large-for-date status infants in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study

Neuza Mendes^{a,b}, Marta Alves^{c,d}, Rita Andrade^{e,f}, Rogério T Ribeiro^{e,f,g}, Ana Luísa Papoila^{h,c,d} and Fátima Serrano^{a,b}

^aDepartment of Maternal-Fetal Medicine, Central Lisbon Hospital Center, Lisbon, Portugal; ^bNOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal; ^cEpidemiology and Statistics Unit, Research Centre, Central Lisbon Hospital Center, Lisbon, Portugal; ^dCEAUL (Center of Statistics and Applications), University of Lisbon, Lisbon, Portugal; ^eEducation and Research Center (APDP-ERC), Portuguese Diabetes Association, Lisbon, Portugal; ^fCEDOC Chronic Diseases – NOVA Medical School, Lisbon, Portugal; ^gUA-DCM – Department of Medical Sciences, University of Aveiro, Aveiro, Portugal; ^hStatistics and Informatics Department, NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal

ABSTRACT

This study aims to investigate associations between glycated haemoglobin (HbA1c), glycated albumin (GA) and fructosamine with neonatal birthweight in gestational diabetes mellitus (GDM). The prospective cohort consisted of 82 women with GDM and their newborns, enrolled between November 2016 and September 2017. Considering neonatal birthweight and birthweights ≥ 90 th percentile for gestational age as outcomes, linear and logistic regression models were used, respectively. Fructosamine ($R^2=0.62$) and GA ($R^2=0.61$) performed very similarly between them and best than HbA1c ($R^2=0.58$). The added value of GA or fructosamine to HbA1c resulted in increase in models' performances. GA attained the best discriminative ability regarding large-for-date status babies (AUC = 0.80, OR-estimate 1.58, $p=.001$) followed by fructosamine (AUC = 0.78, OR-estimate 1.42, $p=.001$) and HbA1c (AUC = 0.69, OR-estimate 3.09, $p=.070$). GA and fructosamine, besides from providing additional information to HbA1c, when used separately perform better than the traditional biomarker in predicting neonatal birthweight and large-for-date babies in pregnant women with GDM.

IMPACT STATEMENT

- **What is already known on this subject?** HbA1c is the standard glycaemic indicator used in GDM. Its association with birthweight and large-for-date status has been previously reported. However, it has become increasingly questionable whether it is a suitable glycaemic marker in pregnancy. There is a growing interest in other non-traditional shorter-term glycaemic indicators, such as GA and fructosamine. Nevertheless, few studies exist and almost all are retrospective and with ethnically homogeneous study populations composed by pregnant women not only with GDM but also type 1 and type 2 diabetes mellitus.
- **What do the results of this study add?** Our prospective multi-ethnic cohort composed solely on pregnant women with GDM and their infants show that even though all of the aforementioned biomarkers are associated with birthweight and large-for-date status in GDM when used separately, GA and fructosamine seem to perform better than HbA1c. When used with HbA1c, they improve the predicting performance of the traditional marker.
- **What are the implications of these findings for future clinical practice and/or further research?** These findings suggest that GA and fructosamine can provide important additional or substitute information to HbA1c in GDM, namely in predicting birthweight and large-for-date status babies. Larger studies are needed to confirm if this non-traditional biomarkers can change clinical practice.

KEYWORDS

Gestational diabetes mellitus; glycated haemoglobin; glycated albumin; fructosamine; biomarkers

Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a condition in which carbohydrate intolerance develops during pregnancy (American College of Obstetricians and Gynecologists 2018). Its prevalence is increasing globally (Guariguata et al. 2014). Infants of mothers with diabetes have a higher risk of

neonatal complications, such as large-for-date status, neonatal hypoglycaemia, hyperbilirubinemia, polycythaemia, hypocalcaemia, myocardial hypertrophy, shoulder dystocia, and birth trauma (Metzger et al. 2008). There are continuously graded relationships between higher maternal glucose and an increased frequency of adverse outcomes

CONTACT Neuza Mendes  neuzamdm@hotmail.com  Department of Maternal-Fetal Medicine, Central Lisbon Hospital Center, Lisbon, Portugal; NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal.

© 2019 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

(Metzger et al. 2008). Strict glycaemic control seems to be the cornerstone to reducing perinatal complications (Hartling et al. 2013). Current monitoring standards for GDM involve a combination of self-monitoring blood glucose (SMBG) and glycated haemoglobin (HbA1c) measurement (Blumer et al. 2013). SMBG only reflects instantaneous blood glucose, which is susceptible to factors as stress or previous diet. Furthermore, the inconvenience of collecting blood frequently results in poor compliance. The association between the HbA1c level and adverse pregnancy outcomes has been reported in previous studies but few evaluate the relationship between HbA1c after GDM diagnosis and birthweight and have conflicting results (Miller et al. 1979; Djelmis et al. 1997; Gandhi et al. 2008). Yet, it has become increasingly questionable whether HbA1c is a suitable glycaemic marker in pregnancy: it reflects glycaemic control status during the previous 2–3 months, a long time frame in pregnancy, and it seems to be affected by the common iron deficiency states in non-diabetic and in diabetic pregnant women (Hashimoto et al. 2010). There is a growing interest in other non-traditional shorter-term glycaemic markers (Mendes et al. 2018). Fructosamine provides information over the foregoing 2–4 weeks (Cohen and Herman 2014). It is currently used in populations where HbA1c is thought to inaccurately reflect glycaemia, including haemoglobinopathies and severe kidney disease (Ribeiro et al. 2016). Very few studies exist trying to evaluate a potential association between this marker and neonatal outcomes (Reis et al. 2010; Delgado et al. 2011). Increasing attention has also been focussed on the use of glycated albumin (GA). It reflects blood glucose levels in the preceding 2–3 weeks and it is not affected by haemoglobin metabolism or iron-deficient states (Huang et al. 2015). Previous studies suggest that it might be a valuable tool in predicting birthweight in GDM, namely in large-for-date status. Cut-off values between 11.6 and 15.8% have been reported (Shimizu et al. 2010; Li et al. 2016; Sugawara et al. 2016; Sugawara et al. 2017).

This prospective cohort study was conducted in order to study the role of HbA1c, GA and fructosamine measured simultaneously and within 4 weeks before delivery, in explaining the variability of birthweight in GDM women. In addition, given that the association between these biomarkers and birthweight may differ in distinct weight ranges and because of the known clinical impact of higher birth weights in GDM, information was assessed in birthweights superior to the 90th percentile for gestational age.

Methods

Study participants

This prospective cohort study took place in an obstetric Portuguese referral academic medical centre between November 2016 and September 2017 and 100 women with GDM and single pregnancies were enrolled. Women were excluded in case of thyroid dysfunction, steroid use, nephrotic syndrome, haemoglobin variants, and thalassaemia. Screening for GDM is universal among women attending prenatal care in Portugal and the diagnosis is based on the

criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Goals for treatment in our programme are: fasting glucose <95 mg/dl (<5.3 mmol/l) and 1 h postprandial glucose <140 mg/dl (<7.8 mmol/l). If goals are not met after 1–2 weeks under a personalised nutrition and exercise plan, insulin or hypoglycaemic agents typically are initiated.

Data was collected throughout pregnancy and up to 8 weeks postpartum. The NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Central Lisbon Hospital Centre, APDP – Diabetes Portugal and the National Committee of Data Protection review boards approved the protocol for this study. Written informed consent was obtained for all participants.

Laboratory tests

HbA1c (%) was measured by high-performance liquid chromatography. It was estimated as the National Glycated Haemoglobin Standard Programme (NGSP) equivalent value and the estimated Internal Federation of Clinical Chemistry (IFCC) equivalent value using the following equation $NGSP (\%) = 0.915 \times IFCC (mmol/mol) + 2.15$ (Goodall 2005; Seino et al. 2010).

Fructosamine was measured by diazyme glycated serum protein assay. Protein fragments or amino acids, glucosone and H₂O₂ are generated. The H₂O₂ released is measured by a colorimetric Trinder end-point reaction. The absorbance generated at 546–600 nm is proportional to the concentration of glycated serum proteins (Rodriguez-Capote et al. 2015)

Total albumin values were determined by the bromocresol green method (Paroni et al. 2007). GA (%) was obtained using the conversion equation:

$$\% GA = \frac{GSP (\mu\text{mol/L}) \times 0.182 + 1.97}{\text{total albumin (g/dL)}} + 2.9$$

The manufactures of the reagents used for the determination of HbA1c, fructosamine and GA were Trinity Biotech/Menarini Diagnostics (Bray, Ireland), Diazyme Laboratories (Poway, USA) and Beckman Coulter, Inc. (Brea, USA), respectively.

Study variables and outcomes

We collected data on the mother's age and race/ethnicity, parity, educational level, history of diabetes in first degree relatives, pre-pregnancy BMI (Kg/m²), weight gain during gestation (Kg), history of hypertensive disorders of pregnancy, smoking status, gestational week at GDM diagnosis, BMI at delivery, treatment modality, mode and gestational age at delivery and infant's birthweight. HbA1c, GA and fructosamine levels were measured simultaneously, every four weeks. The determinations used in the final analysis were the ones temporally closer to the date of birth. The primary outcome was neonatal birth weight.

Statistical analysis

Categorical data were presented as frequencies (percentages), and quantitative variables as mean and standard deviation/ (min, max). With birthweight as an outcome, a linear regression multivariable clinical model was obtained considering maternal and newborn characteristics. Biomarkers were then added to this model. Linear regression models' goodness-of-fit was measured by the coefficient of determination (R^2). After dichotomising birthweight (<90th and ≥90th percentiles), logistic regression models were applied. Models' discriminative ability was assessed by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Due to the lack of information to calculate sample size, *post-hoc* statistical power analysis for the resulting multiple regression models was performed (Cohen 1998; Cohen et al. 2003; Soper 2018). A level of significance $\alpha=0.05$ was considered. Statistical analysis was performed with R (R Core Team 2014).

Results

From the 100 eligible women, 18 cases were excluded: hypothyroidism (10), hyperthyroidism (2), steroid use (1), nephrotic syndrome (1), haemoglobin variants (2) and thalassaemia (2). Baseline characteristics of the study participants are shown in Table 1.

In the univariable analysis (Table 2), pre-pregnancy BMI >25 Kg/m² ($p=.047$), weight gain ($p=.076$) and gestational age at birth ($p<.001$) were selected as candidates to the multivariable study as well as parity and smoking status by their well-known association with birthweight (Yang et al. 2010; Swierczwska et al. 2015). Table 3 summarises multivariable regression models for neonatal birth weight. Model 1 is the clinical model and only showed a significant association of birthweight with gestational age. Thus, for each increase of one week in gestational age, there was a birthweight mean

increase of 191.88 g ($p<.001$). After adjusting for gestational age, all biomarkers were significantly associated with birth weight. Nevertheless, fructosamine performed best than GA ($R^2=0.62$ and $R^2=0.61$ for Model 4 and Model 3, respectively) and both performed best than HbA1c ($R^2=0.58$ for Model 2). According to this analysis, for each 20 additional units of fructosamine, there was a mean increase of 69.66 g in birth weight ($p<.001$); for each additional unit in GA, there was a mean increase of 76.08 g in birth weight ($p<.001$); and for each unit increase of HbA1c, there was a mean increase of 346.53 g in birth weight ($p<.001$).

Since HbA1c is the current standard glycaemic indicator, we added to Model 2 GA (Model 5) or fructosamine (Model 6) with the purpose of studying if these could add relevant information about birthweight (Table 4). In fact, both of these new models perform better and very similar between them ($R^2=0.67$ for Model 5 and $R^2=0.66$ for Model 6).

Univariable analysis results for the outcome large-for-date status (birth weight ≥90th percentile for gestational age) are presented in Table 5. No multiple clinical models were obtained. GA had the highest AUC (0.80, 95%CI: 0.61–0.97), even though similar to the one of fructosamine (AUC=0.78, 95%CI: 0.62–0.95). HbA1c had the lowest (AUC=0.69, 95%CI: 0.53–0.85). For each additional unit of GA, there was an approximately double odds of having a large-for-date baby (OR-estimate: 1.58, 95% CI: 1.21–2.05, $p=.001$). Also, for every 20 additional units in fructosamine, there was a 42% increase in the odds of having a birth weight ≥90th percentile for gestational age (OR-estimate: 1.42, 95% CI: 1.16–1.74, $p=.001$). There is weak evidence of the association between HbA1c and large-for-date status (OR-estimate: 3.09, 95% CI: 0.91–10.47, $p=.070$).

Post-hoc power analysis results showed that the considered sample size was enough to support statistical conclusions (power=1 for all multivariable models).

Table 1. Baseline characteristics of study participants.

Number of participants, <i>n</i>	82
Maternal characteristics	
Age years, mean (SD) (min, max)	33 (6.0) (19, 46)
Previous pregnancy, <i>n</i> (%)	40 (48.8)
Race/ethnicity, <i>n</i> (%)	
White	55 (67.1)
African	11 (13.4)
Asian Indian	16 (19.5)
Higher education level, <i>n</i> (%)	34 (41.5)
Smoking status during pregnancy, <i>n</i> (%)	19 (23.2)
Previous hypertensive disorders of pregnancy, <i>n</i> (%)	5 (6.1)
Family history of diabetes, <i>n</i> (%)	33 (40.2)
Pre pregnancy BMI (Kg/m ²), mean (SD) (min, max)	25.4 (5.2) (16.7, 42.1)
Weight gain during pregnancy (Kg), mean (SD) (min,max)	9.9 (5.0) (0, 24)
GDM diagnosed during the 2 nd trimester, <i>n</i> (%)	44 (53.7)
Need for pharmacological treatment, <i>n</i> (%)	40 (48.8)
Newborn characteristics	
Gestational week at birth (week), mean (SD) (min, max)	38 (2.2) (29, 40)
Baby's birth weight (g), mean (SD) (min, max)	3154 (594) (1265, 4530)
Obstetrical outcomes	
Caesarean delivery, <i>n</i> (%)	30 (36.6)
Primary, <i>n</i> (%)	23 (76.7)
Markers of glycaemic control	
HbA1c (%), mean (SD) (min, max)	5.1 (0.5) (4.3, 6.3)
Glycated albumin (%), mean (SD) (min, max)	11.5 (2.7) (8.3, 18.9)
Fructosamine (µmol/L), mean (SD) (min, max)	150.4 (61.4) (81.0, 302.0)

BMI: body mass index; GDM: gestational diabetes mellitus; HbA1c: glycated haemoglobin; SD: standard deviation.

Table 2. Univariable analysis for neonatal birthweight (grams).

Variables	β -Estimate (95%CI)	p-Value
Age (years)	2.04 (-19.86-23.93)	.854
Race/ethnicity ^a	164.71 (-115.43-444.85)	.245
Parity ^b	48.23 (-214.57-311.03)	.716
Family history of diabetes	21.50 (-254.92-297.92)	.877
History of hypertensive disorders of pregnancy	-13.49 (-562.91-535.92)	.961
Smoking status during pregnancy	-91.44 (-402.37-219.49)	.560
Pre-pregnancy BMI >25 (Kg/m ²)	288.94 (4.05-529.82)	.047
Weight gain during pregnancy (Kg)	23.26 (-5.51-49.03)	.076
Gestational age at delivery (weeks)	191.88 (148.41-235.35)	<.001
HbA1c (%)	279.10 (-29.01-529.16)	.029
GA (%)	47.73 (0.03-95.43)	.05
Fructosamine (μ mol/L)	46.40 (4.60-88.21)	.03

HbA1c: glycated haemoglobin; BMI: body mass index; CI: confidence interval; GA: glycated albumin.

^aReference category: White.^bReference category: nulliparous.**Table 3.** Multivariable regression model for neonatal birthweight (grams).

Variables	Model 1 clinical $R^2 = 0.49$		Model 2 clinical + HbA1c $R^2 = 0.58$		Model 3 clinical + GA $R^2 = 0.61$		Model 4 clinical + fructosamine $R^2 = 0.62$	
	β -Estimate (95%CI)	p-Value	β -Estimate (95%CI)	p-Value	β -Estimate (95%CI)	p-Value	β -Estimate (95%CI)	p-Value
Gestational age (weeks)	191.88 (148.41-235.35)	<.001	198.35 (157.96-238.73)	<.001	208.00 (169.02-246.99)	<.001	207.51 (169.09-245.93)	<.001
HbA1c (%)			346.53 (178.46-514.60)	<.001				
GA (%)					76.08 (44.82-107.35)	<.001		
Fructosamine ^b (μ mol/L)							69.66 (42.50-96.82)	<.001

HbA1c: glycated haemoglobin; GA: glycated albumin; CI: confidence interval; R^2 : coefficient of determination.^bFor each 20 units increase in fructosamine.**Table 4.** Multivariable regression model for added value of GA and fructosamine to HbA1c after adjusting for gestational age.

Variables	Model 2 clinical + HbA1c $R^2 = 0.58$		Model 5 clinical + HbA1c + GA $R^2 = 0.67$		Model 6 clinical + HbA1c + fructosamine $R^2 = 0.66$	
	β -Estimate (95%CI)	p-Value	β -estimate (95%CI)	p-Value	β -Estimate (95%CI)	p-Value
Gestational age (weeks)	198.35 (157.96-238.73)	<.001	210.96 (174.07-247.86)	<.001	208.61 (171.24-245.99)	<.001
HbA1c (%)	346.53 (178.46-514.60)	<.001	280.03 (125.32-434.74)	.001	225.50 (59.76-391.23)	.008
GA (%)			64.93 (34.82-95.05)	<.001		
Fructosamine ^b (μ mol/L)					56.12 (27.74-84.47)	<.001

HbA1c: glycated haemoglobin; GA: glycated albumin; CI: confidence interval; R^2 : coefficient of determination.^bFor each 20 units increase in fructosamine.**Table 5.** Univariable analysis for the outcome large-for-date newborn.

Variables	OR-estimate (95%CI)	p-Value
Age (years)	1.04 (0.93-1.16)	.519
Race/ethnicity ^a	0.91 (0.22-3.86)	.901
Parity ^b	1.68 (0.44-6.45)	.452
Family history of diabetes	0.92 (0.24-3.56)	.903
History of hypertensive disorders of pregnancy	5.70 (0.84-38.9)	.861
Smoking status during pregnancy	1.89 (0.19-18.82)	.588
Pre-pregnancy BMI (Kg/m ²)	0.98 (0.86-1.12)	.789
Weight gain during pregnancy (Kg)	1.01 (0.88-1.15)	.907
Gestational age at delivery (weeks)	0.898 (0.70-1.15)	.399
HbA1c (%)	3.09 (0.911-10.47)	.070
GA (%)	1.58 (1.21-2.05)	.001
Fructosamine (μ mol/L)	1.42 (1.16-1.74)	.001

HbA1c: glycated haemoglobin; BMI: body mass index; CI: confidence interval; GA: glycated albumin.

^aReference category: White.^bReference category: nulliparous.

Discussion

Since 1964, when GDM was first described as a subtype of DM, the hypothesis of Pedersen has been used to explain its frequently associated foetal macrosomia by a mechanism involving maternal hyperglycaemia – foetal hyperglycaemia – foetal hyperinsulinaemia (Pedersen 1952). HbA1c seems an attractive option for identifying women with GDM who are at higher risk of delivering a large for gestational age infant: it measures average glucose concentration over time, does not require fasting and it is readily available in most clinical settings. In fact, our results showed that HbA1c was positively associated with birth weight. These point in the same direction as those reported by Djelmis et al. (1997) and Gandhi et al. (2008), even though these studies differ from our, namely in the GDM criteria used and in the clinical approach to women with GDM. Nevertheless, we further showed that GA was also associated with birthweight and with large-for-date status and to a greater extent than HbA1c. In 2016, Sugawara et al. carried out a retrospective case-control study including 42 Japanese mothers with diabetes (25 with GDM) to investigate whether GA was a useful pregnancy glycaemic marker for monitoring infant complications. They found that both GA and HbA1c differed significantly in mothers of large-for-date babies. In the same year, Li et al. (2016) conducted a single-centre case-control study involving 2118 Japanese mothers with GDM and their children and reported that the risk of birthweight ≥ 3500 g and macrosomia increased significantly with GA levels $\geq 13\%$ at 24–28 weeks and $\geq 12\%$ at 36–38 weeks of gestation. Sugawara et al. (2017), in a single-centre retrospective case-control study involving 71 Japanese pregnant women with diabetes (58 with GDM) found that, once again, both HbA1c and GA were significantly higher in women with large-for-date status. In 2018, the GA Study Group of the Japanese Society of Diabetes and Pregnancy, that set the upper limit of normal HbA1c and GA in pregnant diabetic women in 5.7 and 15.7%, respectively, reported that the incidence of large-for-gestational-age infants was significantly higher in the group of women with GA $> 15.7\%$. However, there was no increase in the incidence of large-for-date status when HbA1c $> 5.7\%$ (Shimizu et al. 2018).

In our multivariable model, fructosamine showed a strong positive association with birthweight and with birthweight superior to the 90th percentile for gestational age. Delgado et al. (2011) did not demonstrate an association between fructosamine and macrosomia in a prospective cohort including 41 pregnant women with diabetes (27 with GDM). Global interest in the use of fructosamine in GDM appears not to be as great as that of GA. Nevertheless, we consider it may be relevant, especially in countries, such as Portugal, where the determination of GA is not available in most clinical settings. Fructosaminés analytic determination is rapid, inexpensive, precise and technically simple (Cohen and Herman 2014).

Almost all studies to date that evaluated the importance of non-traditional shorter term glycaemic markers in birthweight were not representative of diverse ethnic groups, although ethnic differences have been reported in both HbA1c and GA (Selvin et al. 2011). Homogeneous populations can also be under the influence of factors that may interfere

with glycaemic indicators. For instance, in Portugal iron supplementation is mandatory as early as 20 weeks of gestation. Hashimoto et al. (2010) reported that HbA1c, if affected by iron-deficiency states in late pregnancy and GA, is not, but the impact of iron supplementation during pregnancy was not investigated. Furthermore, the great majority of studies included not only GDM cases but also pregnant women with type 1 and type 2 DM and almost all based their analysis on the presumption of cut-off values for GA (which vary widely and were set in quite different ways). Our primary goal was to evaluate if GA or fructosamine or both can add important input, possibly by providing distinct information, to explaining birthweight variability in women with GDM and not if these biomarkers can substitute the information provided by HbA1c. Also, in our cohort, they actually did. Nevertheless, our results also show that GA or fructosamine used as single glycaemic markers seem to perform both better than HbA1c in predicting birthweight and large-for-date status babies.

The prevalence of large-for-date status in our population (10.8%) was similar to the one reported in HAPO (9.5%) (Metzger et al. 2008). We do realise, however, that in GDM more than birthweight, it is important to consider other measures of foetal growth and adiposity that might have a more reliable association with maternal HbA1c, GA or fructosamine. For example, Catalano et al. (2003) in a case-control study including 315 women (95 with GDM) reported that while mean infant birthweights were comparable between the two groups, the infants of women with GDM had greater fat mass. Finally, there is increasing evidence that obesity and fuels other than glucose may play a substantial role in foetal growth in GDM (Schaefer-Graf et al. 2002; Son et al. 2010). Therefore, particularly in a patient population with very tight glycaemic control, like other factors including maternal pre-pregnancy BMI and triglycerides may have a strong influence on birthweight.

As maternal and foetal hyperinsulinaemia seem to have an important association with neonatal birthweight in GDM as well, it would be interesting to acknowledge its impact in our models. This was also not considered in our study design.

The cost-effectiveness of the routine use fructosamine and GA (in addition to HbA1c or as single markers) in GDM is currently very difficult to evaluate because it would be intimately related to (1) its possible utility in the prediction of other neonatal outcomes, not addressed in the present study and (2) laboratory costs depend largely on the magnitude of the use of a given test (as the ones used to determine fructosamine and GA) and HbA1c is nowadays available in almost all laboratories.

Our exploratory study demonstrated that GA, fructosamine and HbA1c measured 4 weeks prior to delivery were associated with neonatal birthweight and large-for-date status babies, but this last traditional biomarker to a lesser extent. Larger studies are needed to confirm the present findings and help establish construct validity and utility in one or more of these alternative indicators of glycaemic control in GDM.

Acknowledgements

The authors thank the staff of the laboratories involved and the study participants.

Disclosure statement

The authors declare they have no conflict of interest.

Funding

This study was supported by a grant of The Portuguese Society of Obstetrics and Maternal-Foetal Medicine (SPOMMF).

References

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2018. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology* 131: 49–64.
- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, et al. 2013. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98:4227–4249.
- Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. 2003. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal *in utero* development. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189:1698–1704.
- Cohen J. 1998. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Cohen J, Cohen P, West SG, Aiken LS. 2003. *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences*. 3rd ed. Mahwah, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Cohen RM, Herman WH. 2014. Are glycosylated serum proteins ready for prime time? *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2:264–265.
- Delgado MR, Novik AV, Cardemil MF, Santander AD. 2011. Plasma fructosamine to evaluate metabolic control among women with gestational diabetes. *Revista Médica de Chile* 139:1444–1450.
- Djelmis J, Blajić J, Buković D, Pfeifer D, Ivanisević M, Kendić S, et al. 1997. Glycosylated hemoglobin and fetal growth in normal, gestational and insulin dependent diabetes mellitus pregnancies. *Collegium Antropologicum* 21:621–629.
- Gandhi RA, Brown J, Simm A, Page RC, Idris I. 2008. HbA1c during pregnancy: its relationship to meal related glycaemia and neonatal birth weight in patients with diabetes. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 138:45–48.
- Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. 2014. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 103:176–185.
- Goodall I. 2005. HbA1c standardisation destination-global IFCC Standardisation. How, why, where and when—a tortuous pathway from kit manufacturers, via inter-laboratory lyophilized and whole blood comparisons to designated national comparison schemes. *Clinical Biochemist Reviews* 26:5–19.
- Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. 2013. 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. *Annals of Internal Medicine* 159:123–129.
- Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, et al. 2010. A1C but not serum glycosylated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 33:509–511.
- Huang Y, Hu Y, Ma YU, Ye G. 2015. Glycosylated albumin is an optimal biomarker for gestational diabetes mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine* 10:2145–2149.
- Li HP, Wang FH, Tao MF, Huang YJ, Jia WP. 2016. Association between glycemic control and birth weight with glycosylated albumin in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 7:48–55.
- Mendes N, Ribeiro RT, Serrano F. 2018. Beyond self-monitored plasma glucose and HbA1c: the role of nontraditional glycemic markers in gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2:1–8.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. 2008. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. HAPO Study Cooperative Research Group. *The New England Journal of Medicine* 358:1991–2002.
- Miller JM, Crenshaw MC, Jr, Welt SI. 1979. Hemoglobin A1c in normal and diabetic pregnancy. *Jama: The Journal of the American Medical Association* 242:2785–2787.
- Paroni R, Ceriotti F, Galanello R, Battista Leoni G, Panico A, Scurati E, et al. 2007. Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycosylated albumin in plasma. *Clinical Biochemistry* 40:1398–1405.
- Pedersen J. 1952. *Diabetes and pregnancy: blood sugar of newborn infants* [Ph.D. Thesis]. [Copenhagen]: Danish Science Press.
- R Development Core Team. (2014). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org>.
- Reis ZN, Miranda AP, Rezende CA, Bragança R, Costa C, Cabral AC. 2010. Congenital cardiothies screening associated with diabetes mellitus using maternal fructosamine plasma concentration. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 32:66–71.
- Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF. 2016. HbA1c, fructosamine, and glycosylated albumin in the detection of dysglycaemic conditions. *Current Diabetes Reviews* 12:14–19.
- Rodriguez-Capote K, Tovell K, Holmes D, Dayton J, Higgins TN. 2015. Analytical evaluation of the diazome glycosylated serum protein assay on the siemens ADVIA 1800: comparison of results against HbA1c for diagnosis and management of diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 9:192–199.
- Schaefer-Graf UM, Heuer R, Kilavuz O, Pandura A, Henrich W, Vetter K. 2002. Maternal obesity not maternal glucose values correlates best with high rates of fetal macrosomia in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Journal of Perinatal Medicine* 30:313–321.
- Seino Y, Nanjo K, Tajima N, Kadowaki T, Kashimagi A, Araki E, et al. 2010. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 1:212–228.
- Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. 2011. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Annals of Internal Medicine* 154:303–309.
- Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, Nakabayashi M, JGA (Japan Glycosylated Albumin) Study Group. 2018. Comparison of HbA1c and glycosylated albumin as a control marker for newborn complications in diabetic women in a multicentre study in Japan (Japan glycosylated albumin study group: study 2). *Annals of Clinical Biochemistry* 55(6):639–646.
- Son GH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. 2010. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 89:700–704.
- Soper DS. 2018. *Post-hoc Statistical Power Calculator for Multiple Regression* [Software]. Available from: <http://www.danielsoper.com/statcalc> (accessed on 12 Dec, 2018)
- Sugawara D, Maruyama A, Imanishi T, Sugiyama Y, Ichihashi K. 2016. Complications in infants of diabetic mothers related to glycosylated albumin and hemoglobin levels during pregnancy. *Neonatology* 57: 496–500.
- Sugawara D, Sato H, Ichihashi K, Nagai K, Kawano A. 2017. Glycosylated albumin level during late pregnancy as a predictive factor for neonatal outcomes of women with diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine* 31(15):2007–2012.
- Swierzevska P, Kosiński M, Wójcik M, Dworacka M, Cypryk K. 2015. Family, anthropometric and biochemical factors affecting birth weight of infants born to GDM women. *Ginekologia Polska* 86:499–503.
- Yang YD, Zhai GR, Yang HX. 2010. Factors relevant to newborn birth weight in pregnancy complicated with abnormal glucose metabolism. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 45:46–51.

Association between glycated haemoglobin, glycated albumin and fructosamine with neonatal outcomes in a prospective cohort of women with gestational diabetes mellitus

Neuza Mendes, Marta Alves, Rita Andrade, Rogério Ribeiro, Ana Luísa Papoila, Fátima Serrano

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

Association between glycated albumin, fructosamine, and HbA1c with neonatal outcomes in a prospective cohort of women with gestational diabetes mellitus

Neuza Mendes^{1,2,*} | Marta Alves^{3,4} | Rita Andrade^{5,6} | Rogério T. Ribeiro^{5,6,7} | Ana Luísa Papoila^{2,3,4} | Fátima Serrano^{1,2}

¹Department of Maternal-Fetal Medicine, Central Lisbon Hospital Center, Lisbon, Portugal

²NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal

³Epidemiology and Statistics Unit, Research Center, Central Lisbon Hospital Center, Lisbon, Portugal

⁴CEAUL (Center of Statistics and its Applications), University of Lisbon, Lisbon, Portugal

⁵Education and Research Center (APDP-ERC), Portuguese Diabetes Association, Lisbon, Portugal

⁶CEDOC Chronic Diseases – NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal

⁷UA-DCM – Department of Medical Sciences, University of Aveiro, Aveiro, Portugal

*Correspondence

Neuza Mendes, Department of Maternal-Fetal Medicine, Central Lisbon Hospital Center, Lisbon, Portugal.
Email: neuzamdm@hotmail.com

Funding Information

The Portuguese Society of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine

Abstract

Objective: To investigate whether glycated albumin, fructosamine, and hemoglobin A1c (HbA1c) are associated with neonatal complications in newborns of pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM).

Methods: Between November 2016 and September 2017, women with a singleton pregnancy and GDM were enrolled in a prospective study in an obstetric Portuguese referral center. Glycemic markers were compared between mothers of newborns with and without complications. Multivariable logistic regression models and corresponding areas under the receiver operating characteristic curve (AUC) were used.

Results: A total of 85 women participated in the study. Raised levels of glycated albumin and fructosamine were associated with at least one neonatal complication (OR- [odds ratio] estimate: 1.33, $P=0.015$; OR: 1.24, $P=0.027$, respectively) and with respiratory disorders at birth (OR 1.41, $P=0.004$; OR 1.26, $P=0.014$, respectively). HbA1c was not associated with these outcomes. All biomarkers were associated with large-for-gestational age (LGA) status (OR 1.61, $P<0.001$; OR 1.45, $P<0.001$; OR 3.62, $P=0.032$ for glycated albumin, fructosamine, and HbA1c, respectively). All had similar AUC for at least one neonatal complication (0.82; 0.81; 0.79, respectively). For newborn respiratory disorders, AUCs were 0.83, 0.81, and 0.76, respectively, and for LGA status were 0.81, 0.79, and 0.71, respectively.

Conclusion: Raised values of glycated albumin and fructosamine were associated with particular perinatal complications in newborns of mothers with GDM, better discriminating mothers of newborns with and without complications than HbA1c.

KEYWORDS

Biomarkers; Fructosamine; Gestational diabetes mellitus; Glycated albumin; Glycemic markers; Hemoglobin A1c

1 | INTRODUCTION

Strict glycemic control is the cornerstone in reducing perinatal complications of the offspring of diabetic mothers.¹ This cannot be

achieved without reliable glycemic markers during pregnancy, as self-monitoring blood glucose reflects only instantaneous blood glucose levels. The current gold standard for indicator of glycemic control among patients with diabetes mellitus is hemoglobin A1c (HbA1c).

Its association with adverse pregnancy outcomes has been previously reported.² However, its use as a suitable marker during pregnancy has been increasingly questioned: HbA1c reflects average glycemia over the preceding 2–3 months (a long time frame) and appears to be affected by iron deficient states.^{3–6}

Several authors suggest glycated albumin as a favorable alternative.^{5,6} It gives information regarding the previous 2–3 weeks, it is not affected by hemoglobin metabolism or iron deficient states, and it changes rapidly and markedly.⁷ It has also recently been reported that, in GDM, glycated albumin is less affected than HbA1c by insulin resistance and diastolic blood pressure.⁸ Few studies exist that investigate the association between glycated albumin in diabetic mothers and complications in their children, and these studies have conflicting results.^{9–11}

Another shorter-term glycemic marker of interest is fructosamine. It provides information over the preceding 2–4 weeks and it gives a rapid and precise measurement. Its current applicability is limited to populations where HbA1c is thought to be an inaccurate indicator of glycemia.¹² Very few studies to date have evaluated its association with neonatal outcomes, and results are inconsistent.^{13,14}

The aim of the present study was to assess the clinical utility of glycated albumin and fructosamine in women with GDM by exploring the potential association between these biomarkers and neonatal complications.

2 | MATERIALS AND METHODS

The present study took place in the Department of Maternal-Fetal Medicine of Central Lisbon Hospital Center, a Portuguese obstetric referral center, which offered a program providing comprehensive education and care for pregnant women with GDM. Screening for GDM is universal among pregnant women in Portugal and prenatal care is free. Diagnosis of GDM is based on the criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Goals for treatment in the study center were: fasting glucose <5.3 mmol/L (<95 mg/dL) and 1-hour postprandial glucose <7.8 mmol/L (<140 mg/dL).

In the present prospective single-center cohort study, a convenience sample of women with GDM and singleton pregnancies who attended the clinic between November 21, 2016, and September 4, 2017, were recruited. Exclusion criteria were thyroid dysfunction, steroid use, and nephrotic syndrome, all of which can affect albumin metabolism. Data were collected throughout pregnancy and up to the 8th week after delivery. The study received approval from the ethical committees and review boards of Central Lisbon Hospital Center, APDP-Diabetes Portugal, NOVA Medical School, and National Committee of Data Protection. Written informed consent was obtained from all participants.

Total albumin values were determined by the bromocresol green method.¹⁵ Glycated albumin (%) was obtained using the conversion equation:

$$\% \text{ Glycated albumin} = \frac{\text{GSP}(\mu\text{mol/L}) \times 0.182 + 1.97}{\text{Total albumin}(\text{g/dL})} + 2.9.$$

Fructosamine was measured by Diazyme Glycated Serum Protein Assay. Using this method, protein fragments or amino acids, glucosone and H₂O₂ are generated, and the H₂O₂ measured by a colorimetric Trinder end-point reaction. The absorbance generated at 546–600 nm is proportional to the concentration of glycated serum proteins.¹⁶

HbA1c (%) was measured by high-performance liquid chromatography with boronate affinity. HbA1c was estimated as the National Glycated Hemoglobin Standard Program (NGSP) equivalent value and the estimated Internal Federation of Clinical Chemistry (IFCC) equivalent value using the following equation¹⁷:

The manufactures of the reagents used for the determination of glycated albumin, fructosamine and HbA1c were Beckman Coulter, Inc. (Brea, CA, USA), Diazyme Laboratories (Poway, CA, USA) and Trinity Biotech/Menarini Diagnostics (Bray, Ireland), respectively.

Data were retrieved on mother's age and ethnicity, parity, history of diabetes in first degree relatives, pre-pregnancy body mass index (BMI, calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters), history of hypertensive disorders of pregnancy, smoking status, timing of GDM diagnosis (during 1st/2nd trimesters), treatment modality, mode of delivery, gestational age at delivery, and infant's birthweight. HbA1c, glycated albumin, and fructosamine levels were measured simultaneously, every 4 weeks, after the inclusion of each participant. The measurements used in the final analysis were those temporally closer to the date of birth. All newborns were checked for complications defined as: hypoglycemia (blood glucose <1.9 mmol/L); respiratory disorders (infants requiring oxygen therapy); hypocalcemia (serum calcium levels <2.0 mmol/L); polycythemia (peripheral venous serum hematocrit levels >65% [0.65/L]); hyperbilirubinemia (infants requiring phototherapy); large-for-date status (birthweight >90th percentile for gestational age); myocardial hypertrophy (interventricular septum thickness >5 mm on ultrasonography); and admission to the neonatal care unit (pediatricians decided there was a need for surveillance in the intermediate/intensive care unit).

Categorical data were presented as frequencies (percentages), and quantitative variables as mean and standard deviation (SD)/(min, max). First, it was analyzed whether any of the aforementioned factors were associated with at least one complication. Second, the mean values of the biomarkers were compared between the two groups of infants for each particular complication. Third, multivariable logistic regression models were used to assess the association of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine with at least one complication, and with the particular complications that had significantly different mean values of the glycemic markers between the two groups. In these analyses, clinical models were obtained, and the added value of each of the biomarkers to each of these models was quantified by the areas under the receiver operating characteristic curve (AUC). A *P* value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with R (R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

TABLE 1 Baseline characteristics of study participants by group.^a

Variable	With at least one complication	Without complications	P value ^b
Number of participants, n	47	38	
Maternal characteristics			
Age, y [mean (SD) (min, max)]	33.7 (6.1) (19, 46)	33.3 (6.0) (21, 44)	0.725
Previous pregnancy, n (%)	21 (44.7)	20 (52.6)	0.466
Race/ethnicity, n (%)			0.810
White	31 (66.0)	25 (67.6)	
African	7 (14.9)	6 (16.2)	
Asian Indian	9 (19.1)	6 (16.2)	
Smoking during pregnancy, n (%)	10 (21.3)	9 (23.7)	0.791
Previous hypertensive disorders of pregnancy, n (%)	3 (6.4)	2 (5.3)	0.828
Family history of diabetes, n (%)	31 (66.0)	16 (45.7)	0.069
Pre-pregnancy BMI [mean (SD) (min, max)]	25.3 (5.1) (16.7, 42.1)	25.3 (5.4) (17.5, 40.0)	0.985
GDM diagnosed during the 2nd trimester, n (%)	22 (46.8)	24 (64.9)	0.101
Need for pharmacological treatment, n (%)	23 (48.9)	17 (44.7)	0.700
Newborn characteristics			
Gestation at birth, wk [mean (SD) (min, max)]	37 (2.6) (29, 40)	39 (0.8) (37, 40)	0.006
Newborn's birth weight, g [mean (SD) (min, max)]	3156 (741) (1265, 4530)	3165 (333) (2600, 3925)	0.945
Obstetric outcomes			
Cesarean delivery, n (%)	21 (44.7)	9 (23.7)	0.047
Biochemical features			
Glycated albumin, % [mean (SD) (min, max)]	12.1 (3.1) (8.3, 18.9)	10.7 (1.9) (8.3, 15.4)	0.024
Fructosamine, mol/L [mean (SD) (min, max)]	165.5 (70.8) (81, 302)	137.8 (48.5) (81, 301)	0.049
HbA1c, % [mean (SD) (min, max)]	5.1 (0.6) (4.3, 6.3)	5.0 (0.4) (4.3, 6.1)	0.303

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters); GDM, gestational diabetes mellitus; HbA1c, hemoglobin A1c; SD, standard deviation.

^aValues are given as mean (SD) (min, max), or number (percentage) unless indicated otherwise.

^bP values obtained by logistic regression models.

3 | RESULTS

Among the 100 enrolled women, 15 were excluded owing to hypothyroidism (n=10), hyperthyroidism (n=2), steroid use (n=2), and nephrotic syndrome (n=1). Therefore, 85 women were included in the final analysis.

Baseline characteristics of the study participants (with and without complications) are shown in Table 1. Features that differed significantly between the two groups were: mean gestational age at birth with 37 (SD 2.6) vs 39 (SD 0.8) weeks ($P=0.006$); rate of cesarean delivery (44.7% vs 23.7%, $P=0.047$); mean glycated albumin level with 12.1 (3.1) vs 10.7 (1.9) % ($P=0.024$); and mean fructosamine with 165.8 (70.8) vs 137.8 (48.5) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.049$). There was at least one complication in 47 newborns: 25 (29.4%) were admitted to the neonatal care unit; 24 (28.2%) had hyperbilirubinemia (all improved following phototherapy); 24 (28.2%) had hypoglycemia (none with convulsions); 21 (24.7%) had respiratory disorders (four required ventilator management because of respiratory distress syndrome); 11 (12.9%) were large-for-date; two (2.4%) had myocardial hypertrophy

(none associated with heart failure); and two (2.4%) had hypocalcemia. There were no detected cases of polycythemia. Thirty-one neonates had more than one complication.

Table 2 compares mothers' biomarkers between newborns with and without complications. For respiratory disorders and large-for-date status, glycated albumin differed significantly between mothers of neonates with and without these complications (mean=13.2% vs mean=10.9%, $P=0.002$; mean=14.8% vs mean=11.0%, $P<0.001$, respectively). Regarding glycated albumin, no other differences were found.

Fructosamine also only differed significantly between the mothers of newborns with and without respiratory disorders (mean=187.3 $\mu\text{mol/L}$ vs mean=141.9 $\mu\text{mol/L}$, $P=0.007$), and with and without LGA newborns (mean=228.5 $\mu\text{mol/L}$ vs mean=141.9 $\mu\text{mol/L}$, $P<0.001$).

HbA1c was only significantly different between the mothers of neonates who were LGA and the mothers of those who were not (mean=5.4% vs mean=5.0%, $P=0.032$).

In the univariable analysis for the outcome presence of at least one complication, gestational age at birth (OR: 0.51, 95% CI 0.32–0.83, $P=0.006$), family history of diabetes (OR: 2.30, 95% CI 0.94–5.6,

TABLE 2 Comparison of glycated albumin, fructosamine, and HbA1c values between women with GDM with infants with and without complications.

Variable	With complication	Without complication	P value ^a
Glycated albumin, % [mean (SD)]			
Neonatal hypoglycemia	12.3 (3.5)	11.2 (2.3)	0.087
Respiratory disorders	13.2 (3.3)	10.9 (2.2)	0.002
Hyperbilirubinemia	11.9 (3.0)	11.3 (2.6)	0.353
Large-for-date status	14.8 (3.5)	11.0 (2.2)	<0.001
Admission to neonatal care unit	12.1 (3.2)	11.2 (2.4)	0.177
Fructosamine, μmol/L [mean (SD)]			
Neonatal hypoglycemia	164.1 (74.3)	148.7 (58.1)	0.311
Respiratory disorders	187.3 (75.5)	141.9 (54.5)	0.007
Hyperbilirubinemia	165.0 (74.9)	148.4 (57.7)	0.277
Large-for-date status	228.5 (80.1)	141.9 (52.0)	<0.001
Admission to neonatal care unit	166.5 (72.1)	147.5 (58.6)	0.207
HbA1c, % [mean (SD)]			
Neonatal hypoglycemia	5.1 (0.6)	5.1 (0.5)	0.853
Respiratory disorders	5.3 (0.6)	5.0 (0.5)	0.095
Hyperbilirubinemia	5.2 (0.7)	5.0 (0.5)	0.318
Large-for-date status	5.4 (0.5)	5.0 (0.5)	0.032
Admission to neonatal care unit	5.2 (0.7)	5.0 (0.5)	0.243

Abbreviations: GDM, gestational diabetes mellitus; HbA1c, hemoglobin A1c; SD, standard deviation.

^aP values obtained by logistic regression models.

$P=0.069$), cesarean delivery (OR: 2.60, 95% CI 1.01–6.69, $P=0.047$), and timing of GDM diagnosis (OR: 0.48, 95% CI 0.20–1.16, $P=0.101$) were selected as candidates to the multivariable clinical model. Table 3 summarizes multivariable regression models for this outcome. Gestational age at birth, family history of diabetes, and cesarean delivery remained in the clinical model. After adjusting for these variables, all the studied biomarkers, except HbA1c, were significantly associated with having at least one neonatal complication: for each additional unit of glycated albumin and for each 20 units increase of fructosamine, there was a 33% and 24% increase in the odds of a newborn having this outcome, respectively. The model with glycated albumin had the highest AUC (0.82, 95% CI 0.73–0.91), followed closely by fructosamine (0.81, 95% CI 0.72–0.91) and then by HbA1c (0.79, 95% CI 0.69–0.89).

Gestational age at birth (OR: 0.69, 95% CI 0.52–0.92, $P=0.010$), mother's age (OR: 1.11, 95% CI 1.01–1.22, $P=0.025$), and treatment modality (OR: 2.92, 95% CI 1.04–8.23, $P=0.042$) were selected as candidates to the clinical multivariable model of the outcome respiratory disorders. The final multivariable regression results (Table 4), after adjusting by the two variables that remained in the clinical model (gestational age at birth and mother's age), showed that for each additional unit of glycated albumin and for each 20 units increase in fructosamine, there was a 41% and 26% increase in the odds of a newborn having a respiratory disorder at birth, respectively. Again, only HbA1c was not significantly associated with this outcome. The discriminative ability of the model with glycated

albumin regarding this disorder (AUC=0.83, 95% CI 0.73–0.94) was higher than that of fructosamine (AUC=0.81, 95% CI 0.71–0.92) and both these markers seem to perform better than HbA1c (AUC=0.76, 95% CI 0.63–0.89).

In the univariable analysis for the outcome LGA, GDM diagnosed during the 2nd trimester (OR: 0.26, 95% CI 0.06–1.07, $P=0.062$) was selected as candidate to the multivariable study, as well as gestational age at GDM diagnosis, parity, smoking status, and pre-pregnancy BMI by their known association with birth weight. However, no multivariable model was obtained. Nevertheless, raised values of all biomarkers were associated with an increase in the odds of having a newborn that was LGA: for each additional unit of glycated albumin, there was a 61% increase (OR: 1.61, 95% CI 1.24–2.10, $P<0.001$); for each 20 units of fructosamine, there was an increment of 45% (OR: 1.45, 95% CI 1.19–1.78, $P<0.001$); and for each additional unit of HbA1c, an approximately 4-fold increase was obtained (OR: 3.62, 95% CI 1.12–11.69, $P=0.032$). Once again, glycated albumin had the highest AUC (0.81, 95% CI 0.65–0.97) followed by fructosamine (0.79, 95% CI 0.63–0.95) and HbA1c (0.71, 95% CI 0.56–0.86).

4 | DISCUSSION

In the present prospective cohort study, and contrary to HbA1c, maternal glycated albumin was an independent predictor of the presence of at least one neonatal complication, and specifically of respiratory

TABLE 3 Multivariable regression model for presence of a neonatal complication.

Variables	Clinical model		Clinical model + GA		Clinical model + fructosamine		Clinical model + HbA1c	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Gestational age at delivery, wk	0.46 (0.26–0.79)	0.005	0.39 (0.21–0.72)	0.002	0.40 (0.22–0.74)	0.003	0.42 (0.24–0.76)	0.004
Family history of diabetes	2.96 (1.06–8.25)	0.038	3.05 (1.03–9.04)	0.044	3.05 (1.05–8.91)	0.041	3.09 (1.08–8.84)	0.036
Cesarean delivery	3.13 (1.05–9.29)	0.040	3.19 (1.03–9.84)	0.044	3.51 (1.14–10.85)	0.029	2.99 (0.98–9.16)	0.054
Glycated albumin, %			1.33 (1.06–1.68)	0.015				
Fructosamine, $\mu\text{mol/L}$ ^a					1.24 (1.02–1.49)	0.027		
HbA1c, %							1.86 (0.66–5.21)	0.241

Abbreviations: CI, confidence interval; GA, glycated albumin; HbA1c, glycated hemoglobin; OR, odds ratio.

^aFor each 20 units increase in fructosamine.

disorders. In fact, for each additional unit of glycated albumin, the odds of newborns of mothers with GDM having at least one neonatal complication was 33% higher, and of having a respiratory disorder was 45% higher. Glycated albumin also differed for LGA neonates and showed no association with the remaining complications.

The case-control studies conducted by Sugawara et al.¹⁰ in 2016 (involving 42 pregnant diabetic women) and then in 2017 (with 71 women with diabetic pregnancies) both concluded that glycated albumin was useful for considering more newborn complications, namely respiratory disorders, hypoglycemia, hypocalcemia, myocardial hypertrophy, and LGA status.¹¹ Nevertheless, the present study differed from the two mentioned above as it exclusively comprised women with GDM as opposed to retrospective studies that included pregnant women with type 1 diabetes, type 2 diabetes, and GDM. This may be a key methodological difference because pre-existing diabetes possibly represents a more marked carbohydrate intolerance than GDM in the spectrum of glycemic dysfunctions of pregnancy with different diseases having distinct clinical implications. Homogeneous populations can also be influenced by factors that may interfere with glycemic indicators. In Portugal, for instance, supplementation of iron is mandatory as early as 20 weeks of gestation, which is contrary to the management in Japan. Hashimoto et al.^{3,4} already showed that HbA1c is affected by iron-deficiency states in late pregnancy and glycated albumin is not, however the impact of iron supplementation remains unknown. Li et al.¹⁸ conducted a case-control study involving 2118 Chinese women (639 with GDM) which found that the risk of birth weight ≥ 3500 g, and the risk of macrosomia, increased significantly with glycated albumin levels $\geq 13\%$ at 24–28 weeks of pregnancy, and $\geq 12\%$ at 36–38 weeks of pregnancy. The Japan Glycated Albumin Study Group, that in 2012 proposed 4.5%–5.7% and 11.5%–15.7% as reference intervals for HbA1c and glycated albumin in pregnant women in Japan, recently reported that, in 136 women with pre-existing diabetes recruited from 17 institutions, there were no significant differences in neonatal complications between the groups above and below the previously stated upper limits of intervals for both biomarkers.^{9,19}

There are only a few research studies focused on the utility of fructosamine in GDM. Nevertheless, this is seen as significant, particularly in countries such as Portugal where the measurement of glycated albumin is unavailable in many clinical settings. The measurement and interpretation of fructosamine is relatively inexpensive and technically simple.¹² In fact, in the present study, raised values of maternal fructosamine (and also glycated albumin) were associated with three outcomes: (1) having at least one neonatal complication; (2) having a respiratory disorder; and (3) having LGA status. In a prospective cohort including 41 pregnant women with diabetes (27 with GDM) undertaken by Delgado et al.,¹³ no association was demonstrated between fructosamine and macrosomia.

In the present study, HbA1c value was associated with large-for-date status. These results seem to concur with those reported by Gandhi and colleagues,²⁰ even though this study differs from the present study, namely in the criteria used to identify GDM, and in the clinical approach to women with GDM. In the present investigation,

TABLE 4 Multivariable regression model for presence of a neonatal respiratory disorder.

Variables	Clinical model		Clinical model + GA		Clinical model + fructosamine		Clinical model + HbA1c	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Gestational age at delivery, wk	0.67 (0.50–0.90)	0.007	0.63 (0.43–0.93)	0.020	0.65 (0.46–0.93)	0.017	0.66 (0.49–0.89)	0.007
Mother's age, y	1.13 (1.02–1.25)	0.018	1.15 (1.02–1.30)	0.018	1.14 (1.02–1.28)	0.020	1.12 (1.02–1.25)	0.025
Glycated albumin, %			1.41 (1.11–1.78)	0.004				
Fructosamine, $\mu\text{mol/L}^a$					1.26 (1.05–1.50)	0.014		
HbA1c (%)							2.28 (0.79–6.59)	0.129

Abbreviations: CI, confidence interval; GA, glycated albumin; HbA1c, glycated hemoglobin; OR, odds ratio.

^aFor each 20 units increase in fructosamine.

however, and contrary to what was found with glycated albumin and fructosamine, HbA1c only showed association with large-for-date status. Arumugam et al.²¹ reported HbA1c concentration in late pregnancy (36–38 weeks) to be a good predictor of neonatal hypoglycemia in pregnant women with overt diabetes and GDM.²¹ In a similar study, Kline et al.²² showed that HbA1c >6.5% in the 3rd trimester had a stronger association with neonatal care unit admission and intravenous glucose requirement.

In the present study sample, the performance of glycated albumin and fructosamine as predictive factors of at least one neonatal complication and of respiratory disorders in infants of mothers with GDM was quite similar. They were also similar in their association with LGA newborns. Glycated albumin and fructosamine performed better than HbA1c for these purposes.

In the present study cohort, the studied biomarkers did not differ significantly between the two groups of women under study for the majority of complications. The authors hypothesize this result was obtained because (1) it was a small sample size study; (2) it was a single-center study that had a diabetes program with aggressive glycemic goals consequently resulting in low mean biomarker values. It is also accepted by the authors that other important factors could have been considered. For instance, in the case of GDM, additional measures of fetal growth and adiposity (which could be better measured by infant body composition) should be considered, as they are possibly more closely associated with glycemic markers than with birth weight alone.²³

In the present study, glycated albumin and fructosamine, two promising short-term glycemic markers in diabetic pregnancy, proved their usefulness in predicting perinatal complications in the offspring of mothers with GDM. Both showed a higher discriminative ability over HbA1c for this purpose. Nevertheless, GDM is not a homogeneous dysglycemic condition. As a result, these markers may not have the same utility in all GDM cases. Additionally, although in the present study no associations were identified between the biomarkers and ethnicity, ethnic differences have been reported for both HbA1c and glycated albumin.²⁴ Accordingly, multicenter, ethnically diverse prospective studies with large numbers of patients are needed to establish the current utility of these alternative biomarkers in GDM.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

NM contributed to the conception and design of the study, interpretation and analysis of the data, and writing the manuscript. FS and RTR contributed to the design of the study. ALP contributed to the design of the study, and interpretation and analysis of the data. RA contributed to the collection of the data. MA contributed to the interpretation and analysis of the data. All authors contributed to revising the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

The present study was supported by a grant of The Portuguese Society of Obstetrics and Maternal-Fetal Medicine.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest.

REFERENCES

- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. HAPO Study Cooperative Research Group. *N Engl J Med*. 2008;358:1991–2002.
- Katon J, Williams MA, Reiber G, Miller E. Antepartum A1C, maternal diabetes outcomes, and selected offspring outcomes: An epidemiological review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25:265–276.
- Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care*. 2008;31:1945–1948.
- Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care*. 2010;33:509–511.
- Mendes N, Ribeiro RT, Serrano F. Beyond self-monitored plasma glucose and HbA1c: The role of nontraditional glycemic markers in gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38:762–769.
- Hashimoto K, Koga M. Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6:1045–1056.
- Koga M. Glycated albumin; clinical usefulness. *Clin Chim Acta*. 2014;433:96–104.
- Pan J, Zhang F, Zhang L, Bao Y, Tao M, Jia W. Influence of insulin sensitivity and secretion on glycated albumin and hemoglobin A1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet*. 2013;121:252–256.

9. Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, Nakabayashi M; JGA (Japan Glycated Albumin) Study Group. Comparison of HbA1c and glycated albumin as a control marker for newborn complications in diabetic women in a multicentre study in Japan (Japan glycated albumin study group: Study 2). *Ann Clin Biochem*. 2018;55:639–646.
10. Sugawara D, Maruyama A, Imanishi T, Sugiyama Y, Ichihashi K. Complications in infants of diabetic mothers related to glycated albumin and hemoglobin levels during pregnancy. *Pediatr Neonatol*. 2016;57:496–500.
11. Sugawara D, Sato H, Ichihashi K, Nagai K, Kawano A. Glycated albumin level during late pregnancy as a predictive factor for neonatal outcomes of women with diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31:2007–2012.
12. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: A prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:279–288.
13. Delgado MR, Novik AV, Cardemil MF, Santander AD. Plasma fructosamine to evaluate metabolic control among women with gestational diabetes. *Rev Med Chil*. 2011;139:1444–1450.
14. Reis ZN, Miranda AP, Rezende CA, Bragança R, Costa C, Cabral AC. Congenital cardiopathies screening associated with diabetes mellitus using maternal fructosamine plasma concentration. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32:66–71.
15. Paroni R, Ceriotti F, Galanello R, et al. Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycated albumin in plasma. *Clin Biochem*. 2007;40:1398–1405.
16. Rodriguez-Capote K, Tovell K, Holmes D, Dayton J, Higgins TN. Analytical evaluation of the Diazyme glycated serum protein assay on the siemens ADVIA 1800: Comparison of results against HbA1c for diagnosis and management of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9:192–199.
17. Seino Y, Nanjo K, Tajima N, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2010;1:212–228.
18. Li HP, Wang FH, Tao MF, Huang YJ, Jia WP. Association between glycaemic control and birthweight with glycated albumin in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2016;7:48–55.
19. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M; JGA (Japan Glycated Albumin) Study Group. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocr J*. 2012;59:145–151.
20. Gandhi RA, Brown J, Simm A, Page RC, Idris I. HbA1c during pregnancy: Its relationship to meal related glycaemia and neonatal birth weight in patients with diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138:45–48.
21. Arumugam K, Abdul MN. Glycated haemoglobin is a good predictor of neonatal hypoglycaemia in pregnancies complicated by diabetes. *Malays J Pathol*. 2011;33:21–24.
22. Kline GA, Edwards A. Antepartum and intra-partum insulin management of type 1 and type 2 diabetic women: Impact on clinically significant neonatal hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:223–230.
23. Durnwald C, Huston-Presley L, Amini S, Catalano P. Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose tolerance levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:804–808.
24. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: A cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med*. 2011;154:303–309.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

CAPÍTULO 4

DISCUSSÃO GLOBAL

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

4.1 ACHADOS PRINCIPAIS E COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS

Os resultados dos nossos estudos mostraram que todos os biomarcadores se associaram ao peso dos recém-nascidos: por cada unidade de albumina glicada existiu um aumento médio de 76,08 g (IC 95% 44,82 a 107,35; $p < 0,001$); cada acréscimo de 20 unidades de frutamina representou um aumento médio de 69,66 g (IC 95% 44,50 a 96,82; $p < 0,001$); e cada acréscimo de uma unidade de HbA1c acompanhou-se de um aumento médio de 346,53 g (IC 95% 178,46 a 514,60; $p < 0,001$). Os modelos de regressão linear desenvolvidos que incluíram a frutamina e a albumina glicada tiveram um desempenho semelhante ($R^2=0,62$ e $R^2=0,61$, respetivamente) e superior ao da HbA1c ($R^2=0,58$) para este desfecho. Os modelos com melhor desempenho foram, no entanto, aqueles em que o valor da albumina glicada ou da frutamina foram adicionados ao modelo clínico que incluía a HbA1c ($R^2=0,67$ e $R^2=0,66$, respetivamente).

Todos os indicadores de glicémia estudados se associaram também ao nascimento de recém-nascidos grandes para a idade gestacional. Por cada aumento de uma unidade de albumina glicada, de 20 unidades de frutamina ou de uma unidade de HbA1c o risco de ter um recém-nascido grande para a idade gestacional aumentou 61% (OR 1,61; IC 95% 1,24 a 2,10; $p < 0,001$), 45% (OR 1,45; IC 95% 1,19 a 1,78; $p < 0,001$) ou quase quadruplicou (OR 3,62; IC 95% 1,12 a 11,69; $p < 0,001$), respetivamente. A capacidade discriminativa da albumina glicada e da frutamina para este resultado adverso foram semelhantes (AUC 0,81 [IC 95% 0,65 a 0,97] e AUC 0,79 [IC 95% 0,63 a 0,95], respetivamente) e superiores à da HbA1c (AUC 0,71; IC 95% 0,56 a 0,86).

A nossa investigação mostrou que, ao contrário da HbA1c, a albumina glicada e a frutamina estiveram associadas à disfunção respiratória do recém-nascido: por cada aumento de uma unidade de albumina glicada e de 20 unidades de frutamina existiu um aumento de 41% (OR 1,41; IC 95% 1,11 a 1,78; $p=0,004$) e 26% (OR 1,26; IC 95% 1,05 a 1,50; $p=0,014$) na possibilidade de ter um recém-nascido com disfunção respiratória. Mais uma vez a capacidade discriminativa dos modelos que incluíram a albumina glicada e a frutamina foi semelhante (AUC 0,83; IC 95% 0,73 a 0,94 e AUC 0,81; IC 95% 0,71 a 0,92; respetivamente), e superior à do modelo com a HbA1c (AUC 0,76; IC 95% 0,63 a 0,89).

Quando se avaliou a relação entre os biomarcadores em causa e ter pelo menos uma das complicações adversas neonatais mencionadas, a albumina glicada e a frutamina mostraram novamente a sua superioridade em relação à HbA1c. Ambos os indicadores constituíram um fator de risco para ter pelo menos uma complicação neonatal. Cada acréscimo de uma unidade de albumina glicada e de 20 unidades de frutamina representou um aumento da possibilidade deste desfecho de 33% e 24%, respetivamente. O modelo clínico de regressão logística com a albumina glicada foi o que teve uma maior capacidade discriminativa para a existência de complicações neonatais (AUC 0,82), seguido de perto pelo da frutamina (AUC 0,81) e depois pelo da HbA1c (AUC 0,79).

Na nossa coorte não existiu associação entre nenhum dos biomarcadores em estudo e hipoglicémia, hipocalcémia, policitémia, hiperbilirrubinémia, miocardiopatia hipertrófica do recém-nascido ou internamento em Unidade de Cuidados Intensivos neonatais, quando consideradas isoladamente.

Os estudos de Djelmis *et al.* (1997) e de Gandhi *et al.* (2008) revelaram também uma associação positiva entre a HbA1c determinada após o diagnóstico de DG e o peso dos recém-nascidos. No entanto, os critérios de diagnóstico para DG e a abordagem das mulheres avaliadas era totalmente diferente da utilizada na nossa coorte de grávidas. Li *et al.* (2015) mostraram que, num grupo de 639 mulheres com DG, um valor de albumina glicada $\geq 13\%$ entre as 24 e as 28 semanas e $\geq 12\%$ entre as 36 e as 38 semanas aumentou significativamente o risco de um peso à nascença $\geq 3500\text{g}$. A associação entre a albumina glicada e a HbA1c das grávidas diabéticas e resultados perinatais negativos tinha sido previamente explorada em dois estudos retrospectivos do grupo de Sugawara: em ambos tanto o valor médio da albumina glicada como o da HbA1c determinados no final da gravidez foram diferentes entre as mulheres com e sem recém-nascidos grandes para a idade gestacional, disfunção respiratória e miocardiopatia hipertrófica (Sugawara *et al.*, 2016, 2017). Apenas a albumina glicada diferiu entre mulheres com e sem hipoglicémia e hipocalcémia neonatais. No entanto, nos dois estudos foram avaliadas apenas mulheres japonesas e com Diabetes na Gravidez e DG (no primeiro, das 42 grávidas diabéticas, 25 tinham DG, e no segundo, das 71 mulheres, 58 tinham DG). Além disso, pensamos que o facto de na nossa coorte não terem sido encontradas diferenças significativas entre os grupos de mulheres com e sem recém-nascidos com outras morbilidades neonatais pode dever-se a que, proporcionalmente, foram identificadas poucas complicações. A nossa amostra estava sujeita a alvos terapêuticos estritos e tinha um excelente controlo metabólico (HbA1c média de 5,1% SD 0,5 se considerada toda a amostra, HbA1c média de 5,1% SD 0,6 nas mulheres com recém-nascidos com pelo menos uma complicação e 5,0% SD 0,4 nas grávidas com recém-nascidos sem complicações associadas). O *Japan Glycated Albumin Study Group*, que em 2012 propôs os intervalos de referência de 4,5-5,7% e 11,5-15,7% para a HbA1c e a albumina glicada de grávidas japonesas, reportou recentemente que, em 136 mulheres com Diabetes na Gravidez (de 17 instituições) não existiram diferenças na incidência de complicações neonatais nos grupos acima e abaixo dos limites superiores mencionados para nenhum destes biomarcadores (Hiramatsui *et al.*, 2012; Shimizu *et al.*, 2018). Não estudaram, no entanto, mulheres com DG.

Em nenhum dos nossos estudos existiu uma associação entre os biomarcadores e etnicidade. Não obstante, estão descritas diferenças étnicas tanto para a HbA1c como para a albumina glicada (Lakhari & Gama, 2009; Ziemer *et al.*, 2010; Selvin *et al.*, 2011; Mostafa *et al.*, 2012; Herman *et al.*, 2017).

Os resultados dos três estudos que, para além da nossa investigação, avaliaram a relação entre a frutossamina na mulher com DG e desfechos neonatais, diferem dos nossos. Nenhum encontrou uma associação entre este biomarcador e o nascimento de recém-nascidos macrossómicos, com disfunção respiratória ou qualquer outra morbidade neonatal. No entanto, utilizaram todos metodologias muito diferentes: Ducarme *et al.* (2011) estudou 40 grávidas diabéticas (27 com DG) e não referem quando foi feita a determinação da frutossamina, Cahill *et al.* (2016) avaliaram 301 grávidas diabéticas (97 com DG) e o marcador de glicémia foi determinado aquando do parto e Ducarme *et al.* (2018) mediram a frutossamina quando realizaram a PTGO de 75g para diagnóstico de DG em 200 mulheres com DG. Na nossa investigação o desempenho da albumina glicada foi, quase sempre, superior ao da frutossamina, embora ambos muito semelhantes. Isto deve-se, pelo menos em parte, ao facto de 60% a 70% das proteínas plasmáticas em circulação serem albumina. Não obstante, a comunidade científica parece ter menos interesse na frutossamina do que na albumina glicada como biomarcador alternativo na DG. Isto pode dever-se à fisiologia dos biomarcadores e aos resultados dos estudos sobre os mesmo. No entanto, a investigação nesta área advém sobretudo de países asiáticos, em que a albumina glicada está disponível para determinação de forma automatizada em muitos laboratórios. O mesmo não se passa em Portugal e muitos outros países. A determinação laboratorial da frutossamina acarreta menos custos do que a da albumina glicada e é tecnicamente mais simples. Esta pode ser uma vantagem considerável.

Para além da nossa investigação apenas num dos estudos de Sugawara *et al.* (2017) foi avaliada a relação entre o valor da albumina glicada e a ocorrência de pelo menos uma complicação neonatal. Tal como sucedeu na nossa coorte, encontraram uma associação positiva. Mais, descrevem a existência de uma associação entre os valores de albumina glicada e o número de complicações neonatais. Não exploraram, contudo, o valor de outros indicadores de glicémia com esta finalidade.

Quando considerados todos os nossos resultados concluímos que, embora na nossa amostra a HbA1c se tenha relacionado com o peso dos recém-nascidos e ao nascimento de recém-nascidos grandes para a idade gestacional, a albumina glicada e a frutossamina determinadas no mês que antecedeu o parto tiveram uma maior capacidade discriminativa para resultados perinatais negativos.

4.2 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

A nossa coorte é prospetiva e constituída exclusivamente por mulheres com DG.

A DG e a Diabetes na Gravidez não são a mesma doença. Devem ter diferentes abordagens e têm implicações clínicas distintas. No espectro de disfunções do metabolismo da glicose na gestação, a DM tipo 1 e DM tipo 2 representam uma intolerância aos hidratos de carbono mais marcada do que a DG. Consideramos por isso que os estudos que avaliaram a importância dos marcadores de glicémia na grávida diabética devem ser realizados em populações de mulheres com DG ou, alternativamente, em mulheres com Diabetes na Gravidez.

A nossa população é etnicamente heterogénea (no primeiro estudo existiam 67,1%, 13,4% e 19,5% e no segundo 67,6%, 16,2% e 16,2% de mulheres caucasianas, africanas e de origem asiática, respetivamente). Embora, na nossa investigação, a etnicidade não se tenha associado a nenhum dos biomarcadores em estudo, esta composição diversificada é muito diferente da composição das amostras da quase totalidade dos outros estudos que avaliam a relação entre biomarcadores e desfechos obstétricos que, como já vimos, são constituídas maioritariamente por mulheres japonesas ou chinesas. Não se sabe se há diferenças genéticas na glicação da hemoglobina e das proteínas ou se as diferenças entre etnias já encontradas para a HbA1c e albumina glicada se devem a outros fatores. Além disso, existem outras diferenças nas populações estudadas que podem ser relevantes. Amostras homogéneas podem estar sob a influência de fatores que interferem com os marcadores de glicémia. Por exemplo, em Portugal a suplementação com ferro é recomendada a partir das 20 semanas de gestação, ao contrário do que sucede na maioria dos países asiáticos. Já foi demonstrado que os estados de ferropénia na gravidez de mulheres saudáveis e diabéticas influenciam o valor da HbA1c e não interfere com o da albumina glicada (Hashimoto *et al.*, 2008, 2010). No entanto, desconhece-se qual o impacto da suplementação sistemática com ferro na gravidez.

Os nossos dois estudos são os primeiros que exploram simultaneamente o impacto preditivo da HbA1c, albumina glicada e frutamina na morbilidade neonatal e a metodologia difere da de qualquer outra investigação que tenhamos conhecimento. Também não existe mais nenhum estudo que avalie o valor adicional dos biomarcadores não tradicionais em relação ao da HbA1c, e não apenas o valor alternativo dos mesmos.

Contudo, a nossa coorte é unicêntrica e de pequenas dimensões. Não considerámos na nossa metodologia fatores que podem ser importantes. Por exemplo, avaliámos apenas o peso dos recém-nascidos, mas medidas de adiposidade e outras de crescimento fetal estudadas através da análise da composição corporal dos recém-nascidos podem ter uma associação mais forte com os marcadores de glicémia. Catalano *et al.* (2003), num estudo caso-controlo que envolveu 315 mulheres (95 com DG) mostrou que, em grupos de recém-nascidos com pesos semelhantes, os de mães com DG tinham maior proporção corporal de massa gorda. Não recolhemos também dados relativos ao perfil lipídico e há evidência recente de que, na DG pode influenciar o peso dos recém-nascidos (Ghodke *et al.* 2017).

4.3 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A confirmarem-se os nossos achados em estudos multicêntricos e de maior dimensão, estes indicadores de glicémia não tradicionais podem auxiliar na decisão da via de parto. As sociedades e painéis de peritos aconselham a realização de cesariana eletiva nas mulheres com DG em que se preveja um peso do recém-nascido superior ao percentil 90 na tentativa de diminuir o risco de distócia de ombros e traumatismos do parto. Mesmo quando a primeira opção é um parto vaginal, a condução do trabalho de parto de uma mulher com DG tem de ter em conta muitos fatores e, medidas fidedignas do controlo metabólico recente e/ou que auxiliem na predição do peso do recém-nascido são, certamente, de valor inestimável. As glicémias capilares avaliadas periodicamente durante o trabalho de parto têm valor apenas na minimização dos episódios clinicamente significativos de hipoglicémia neonatal.

Podem auxiliar na escolha da assistência neonatal mais adequada, e, logo, do local de nascimento. Na existência de um elevado nível de suspeição de complicações neonatais, o parto deve ocorrer numa instituição com os meios humanos e logísticos adequados.

Um ponto que requer esclarecimento é se a adoção destes biomarcadores será custo-eficaz. É difícil avaliar a relação de custo-eficácia da utilização por rotina da albumina glicada ou da frutamina (isoladamente ou com a HbA1c) na prática clínica. Isto terá que ter em conta (1) a sua possível utilidade na predição de outros fatores não contemplados nesta investigação, (2) o custo laboratorial, que depende muito da magnitude da sua utilização, (3) que a HbA1c é atualmente um teste amplamente instituído e de fácil acessibilidade.

4.4 PERSPETIVAS FUTURAS

Dada a importância da estimativa do peso do recém-nascido para a programação da via de parto nos recém-nascidos filhos de mães diabéticas, em estudos futuros julgamos que seria importante avaliar se a determinação de algum dos biomarcadores alternativos pode influenciar a taxa de cesarianas, quer as programadas por suspeita de macrosomia fetal, quer as realizadas em trabalho de parto.

Existem mulheres com DG e excelente controlo metabólico ao longo de toda ou de parte da gravidez. Este subgrupo de grávidas motiva muita da discussão em relação ao impacto da adoção das medidas propostas pela IADPSG para o diagnóstico de DG e custos humanos, sociais e económicos associados. Será interessante avaliar se estes marcadores de glicémia alternativos poderão, nestas mulheres, substituir pelo menos durante alguns períodos de tempo ao longo da gestação, a auto-determinação de glicémias capilares, sem prejuízo dos resultados perinatais.

Dado que cada vez mais se discute quais as mulheres com DG melhores candidatas a iniciar terapêutica médica com insulina ou com antidiabéticos orais, será interessante explorar se a albumina glicada ou a frutossamina podem identificar características que auxiliem na melhor escolha para cada grávida, diminuindo assim as taxas de falha terapêutica.

A variabilidade da glicémia contribui significativamente para o surgimento das complicações microvasculares da Diabetes, mediadas pelo stress oxidativo (e a hiperglicémia intermitente parece gerar mais stress oxidativo do que a mantida) (Hirsch & Brownlee, 2005; Monnier *et al.*, 2006; Lachin *et al.*, 2008, Monnier *et al.*, 2010). Consideramos importante estudar a relevância de medidas de excursão de glicémia como componentes do controlo metabólico na grávida diabética. Ainda, se a HbA1c, a albumina glicada ou o 1,5-Anidro-D-glucitol se associam com estas medidas de variabilidade da glicémia.

Talvez no futuro a avaliação do controlo metabólico na DG não deva passar apenas pela análise de medidas de glicémia. Outras podem vir a revelar-se como importantes determinantes dos desfechos adversos associados a esta doença. Há um interesse recente e crescente na importância do perfil lipídico, perfil de ácidos gordos e do metaboloma na DG (Ghodke *et al.*, 2017; Mao *et al.*, 2017; Segura *et al.*, 2017; Taschereau-Charron *et al.*, 2017).

As possibilidades para o crescimento do conhecimento na área do controlo metabólico na grávida diabética, quer através da identificação de novos biomarcadores, quer pela descoberta de novas utilidades para os que já existem, isoladamente, em conjunto, ou em algoritmos que incluam variáveis clínicas, são muito vastas.

4.5 COMENTÁRIOS FINAIS

A DG é uma das mais frequentes complicações médicas da gravidez e uma causa *major* de morbimortalidade perinatal. A sua abordagem atual carece de alternativas para a avaliação do controlo metabólico e previsão de resultados perinatais adversos.

A nossa investigação disponibiliza informação importante que pode ajudar a ultrapassar estas limitações.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

CAPÍTULO 5

BIBLIOGRAFIA

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

Abe F, Miyamoto N, Tahara Y, Takahashi J, Shima K. (1993). Serum glycated albumin concentrations during pregnancy. *Annals of Clinical Biochemistry*, 30(Pt 2), pp.198-200.

Aceti A, Santhakumaran S, Logan KM, Philipps LH, Prior E, Gale C, Hyde MJ, Modi N. (2012). The diabetic pregnancy and offspring blood pressure in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 55(11), pp.3114-27.

Agha MM, Glazier RH, Moineddin R, Booth G. (2016). Congenital abnormalities in newborns of women with pregestational diabetes: A time-trend analysis, 1994 to 2009. *Birth Defects Research Part a Clinical and Molecular Teratology*, 106(10), pp.831-839.

Agarwal MM, Dhath GS, Punnose J, Koster G. (2005). Gestational diabetes: a reappraisal of HBA1c as a screening test. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 84(12), pp.1159-63.

Agarwal MM, Dhath GS, Othman Y, Ljubisavljevic MR. (2011). Gestational diabetes: An evaluation of serum fructosamine as a screening test in a high-risk population. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 71(3), pp.207-212.

Ahmed N, Furth AJ. (1992). Failure of common glycation assays to detect glycation by fructose. *Clinical Chemistry* 38(7), pp.1301-1303.

Akanuma Y, Morita M, Fukuzawa N, Yamanouchi T, Akanuma H. (1988). Urinary excretion of 1,5-anhydro-D-glucitol accompanying glucose excretion in diabetic patients. *Diabetologia*, 31(11), pp.831-835.

Alwan N, Tuffnell DJ, West J. (2009). Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Systematic Reviews* (3). CD003395.

Alzaim M, Wood RJ. (2013). Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Nutrition Reviews*, 71(3), pp.158-67.

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2009). Practice bulletin No. 105: Bariatric surgery and pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 113(6), pp.1405-1413.

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Practice bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 122, pp.406-416.

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). Practice bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 131(2), pp.e49-e64.

American Diabetes Association. (2015). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 38(1), pp.S8-S16.

American Diabetes Association. (2019). Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(1), pp.S165-S172.

Anjalakshi C, Balaji V, Balaji MS, Seshiah V. (2007). A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 76(3), pp.474-475.

Anjana RM, Sudha V, Lakshmi Priya N, Anitha C, Unnikrishnan R, Bhavadharini B, Mahalakshmi MM, Maheswari K, Kayal A, Ram U, Ranjani H, Ninov L, Deepa M, Pradeepa R, Pastakia SD, Malanda B, Belton A, Mohan V. (2016). Physical activity patterns and gestational diabetes outcomes - The wings project. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 116, pp.253-62.

Arasteh A, Farahi S, Habibi-Rezaei M, Moosavi-Movahedi AA. (2014). Glycated albumin: an overview of the In Vitro models of an In Vivo potential disease marker. *Journal of Diabetics and Metabolic Disorders*, 13, pp.49.

Armbruster DA. (1987). Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clinical Chemistry*, 33(12), pp.2153-63.

Artal R, Mosley GM, Dorey FJ. (1984). Glycohemoglobin as a screening test for gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 148(4), pp.412-414.

Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. (2009). Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabetic Medicine*, 26(8), pp.798-802.

Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM, García-Patterson A, Altirriba O, de Leiva A. (2000). Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labour. *Diabetes, Nutrition and Metabolism*, 13(5), pp.257-62.

Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. (2012). Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 28(3), pp.252-7.

Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. (2015). Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 350, pp.h102.

Bamberg R, Schulman K, MacKenzie M, Moore J, Olchesky S. (2005). Effect of adverse storage conditions on performance of glucometer test strips. *Clinical Laboratory Science*, 18(4), pp.203-209.

Barquiel B, Herranz L, Grande C, Castro-Dufourny I, Llaro M, Parra P, Burgos MA, Pallardo LF, Herranz L, Grande C. (2014). Body weight, weight gain and hyperglycaemia are associated with hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 40(3), pp.204-210.

Barrett HL, Dekker Nitert M, Jones L, O'Rourke P, Lust K, Gattford KL, De Blasio MJ, Coat S, Owens JA, Hague WM, McIntyre HD, Callaway L, Rowan J. (2013). Predictors of preeclampsia in women in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) Study. *Journal of Diabetes and Metabolism*, 5(7), pp.395.

Baxi L, Barad D, Reece EA, Farber R. (1984). Use of glycosylated hemoglobin as a screen for macrosomia in gestational diabetes. *Obstetrics & Gynecology*, 64(3), pp.347-350.

Beck R, Steffes M, Xing D, Ruedy K, Mauras N, Wilson DM, Kollman C; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. (2011). The interrelationships of glycemic control measures: HbA1c, glycated albumin, fructosamine, 1,5-anhydroglucitol, and continuous glucose monitoring. *Pediatric Diabetes*, 12(8), pp.690-695.

Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, *et al.* (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 373(9677):1773-1779.

Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. (2004). The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(2):576-581.

Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. (2004). Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 21(2), pp.103-113.

Benaiges D, Chillaron JJ, Pedro-Botet J, Mas A, Puig de Dou J, Sagarra E, Carrera MJ, Goday A, Flores-Le Roux JA. (2013). Role of A1c in the postpartum screening of women with gestational diabetes. *Gynecological Endocrinology*, 29(7), pp. 687-90.

Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. (1999). Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *American Journal of Perinatology*, 16(6), pp.269-275.

Bian YF, Yang HY, Yang ZM, Gao F, Zhang NN, Xiao CS. (2011). Amlodipine treatment prevents angiotensin II-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis. *Archives of Medical Research*, 42(1):22-27.

Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, Jacqueminet S. (2017). Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*, 60(4), pp. 636-644.

Blue EK, DiGiuseppe R, Derr-Yellin E, Acosta JC, Pay SL, Hanenberg H, Schellinger MM, Quinney SK, Mund JA, Case J, Haneline LS. (2014). Gestational diabetes induces alterations in the function of neonatal endothelial colony-forming cells. *Pediatric Research*, 75(2), pp.266-72.

Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogev Y. (2013). Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(11), pp.4227-4249.

Bor MV, Bor P, Cevik C. (1999). Serum fructosamine and fructosamine-albumin ratio as screening tests for gestational diabetes mellitus. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 262, pp. 105-111.

Briggs IA, Cornell S. Self-monitoring blood glucose (SMBG): now and the future. (2004). *Journal of Pharmacy Practice*, 17(1):29-38.

Briggs GG, Freeman RK. (2015). *Drugs in pregnancy and lactation*. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.

Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, McKinlay CJ, Farrar D, Crowther CA. (2017). Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 5:CD011970.

Brown J, Ceysens G, Boulvain M. (2017). Exercise for pregnant women with gestational diabetes for improving maternal and fetal outcomes. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 6:CD012202.

Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. (2017). Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 11:CD012037.

Bouthoorn SH, Silva LM, Murray S, *et al.* (2015). Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. *Acta Diabetologica*, 52, pp.445-452.

Bung P, Bung C, Artal R, Khodiguian N, Fallenstein F, Spätling L. (1993). Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus-results of a randomized prospective longitudinal study. *Journal of Perinatal Medicine*, 21(2), pp.125-37.

Bunt JC, Tataranni PA, Salbe AD. (2005). Intrauterine exposure to diabetes is a determinant of hemoglobin A1c and systolic blood pressure in pima Indian children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(6), pp.3225-3229.

Buse JB, Freeman JL, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB. (2003). Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 5(3), pp.355-363.

Cahill AG, Tuuli MG, Colvin R, Cade WT, Macones GA. (2016). Markers of glycemic control and neonatal morbidity in high-risk insulin-resistant pregnancies. *American Journal of Perinatology*, 33(2) pp.151–156.

Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. (2014). Trends in glyburide compared with insulin use for gestational diabetes treatment in the United States, 2000-2011. *Obstetrics & Gynecology*, 123(6), pp.1177-1184.

Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. (2015). Association of Adverse Pregnancy Outcomes with Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes. *Journal of the American Medical Association Pediatrics*, 169(5), pp.452-458.

Capula C, Mazza T, Vero R, Costante G. (2013). HbA1c levels in patients with gestational diabetes mellitus: Relationship with pre-pregnancy BMI and pregnancy outcome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 36(11), pp.1038-1045.

Caughey AB, Cheng YW, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. (2010). Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(6), pp.616-620.

Chang TI, Horal M, Jain SK, Wang F, Patel R, Loeken MR. (2003). Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: Insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects. *Diabetologia*, 46(4), pp.538-545.

Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. (2006). Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Therapeutic Drug Monitoring*, 28(1), pp.67-72.

Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Caughey AB. (2012). Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(4), pp.379-384.

Chmait R, Dinise T, Moore T. (2004). Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatology*, 24(10), pp.617-622.

Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Curtis KM. (2007). Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197(3), pp.223-228.

Chu C, Gui YH, Ren YY, Shi LY. (2012). The impacts of maternal gestational diabetes mellitus (GDM) on fetal hearts. *Biomedical and Environmental Sciences*, 25(1), pp.15-22.

Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. (2017). HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes*, 11(1), pp.46-51.

Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS. (1998). Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*, 338(3), pp.147-152.

Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. (2004). Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematologica*, 112(3), pp.126-128.

Coetzee EJ. (2009). Pregnancy and diabetes scenario around the world: Africa. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 104(1), pp.S39-41.

Cohen RM, Herman WH. (2014). Are glycosylated serum proteins ready for prime time? *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2(4), pp.264-265.

Conti E, Zezza L, Ralli E, Caserta D, Musumeci MB, Moscarini M, Autore C, Volpe M. (2013). Growth factors in preeclampsia: a vascular disease model. A failed vasodilation and angiogenic challenge from pregnancy onwards? *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 24(5), pp.411-425.

Corcoy R, Balsells M, García-Patterson A, Shmueli A, Hadar E. (2018). Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy - Do oral agents have a place? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 145, pp.51-58.

Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. (1998). Management of infants of diabetic mothers. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 152(3), pp.249-254.

Cornell S. (2003) Self-monitoring blood glucose monitor update. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 1, pp.106-111.

Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller DK, Reece EA. (2008). Diabetes mellitus and birth defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(3), pp.237.e1-9.

Correa A, Bardenheier B, Elixhauser A, *et al.* (2015). Trends in prevalence of diabetes among delivery hospitalizations, United States, 1993-2009. *Maternal and Child Health Journal*, 19, pp.635-642.

Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. (2009). Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Research Part A: A Clinical and Molecular Teratology*, 85(6), pp.523-30.

Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A. (1984). Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 150(5Pt1), pp.455-60.

Coustan DR. (2007). Pharmacological management of gestational diabetes: an overview. *Diabetes Care*, 30(2), pp.S206-208.

Coustan DR. (2013) Gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry*, 59(9), pp.1310-1321.

Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. (2005). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*, 352(24), pp.2477-2486.

Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. (2000). Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 17(1), pp.33-39.

D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Külpmann WR, Larsson L, Lewenstam A, Maas AH, Mager G, Naskalski JW, Okorodudu AO; International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing. (2005). Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). *Clinical Chemistry*, 51(9), pp.1573-1576.

Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. (2000). Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 49(12), pp.2208-2211.

Dalfrà MG, Lapolla A, Masin M, Giglia G, Dalla Barba B, Toniato R, Fedele D. (2001). Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism* 27(6), pp.675-680.

Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. (2015). Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 9(2), pp.169-176.

de Bernis L, Kinney MV, Stones W, Ten Hoope-Bender P, Vivio D, Leisher SH, Bhutta ZA, Gülmezoglu M, Mathai M, Belizán JM, Franco L, McDougall L, Zeitlin J, Malata A, Dickson KE, Lawn JE; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series Advisory Group. (2016). Stillbirths: ending preventable deaths by 2030. *Lancet*, 387(10019), pp.703-16.

de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. (1995). Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *New England Journal of Medicine*, 333(19), pp.1237-1241.

Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. (2008). Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 87(4):403-407.

Delaney SS, Coley RY, Brown Z. (2015). 1,5-Anhydroglucitol: a new predictor of neonatal birth weight in diabetic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 189, pp.55-58.

Delgado MR, Novik AV, Cardemil MF, Santander AD. (2011). Plasma fructosamine to evaluate metabolic control among women with gestational diabetes. *Revista Medica de Chile*, 139, pp.1444-1450.

Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. (1994). Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstetrics & Gynecology*, 83(6), pp.918-922.

Deshpande S, Ward Platt M. (2005). The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 10(4), pp.351-61.

Deveer R, Deveer M, Akbaba E, Engin-Üstün Y, Aydoğan P, Celikkaya H, Danişman N, Mollamahmutoğlu L. (2013). The effect of diet on pregnancy outcomes among pregnant with abnormal glucose challenge test. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(9), pp.1258-1261.

Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L, Del Prato S. (2007). Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care* 30(4), pp.e11.

Direção-Geral de Saúde, (2011). Norma nº 002/2011 de 14/01/2011. *Diagnóstico e classificação da Diabetes Mellitus*. [online] Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022011-de-14012011.aspx> [consultado em 11 Jan. 2019].

Direção-Geral de Saúde, (2011). Norma nº 007/2011 de 31/01/2011. *Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional*. [online] Disponível em: <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt/diabetes-gestacional/norma-da-diabetes-gestacional.aspx> [consultado em 11 Jan.2019].

Direção-Geral de Saúde, (2017). *Programa Nacional para a Diabetes 2017*. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/relatorios-e-publicacoes.aspx> [consultado em 23 Dez.2018].

Djelmis J, Blajić J, Buković D, Pfeifer D, Ivanisević M, Kendić S, Votava-Raić A. (1997). Glycosylated hemoglobin and fetal growth in normal, gestational and insulin dependent diabetes mellitus pregnancies. *Collegium Antropologicum*, 21(2), pp.621-629.

Ducarme G., Desroys Du Roure F., Le Thuaut A., Grange J., Dimet J., Crepin-Delcourt I. (2018). Efficacy of maternal and biological parameters at the time of diagnosis of gestational diabetes mellitus in predicting neonatal morbidity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 221, pp.113–118.

Dungan KM. (2008). 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Review of Molecular Diagnosis*, 8(1), pp.9-19.

Durnwald CP, Mele L, Spong CY, Ramin SM, Varner MW, Rouse DJ, Sciscione A, Catalano P, Saade G, Sorokin Y, Tolosa JE, Casey B, Anderson GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). (2011). Glycemic characteristics and neonatal outcomes of women treated for mild gestational diabetes. *Obstetrics & Gynecology*, 117(4), pp.819-827.

Dworacka M, Wender-Ozegowska E, Winiarska H, Borowska M, Zawiejska A, Pietryga M, Brazert J, Szczawinska K, Bobkiewicz-Kozłowska T. (2006). Plasma anhydro-D-glucitol (1,5-AG) as an indicator of hyperglycaemic excursions in pregnant women with diabetes. *Diabetic Medicine*, 23(2), pp.171-175.

Dyck RF, Bingham WT, Lim H, Jiang Y, Osgood ND. (2011). Decreased urine albumin:creatinine ratios in infants of diabetic mothers: does exposure to diabetic pregnancies alter fetal renal development? *Journal of Development Origin of Health and Disease*, 2(5), pp.265-271.

Edson EJ, Bracco OL, Vambergue A, Koivisto V. (2010). Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. *Endocrinological Practice*, 16(6), pp.1020-1027.

Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM, Mercer BM. (2004). The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(3):964-968.

Emoto M, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H. (1992). Plasma 1,5-anhydroglucitol concentration in patients with end-stage renal disease with and without diabetes mellitus. *Nephron*, 61(2), pp.181-186.

England LJ, Dietz PM, Njoroge T, *et al.* (2009). Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200(4), pp.365.e1-8.

Ensenauer R, Gmach J, Nehring I, von Kries R. (2012). Increased hemoglobin A(1c) in obese pregnant women after exclusion of gestational diabetes. *Clinical Chemistry*, 58(7), pp.1152-1154.

Ensenauer R, Brandlhuber L, Burgmann M, Sobotzki C, Zwafink C, Anzill S, Holdt L, Teupser D, Hasbargen U, Netz H, Roscher AA, von Kries R. (2015). Obese Nondiabetic Pregnancies and High Maternal Glycated Hemoglobin at Delivery as an Indicator of Offspring and Maternal Postpartum Risks: The Prospective PEACHES Mother-Child Cohort. *Clinical Chemistry*, 61(11), pp.1381-1390.

Erjavec K, Poljičanin T, Matijević R. (2016). Impact of the Implementation of New WHO Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes Mellitus on Prevalence and Perinatal Outcomes: A Population-Based Study. *Journal of Pregnancy*. 2670912.

Ervin KR, Kiser EJ. (1999). Issues and implications in the selection of blood glucose monitoring technologies. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 1(1), pp.3-11.

Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. (2009). The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200(6), pp.672.

Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, Clark SM, Risler L, Wang J, Kelly EJ, Shen DD, Hebert MF. (2010). Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metabolism & Disposition*, 38(5), pp.833-840.

Farrar D, Fairley L, Santorelli G, *et al.* (2015). Association between hyperglycaemia and adverse perinatal outcomes in south Asian and white British women: analysis of data from the Born in Bradford cohort. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10, pp.795-804.

Farrar D, Simmonds M, Bryant M *et al.* (2016). Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 354, pp.i4694.

Feldman RK, Tieu RS, Yasumura L. (2016). Gestational Diabetes Screening: The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Compared with Carpenter-Coustan Screening. *Obstetrics & Gynecology*, 127(1), pp.10-17.

FIGO. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Roura LC, Mc Intyre HD, Morris JL, DivaKartt. (2015). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on Gestational Diabetes Mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management and care. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 131(3), pp. S173-S211.

Florkowski C. (2013). HbA1c as a Diagnostic Test for Diabetes Mellitus – Reviewing the Evidence. *The Clinical Biochemist Reviews*, 34(2), pp.75-83.

Freedman BI, Andries L, Shihabi ZK, Rocco MV, Byers JR, Cardona CY, Pickard MA, Henderson DL, Sadler MV, Courchene LM, Jordan JR, Balderston SS, Graham AD, Mauck VL, Russell GB, Bleyer AJ. (2011). Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(7), pp.1635-43.

Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Rittmeyer D, Pleus S, Haug C. (2017). Accuracy Evaluation of Four Blood Glucose Monitoring Systems in the Hands of Intended Users and Trained Personnel Based on ISO 15197 Requirements. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 19(4), pp.246-254.

Freinkel N. (1980). Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*, 29(12), pp.1023-1035.

Furusyo N, Koga T, Ai M, Otokozawa S, Kohzuma T, Ikezaki H, Schaefer EJ, Hayashi J. (2011). Utility of glycated albumin for the diagnosis of diabetes mellitus in a Japanese population study: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Diabetologia*, 54(12), pp.3028-3036.

Gandhi RA, Brown J, Simm A, Page RC, Idris I. (2008). HbA1c during pregnancy: its relationship to meal related glycaemia and neonatal birth weight in patients with diabetes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 138(1), pp.45-48.

Gante I, Amaral N, Dores J, Almeida MC. (2015). Impact of gestational weight gain on obstetric and neonatal outcomes in obese diabetic women. *BioMed Central Pregnancy Childbirth*, 15, pp.249.

García-Flores J, Jañez M, González MC, Martínez N, Espada M, González A. (2011). Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 154(1), pp.24-26.

García-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G, de Leiva A, Corcoy R. (2004). In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia*, 47(3), pp.509-514.

Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, Massano-Cardoso S. (2010). First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabetic Medicine*, 27, pp.879-881.

Garner LA, Miller E, Katon J. (2014). First-trimester A1C as a tool to predict the development of gestational diabetes in high-risk women. *Obstetrics & Gynecology*, 123, pp.52S.

Ghassibe-Sabbagh M, Mehanna Z, Farraj LA, Salloum AK, Zalloua PA. (2019). Gestational diabetes mellitus and macrosomia predispose to diabetes in the Lebanese population. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, 16, pp.100185.

Gherman RB, Chauhan S, Ouzounian JG, Lerner H, Gonik B, Goodwin TM. (2006). Shoulder dystocia: the unpreventable obstetric emergency with empiric management guidelines. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195(3):657-672.

Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. (2003). Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*, 111(3), pp.e221-6.

Gingras V, Tchernof A, Weisnagel SJ, Robitaille J. (2013). Use of glycosylated hemoglobin and waist circumference for diabetic screening in women with a history of gestational diabetes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 35(9), pp.810-815.

Gingras V, Rifas-Shiman SL, Switkowski KM, Oken E, Hivert MF. (2018). Mid-Pregnancy Fructosamine Measurement-Predictive Value for Gestational Diabetes and Association with Postpartum Glycemic Indices. *Nutrients*, 10(12), pp. E2003.

Ginsberg BH. 2009. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(4), pp.903-913.

Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A. Is early postpartum HbA1c an appropriate risk predictor after pregnancy with gestational diabetes mellitus? (2014) *Acta Diabetologica*, 51(5), pp.715-722.

Goh JE, Sadler L, Rowan J. (2011). Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabetic Medicine*, 28(9), pp.1082-1087.

González-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Tudela CM, Flick AA, de la Torre L, Stanziano GJ. (2008). Antenatal factors predicting subsequent need for insulin treatment in women with gestational diabetes. *Journal of Womens Health*, 17(7), pp.1183-1187.

González-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Tudela CM, Flick AA, de la Torre L, Stanziano GJ. (2008). Antenatal factors predicting subsequent need for insulin treatment in women with gestational diabetes. *Journal of Womens Health*, 17(7), pp.1183-1187.

Greenberg LR, Moore TR, Murphy H. (1995). Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. *Obstetrics & Gynecology*, 86(1), pp.97-101.

Guariguata L, Whiting DR, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103 (2), pp.137-149.

Gui J, Potthast A, Rohrbach A, Borns K, Das AM, von Versen-Höynck F. (2016). Gestational diabetes induces alterations of sirtuins in fetal endothelial cells. *Journal of Pediatric Research*, 79(5), pp.788-798.

Guimarães MF, Brandão AH, Rezende CA, Cabral AC, Brum AP, Leite HV, Capuruço CA. (2014). Assessment of endothelial function in pregnant women with preeclampsia and gestational diabetes mellitus by flow-mediated dilation of brachial artery. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(3), pp.441-447.

Ghodke B, Pusukuru R, Mehta V. (2017). Association of lipid profile in pregnancy with Preeclampsia, Gestational Diabetes Mellitus and Preterm Delivery. *Cureus* 9(7), pp.e1420.

Guariguata L, Whiting DR, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103 (2), pp.137-149.

Halse RE, Wallman KE, Newnham JP, Guelfi KJ. (2014). Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 46(9), pp.1702-1709.

Han S, Middleton P, Shepherd E, Van Ryswyk E, Crowther CA. (2017). Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2:CD009275.

Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, Murata Y, Kasayama S, Koga M. (2008). A1C but not serum glycosylated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care*, 31(10), pp.1945-1948.

Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, Waguri M, Toyoda R, Fujita T, Kasayama S, Koga M. (2008). A1c but not serum glycosylated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care*, 33(3), pp.509-511.

Hashimoto K, Koga M. (2015). Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 6(8), pp.1045-1056.

Haupt A, Berg B, Paschen P, Dreyer M, Häring HU, Smedegaard J, Matthaer S. (2005). The effects of skin temperature and testing site on blood glucose measurements taken by a modern blood glucose monitoring device. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 7(4), pp.597-601.

Hawdon JM. (2011). Babies born after diabetes in pregnancy: what are the short- and long-term risks and

how can we minimise them? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 25(1), pp. 91-104.

Hay WW Jr, Rozance PJ. (2010). Continuous glucose monitoring for diagnosis and treatment of neonatal hypoglycaemia. *Journal of Pediatrics*, 157(2), pp.180-182.

Hay WW Jr. (2012). Care of the infant of the diabetic mother. *Current Diabetes Reports*, 12(1), pp.4-15.

Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Mattison DR, Unadkat JD, Kelly EJ, Blough D, Cobelli C, Ahmed MS, Snodgrass WR, Carr DB, Easterling TR, Vicini P; Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network. (2009). Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *The Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics*, 85(6), pp.607-614.

Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. (2003). Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstetrics & Gynecology*, 102(4), pp.850-856.

Heilmaier C, Thielscher C, Ziller M, Altmann V, Kostev K. 2014. Use of antidiabetic agents in the treatment of gestational diabetes mellitus in Germany, 2008-2012. *Journal of Obstetrics Gynaecology Research*, 40(6), pp.1592-1597.

Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, Lachin JM, Montez MG, Brenneman T, Barrett-Connor E; Diabetes Prevention Program Research Group. (2007). Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 30(10), pp.2453-2457.

Hernandez TL, Van Pelt RE, Anderson MA, Reece MS, Reynolds RM, de la Houssaye BA, Heerwagen M, Donahoo WT, Daniels LJ, Chartier-Logan C, Janssen RC, Friedman JE, Barbour LA. (2016). *Women with Gestational Diabetes Mellitus randomized to a higher-complex carbohydrate/low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study. Diabetes Care*, 39(1), pp.39-42.

Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, Bimson BE, Al Ibraheemi Z, Moshier EL, Brustman LE. 2015. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(3), pp.426.e1-7.

Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M; JGA (Japan Glycated Albumin) Study Group. (2012). Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocrine Journal*, 59(2), pp.145-151.

Hirsch IB, Brownlee M. (2005). Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *Journal of Diabetes Complications*, 19(3), pp.178-181.

Hirsch IB, Bode BW, Childs BP, Close KL, Fisher WA, Gavin JR, Ginsberg BH, Raine CH, Verderese CA.

(2008). Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) in insulin- and non-insulin-using adults with diabetes: consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization, and research. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 10(6), pp.419-439.

Ho YR, Wang P, Lu MC, Tseng ST, Yang CP, Yan YH. (2017). Associations of mid-pregnancy HbA1c with gestational diabetes and risk of adverse pregnancy outcomes in high-risk Taiwanese women. *PLoS One*, 12(5), pp.e0177563.

Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, Hansen AS, Mersebach H; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. (2008). Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(2), pp.186e1-7.

Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJ, Simmons D. (1998). Gestational diabetes mellitus--management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. *The Medical Journal of Australia*, 169(2), pp.93-7.

Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. (2007). Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 62(2), pp.125-136.

Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, Wielgos M. (2013). Maternal weight gain in women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatal Medicine*, 41(5), pp.523-528.

Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Lange S, Siebenhofer A. (2010). Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 340, pp.c1395.

Howey JE, Bennet WM, Browning MC, Jung RT, Fraser CG. (1989). Clinical utility of assays of glycosylated haemoglobin and serum fructosamine compared: use of data on biological variation. *Diabetic Medicine*, 6(9), pp.793-796.

Huang Y, Hu Y, Ma YU, Ye G. (2015). Glycated albumin is an optimal biomarker for gestational diabetes mellitus. *Experimental and Therapeutics Medicine*, 10(6), pp.2145-2149.

Huh JH, Kim KJ, Lee BW, Kim DW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. (2014). The relationship between BMI and glycated albumin to glycated hemoglobin (GA/A1c) ratio according to glucose tolerance status. *PLoS One*, 9(2), pp.e89478.

Huter O, Drexel H, Brezinka C, Soelder E, Koelle D, Patsch JR. (1992). Low sensitivity of serum fructosamine as a screening parameter for gestational diabetes mellitus. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 34(1), pp.20-23.

Ijäs H, Vääräsmäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, Raudaskoski T. (2011). Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 118(7), pp.880-885.

Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, Okamura M, Okada S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y; Osaka CKD Expert Research Group. (2007). Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(3), pp.896-903.

Ingram DA, Lien IZ, Mead LE, Estes M, Prater DN, Derr-Yellin E, DiMeglio LA, Haneline LS. (2008). In vitro hyperglycemia or a diabetic intrauterine environment reduces neonatal endothelial colony-forming cell numbers and function. *Diabetes*, 57(3), pp.724-731.

Inocência G, Braga A, Lima T, *et al.* (2015). Which Factors Influence the Type of Delivery and Cesarean Section Rate in Women with Gestational Diabetes? *Journal of Reproductive Medicine*, 60(11-12), pp.529-534.

INSEF. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, (2016). *Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF – 2015): Estado da Saúde*. [online] Disponível em: www.insef.pt/Portugues/Documents/INSEF_SumarioRelatorio.pdf [consultado em 11 Jan.2019].

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. (2010). IADPSG recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), pp.676-682.

International Diabetes Federation. (2009). *Global Guideline on pregnancy and diabetes*. [online] Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/84-pregnancy-and-diabetes.html> [consultado em 12 Jan.2019].

International Diabetes Federation. (2017). *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels: Karakas Print.

International Organization for Standardization. (2013). *In vitro diagnostic test systems requirements for blood-glucose monitoring system for self-testing in managing diabetes mellitus*. Reference number ISO 15197. [online] Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15197:en> [consultado em 18 Abril.2019].

Isshiki K, Nishio T, Isono M, Makiishi T, Shikano T, Tomita K, Nishio T, Kanasaki M, Maegawa H, Uzu T; Lake Biwa Clinical Dialysis Meeting. (2014). Glycated albumin predicts the risk of mortality in type 2 diabetic patients on hemodialysis: evaluation of a target level for improving survival. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 18(5), pp.434-442.

Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. (2005). Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(1), pp.118-124.

Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. (2012). Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(6), pp.600-610.

Johnstone FD, Mao JH, Steel JM, Prescott RJ, Hume R. (2000). Factors affecting fetal weight distribution in women with type I diabetes. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 107(8), pp.1001-1006.

Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. (1989). Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 161(2), pp.415-419.

Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH. (1991). Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 164(1 Pt 1), pp.103-111.

Kamana K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. (2015). *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66(2), pp.14-20.

Kane SC, Costa Fda S, Brennecke S. (2014). First trimester biomarkers in the prediction of later pregnancy complications. *Biomedical Research International*, pp. 807196.

Karacay O, Sepici-Dincel A, Karcaaltincaba D, Sahin D, Yalvaç S, Akyol M, Kandemir O, Altan N. (2010). A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24-36 weeks of gestation. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 89(3), pp.231-238.

Karcaaltincaba D, Yalvac S, Kandemir O, Altun S. (2010). Glycosylated hemoglobin level in the second trimester predicts birth weight and amniotic fluid volume in non-diabetic pregnancies with abnormal screening test. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23(10), pp.1193-1199.

Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, Ota E. (2018). Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(1), pp.e0190676.

Kernaghan D, Penney GC, Pearson DW; Scottish Diabetes in Pregnancy Study Group. (2007). Birth weight and maternal glycated haemoglobin in pregnancies complicated by type 1 diabetes. *Scottish Medical Journal*, 52(1), pp.9-12.

Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. (2007). Increased second trimester maternal glucose levels are related to extremely large-for-gestational-age infants in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30(5), pp.1069-1074.

Kim C, Herman WH, Cheung NW, Gunderson EP, Richardson C. 2011. Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34(9), pp.1949-1951.

Kim KJ, Lee BW. (2012). The roles of glycated albumin as intermediate glycation index and pathogenic protein. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36(2), pp.98-107.

Kim C, Newton KM, Knopp RH. (2002). Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 25, pp.1862-1868.

Kim SY, England JL, Sharma JA, Njoroge T. (2011). Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review. *Experimental Diabetes Research*, pp. 541308.

Kim WJ, Park CY, Lee KB, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW. (2012). Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations are a reliable index of glycemic control in type 2 diabetes with mild or moderate renal dysfunction. *Diabetes Care*, 35(2), pp.281-286.

Kitzmilller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. (1996). Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care*, 19(5), pp.514-541.

Kobayashi T, Nogami T, Taguchi K, Matsumoto T, Kamata K. (2008). Diabetic state, high plasma insulin and angiotensin II combine to augment endothelin-1-induced vasoconstriction via ETA receptors and ERK. *British Journal of Pharmacology*, 155(7), pp.974-983.

Koga M, Matsumoto S, Saito H, Kasayama S. (2006). Body mass index negatively influences glycated albumin, but not glycated hemoglobin, in diabetic patients. *Endocrinological Journal*, 53(3), pp.387-391.

Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. (2007). Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women. *Diabetic Medicine*, 24(8), pp.843-847.

Koga M, Murai J, Saito H, Matsumoto S, Kasayama S. (2009). Effects of thyroid hormone on serum glycated albumin levels: study on non-diabetic subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 84(2), pp.163-167.

Koga M, Saito H, Mukai M, Otsuki M, Kasayama S. (2009). Serum glycated albumin levels are influenced by smoking status, independent of plasma glucose levels. *Acta Diabetologica*, 46(2), pp.141-144.

Koga M, Kasayama S. (2010). Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocrinological Journal*, 57(9), pp.751-762.

Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Toya D, Tanaka N, Kanehara H, Bando Y, Kasayama S. (2011). 1,5-Anhydroglucitol levels are low irrespective of plasma glucose levels in patients with chronic liver disease. *Annals of Clinical Biochemistry*, 48(2), pp.121-125.

Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. (2015). Utility of different glycemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World Journal of Diabetes*, 6(1), pp.17-29.

Kong GW, Tam WH, Chan MH, So WY, Lam CW, Yiu IP, Loo KM, Li CY. (2010). Comparison in the performance of glucose meters in blood glucose monitoring during pregnancy. *Gynecology and Obstetrics Investigation*, 69(4), pp.264-269.

Koren R, Toledano Y, Hod M. (2015). The use of insulin detemir during pregnancy: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14(4), pp.593-599.

Kost GJ, Vu HT, Lee JH, Bourgeois P, Kiechle FL, Martin C, Miller SS, Okorodudu AO, Podczasy JJ, Webster R, Whitlow KJ. (1998). Multicenter study of oxygen-insensitive handheld glucose point-of-care testing in critical care/hospital/ambulatory patients in the United States and Canada. *Critical Care Medicine*, 26(3), pp.581-590.

Kraemer J, Klein J, Lubetsky A, Koren G. (2006). Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: implications for fetal safety. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 195(1):270-274.

Kugishima Y, Yasuhi I, Yamashita H, Sugimi S, Umezaki Y, Suga S, Fukuda M, Kusuda N. (2018). Risk factors associated with the development of postpartum diabetes in Japanese women with gestational diabetes. *BioMed Central Pregnancy Childbirth*, 18(1), pp.19.

Kumeda Y, Inaba M, Shoji S, Ishimura E, Inariba H, Yabe S, Okamura M, Nishizawa Y. (2008). Significant correlation of glycated albumin, but not glycated haemoglobin, with arterial stiffening in haemodialysis patients with type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology*, 69(4), pp.556-561.

Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN; DCCT/EDIC Research Group. (2008). Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes*, 57(4), pp.995-1001.

Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. (2009). A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *New England Journal of Medicine*, 361(14), pp.1339-1348.

Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. (2000). A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 343(16), pp.1134-1138.

Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. (2005). Gestational diabetes: the consequences of not treating. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(4), pp.989-997.

Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, Castiglioni MT, Di Cianni G, Masin M, Mion E, Paleari R, Schievano C, Songini M, Tocco G, Volpe L, Mosca A. (2007). Can plasma glucose and HbA1c predict fetal growth in mothers with different glucose tolerance levels? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77(3), pp.465-470.

Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, Parretti E, Mannino D, Mello G, Di Cianni G; Scientific Committee of GISOGD Group. (2009). Gestational diabetes mellitus in Italy: a multicenter study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 145(2), pp.149-153.

Lawlor DA, Lichtenstein P, Långström N. (2011). Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation*, 123(3):258-65.

Lazer S, Biale Y, Mazor M, Lewenthal H, Insler V. (1986). Complications associated with the macrosomic fetus. *Journal of Reproductive Medicine*, 31(6):501-505.

Lepercq J, Lin J, Hall GC, Wang E, Dain MP, Riddle MC, Home PD. (2012). Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology International*, pp.649070.

Li HP, Wang FH, Tao MF, Huang YJ, Jia WP. (2016). Association between glycemic control and birthweight with glycated albumin in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(1), pp.48-55.

Likhari T, Gama R. (2009). Glycaemia-independent ethnic differences in HbA(1c) in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetic Medicine*, 26(10), pp.1068-1069.

Lv S, Wang J, Xu Y. (2015). Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 292(4), pp.749-756.

Louie JC, Markovic TP, Perera N, Foote D, Petocz P, Ross GP, Brand-Miller JC. (2011). A randomized controlled trial investigating the effects of a low-glycemic index diet on pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34(11), pp.2341-6.

Maitland RA, Seed PT, Briley AL, Homsy M, Thomas S, Pasupathy D, Robson SC, Nelson SM, Sattar N, Poston L. (2014). Prediction of gestational diabetes in obese pregnant women from the UK pregnancies better eating and activity (upbeat) pilot trial. *Diabetic Medicine*, 31, pp.963–970.

Malmström H, Walldius G, Grill V, Jungner I, Gudbjörnsdóttir S, Hammar N. (2014). Fructosamine is a useful indicator of hyperglycaemia and glucose control in clinical and epidemiological studies—cross-sectional and longitudinal experience from the AMORIS cohort. *PLoS One*, 9(10), pp.e111463.

Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Ennis C, McCance DR. (2003). Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(2), pp.507-512.

Mao X, Chen X, Chen C, Zhang H, Law KP. (2017). Metabolomics in gestational diabetes. *Clinical Chimica Acta*, 475, pp.116-127.

Martis R, Crowther CA, Shepherd E, Alsweiler J, Downie MR, Brown J. (2018). Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 8:CD012327.

Mastrogiannis DS, Spiliopoulos M, Mulla W, Homko CJ. (2009) Insulin resistance: the possible link between gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy. *Current Diabetes Reports*, 9(4), pp.296-302.

Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H, Berger H. (2015). The impact of adoption of the international association of diabetes in pregnancy study group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(2), pp.224.e1-9.

McFarland KF, Murtiashaw M, Baynes JW. (1984). Clinical value of glycosylated serum protein and glycosylated hemoglobin levels in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 64(4):516-8.

McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. (1998). Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 7(6), pp.292-295.

Megia A, Näf S, Herranz L, Serrat N, Yañez RE, Simón I, Vendrell J. (2012). The usefulness of HbA1c in postpartum reclassification of gestational diabetes. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 119(7), pp.891-894.

Mendez-Figueroa H, Schuster M, Maggio L, Pedroza C, Chauhan SP, Paglia MJ. (2017). Gestational Diabetes Mellitus and Frequency of Blood Glucose Monitoring: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*, 130(1), pp.163-170.

Metzger BE, Coustan DR. (1998). Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*, 21(2), pp.B161-7.

Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. (2007). Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30(2), pp.S251-260.

Miller JM, Crenshaw MC Jr, Welt SI. (1979). Hemoglobin A1c in normal and diabetic pregnancy. *The Journal of the American Medical Association*, 242(25), pp.2785-2787.

Milley JR, Rosenberg AA, Philipps AF, Molteni RA, Jones MD Jr, Simmons MA. (1984). The effect of insulin on ovine fetal oxygen extraction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 149(6), pp.673-678.

Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. (1988). Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics*, 113(2), pp.345-353.

Mimouni F, Loughead J, Miodovnik M, Khoury J, Tsang RC. (1990). Early neonatal predictors of neonatal hypocalcemia in infants of diabetic mothers: an epidemiologic study. *American Journal of Perinatology*, 7(3), pp.203-206.

Mitanchez D. (2010a). Management of infants born to mothers with Gestational Diabetes. Paediatric environment. *Diabetes & Metabolism*, 36(6Pt2), pp.587-594.

Mitanchez D. (2010b). Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes & Metabolism*, 36(6Pt2), pp.617-627.

Mitanchez D, Zydorczyk C, Simeoni U. (2015). What neonatal complications should the pediatrician be aware of in case of maternal gestational diabetes? *World Journal of Diabetes*, 6(5), pp.734-743.

Mittman N, Desiraju B, Fazil I, Kapupara H, Chattopadhyay J, Jani CM, Avram MM. (2010). Serum fructosamine versus glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control, hospitalization, and infection in diabetic hemodialysis patients. *Kidney International*, 117, pp.S41-5.

Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. (2006). Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Association*, 295(14), pp.1681-1687.

Monnier L, Colette C, Mas E, Michel F, Cristol JP, Boegner C, Owens DR. (2010). Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy. *Diabetologia*, 53(3):562-71.

Moore TR. (2002). A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186(4), pp.641-650.

Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. (2010). Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 115(1), pp.55-59.

Morris MA, Grandis AS, Litton JC. (1985). Glycosylated hemoglobin concentration in early gestation associated with neonatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 153(6), pp.651-654.

Morris MA, Grandis AS, Litton J. (1986). Glycosylated hemoglobin: a sensitive indicator of gestational diabetes. *Obstetrics & Gynecology*, 68(3), pp.357-61.

Moses RG, Lucas EM, Knights S. (1999). Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 39(4), pp.457-60.

Moses RG. (2012). HbA1c and the diagnosis of gestational diabetes mellitus--a test whose time has not yet come. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 98(1), pp.3-4.

Mostafa SA, Davies MJ, Webb DR, Srinivasan BT, Gray LJ, Khunti K. (2012). Independent effect of ethnicity on glycemia in South Asians and white Europeans. *Diabetes Care* 35(8), pp.1746-1748.

Mulford MI, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. (1993). Alternative therapies for the management of gestational diabetes. *Clinical Perinatology*, 20(3), pp.619-34.

Murai J, Koga M, Saito H, Mukai M, Kasayama S. (2014). Serum 1,5-anhydroglucitol is low in gastrectomized men. *Acta Diabetologica*, 51(2):337-338.

Murea M, Moran T, Russell GB, Shihabi ZK, Byers JR, Andries L, Bleyer AJ, Freedman BI. (2012). Glycated albumin, not hemoglobin A1c, predicts cardiovascular hospitalization and length of stay in diabetic patients on dialysis. *American Journal of Nephrology*, 36(5):488-496.

Nações Unidas, (2015). *Objetivos do Desenvolvimento Sustentável*. [online] Centro Regional de Informação das Nações Unidas. Disponível em: http://www.un.org/ga/serach/view_doc.asp?symbol=A/69/L.85&Lang=E [consultado em 2 Out.2018].

Nações Unidas, (2016). *Resolução do Parlamento Europeu em relação ao aumento da Diabetes mellitus na Europa*. [online] Centro Regional de Informação das Nações Unidas. Disponível em: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=MOTION&reference=B8-2016-0537&format=XML&language=EN> [consultado em 2 Out.2018].

Najafian M, Cheraghi M. (2012). Occurrence of fetal macrosomia rate and its maternal and neonatal complications: a 5-year cohort study. *International Scholarly Research Notices: Obstetrics & Gynecology*, pp.353791.

Nanovskaya TN, Patrikeeva S, Hemauer S, Fokina V, Mattison D, Hankins GD, Ahmed MS; OPRU Network. (2008). Effect of albumin on transplacental transfer and distribution of rosiglitazone and glyburide. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 21(3), pp.197-207.

Narayanan RP, Syd AA. (2016). Pregnancy following bariatric surgery: medical complications and management. *Obesity Surgery*, 26, pp.2523-2529.

Nasrat H.A., Ajabnoor M.A., Ardawi M.S. (1991). Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: A reappraisal. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 34, pp.27-33.

National Institute for Health and Care Excellence, (2015). *NICE Guideline: Diabetes and pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period*. [online] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3> [consultado em 19 Nov.2019].

Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. (1996). Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? *Journal of the American Medical Association*, 275(15), pp.1165-1170.

Nayak AU, Duff CJ, Indusekhar R. (2014). Adverse foetal outcomes in women at risk of gestational diabetes with normal OGTT: exploring the role of Hba1c in risk prediction. In: 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2014: 15-19th Sept 2014; Vienna. *Diabetologia*, 57(1):S447.

Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. (1998). Intrauterine diabetes exposure and the risk of renal disease in diabetic Pima Indians. *Diabetes*, 47(9), pp.1489-1493.

Negrato CA, Zajdenverg L. (2012). Self-monitoring of blood glucose during pregnancy: indications and limitations. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 4(1), pp.54.

Nerenberg KA, Johnson JA, Leung B, Savu A, Ryan EA, Chik CL, Kaul P . (2013). Risks of gestational diabetes and preeclampsia over the last decade in a cohort of Alberta women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 35(11):986-994.

Noctor E, Crowe C, Carmody LA, Avalos GM, Kirwan B, Infanti JJ, O’Dea A, Gillespie P, Newell J, McGuire B, O’Neill C, O’Shea PM, Dunne FP; ATLANTIC DIP investigators. (2013). ATLANTIC DIP: simplifying the follow-up of women with previous gestational diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 169(5), pp.681-687.

Nogueira Z, Brum A, Lima C, Bragança R, Ribeiro C, Vieira A. (2010). Congenital cardiopathies screening associated with diabetes mellitus using maternal fructosamine plasma concentration. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 32, pp.66-71.

Nowak N, Skupien J, Cyganek K, Matejko B, Malecki MT. (2013). 1,5-Anhydroglucitol as a marker of maternal glycaemic control and predictor of neonatal birthweight in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 56(4), pp.709-713.

O’Shea P, O’Connor C, Owens L, Carmody L, Avalos G, Nestor L, Lydon K, Dunne FP. (2012). Trimester-specific reference intervals for IFCC standardised haemoglobin A (1c): new criterion to diagnose gestational diabetes mellitus (GDM)? *Irish Medical Journal*, 105(5), pp.29-31.

Oberhoffer R, Högel J, Stoz F, Kohne E, Lang D. (1997). Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *European Journal of Pediatrics*, 156(4), pp.262-265.

Observatório Nacional da Diabetes, (2016). *Diabetes: Factos e Números 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. [ebook] Lisboa: Letra Solúvel – Publicidade e Marketing, Lda. Disponível em: <http://spd.pt/images/bolsas/dfn2015.pdf> [consultado em 24 Out.2019]

OECD. Organisation for Economic Co-operation and Development, (2017). *Health in a Glance 2017: OECD Indicators*. [ebook] Paris: OECD Publishing. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en [consultado em 25 Out.2019]

Odsæter IH, Åsberg A, Vanky E, Carlsen M. (2015). HbA1c as screening for gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *BioMed Central Endocrine Disorders*, 15, pp.38.

Odsæter IH, Åsberg A, Vanky E, Mørkved S, Stafne SN, Salvesen KÅ, Carlsen SM. (2016). Hemoglobin A1c as screening for gestational diabetes mellitus in Nordic Caucasian women. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 8, pp.43.

Ogonowski J, Miazgowski T. (2009). The prevalence of 6 weeks postpartum abnormal glucose tolerance in Caucasian women with gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 84(3), pp.239-44.

Okada T, Nakao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Tomaru R, Iwasawa H, Wada T. (2011). Influence of proteinuria on glycosylated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Internal Medicine Journal*, 50(1):23-29.

Oldfield MD, Donley P, Walwyn L, Scudamore I, Gregory R. (2007). Long term prognosis of women with gestational diabetes in a multiethnic population. *Postgraduate Medicine Journal*, 83(980), pp.426-430.

Olmos P, Martelo G, Reimer V, Rigotti A, Busso D, Belmar C, González R, Goldenberg D, Samith B, Santos JL, Escalona M, Quezada T, Faúndez J, Nicklitschek I. (2013). Nutrients other than glucose might explain fetal overgrowth in gestational diabetic pregnancies. *Revista Medica de Chile*, 141(11), pp.1441-1448.

Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico, (2017). *Health in a Glance 2017: OECD Indicators*. [ebook] Paris: OECD Publishing. Disponível em: www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2017_health_glance-2017-en#.WnsW20x2tY [consultado em 22 Dez.2018].

Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. (2015). Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Research Part C: Embryo Today*, 105(1), pp.53-72.

Ostlund I, Haglund B, Hanson U. (2004). Gestational diabetes and preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 113(1), pp.12-16.

Pan J, Zhang F, Zhang L, Bao Y, Tao M, Jia W. (2013). Influence of insulin sensitivity and secretion on glycosylated albumin and hemoglobin A1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 121(3), pp.252-256.

Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Jañez M, Gonzalez A. (1999). Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*, 22(7), pp.1053-1058.

Parnell AS, Correa A, Reece EA. (2017). Pre-pregnancy obesity as a modifier of Gestational Diabetes and birth defects associations: a systematic review. *Maternal Child Health Journal*, 21(5), pp.1105-1120.

Parrinello CM, Selvin E. (2014). Beyond HbA1c and glucose: the role of nontraditional glycemic markers in diabetes diagnosis, prognosis, and management. *Current Diabetes Reports*, 14(11), pp.548.

Pedersen J. (1952). *Diabetes and pregnancy: Blood sugar of newborn infants*. PhD. Danish Science Press; Copenhagen.

Pedersen J. (1954). Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinologica*, 16(4), pp.330-342.

Pedersen J. (1971). Diabetes mellitus and pregnancy: present status of the hyperglycaemia--hyperinsulinism theory and the weight of the newborn baby. *Postgraduate Medical Journal*, 66-67.

Peticca P, Keely EJ, Walker MC, Yang Q, Bottomley J. (2009). Pregnancy outcomes in diabetes subtypes: how do they compare? A province-based study of Ontario, 2005-2006. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 31(6), pp.487-496.

Peticca P, Shah BR, Shea A, Clark HD, Malcolm JC, Walker M, Karovitch A, Brazeau-Gravelle P, Keely EJ. (2014). Clinical predictors for diabetes screening in the first year postpartum after gestational diabetes. *Obstetric Medicine*, 7(3):116-120.

Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. (2003). Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26(1), pp.183-186.

Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L. (2007). Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 24(10), pp.1129-1135.

Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, Freinkel N. (1983). Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 147(6), pp.651-653.

Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C, Prior E, Logan KM, Hyde MJ, Modi N. (2011). The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 54(8), pp.1957-2023.

Piper JM, Xenakis EM, Langer O. (1998). Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 7(3), pp.148-153.

Perera NJ, Molyneaux L, Constantino MI, McGill M, Yue DK, Twigg SM, Ross GP. (2011). Suboptimal performance of blood glucose meters in an antenatal diabetes clinic. *Diabetes Care*, 34(2):335-337.

Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández-García JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. (2012). Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. *Diabetes Care*, 35(8), pp.1648-1653.

Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, Dubiel M, Gudmundsson S. (2006). Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatal Medicine*, 34(2), pp.108-110.

Piva SJ, Tatsch E, De Carvalho JA, Bochi GV, Kober H, Duarte T, Duarte MM, da Cruz IB, Moretto MB, Moresco RN. (2013). Assessment of inflammatory and oxidative biomarkers in obesity and their associations with body mass index. *Inflammation*, 36(1), pp.226-231.

Plano Nacional de Saúde da Direção-Geral de Saúde. (2015). *Plano Nacional de Saúde – Revisão e Extensão a 2020*. [online]. Disponível em: <http://1nj5ms2lli5hdggbe3mm7ms5.wpengine.netdna-cdn.com/files/2015/06/Plano-Nacional-de-Saude-Revisao-e-Extensao-a-2020.pdf.pdf> [consultado em 19 Out.2018].

Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. (2011). Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(1), pp.9-16.

Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. (2014). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9(3), pp.e92485.

Rafat D, Rabbani TK, Ahmad J, Ansari MA. (2012). Influence of iron metabolism indices on HbA1c in non-diabetic pregnant women with and without iron-deficiency anemia: effect of iron supplementation. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 6(2), pp.102-105.

Rajput R, Yogesh Yadav, Rajput M, Nanda S. (2012). Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 98(1), pp.104-7.

Rayanagoudar G, Hashi A, Zamora J. (2016). Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia*, 59: 1403–1411.

Reece EA. (2012). Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? *Current Diabetes Reports*, 12(1), pp.24-32.

Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF. (2016). HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions. *Current Diabetes Reviews*, 12(1), pp.14-19.

Roberts AB, Baker JR, Court DJ, James AG, Henley P, Ronayne ID. (1983). Fructosamine in diabetic pregnancy. *Lancet*, 2(8357), pp.998-1000.

Roberts AB, Baker JR, Metcalf P, Mullard C. (1990). Fructosamine compared with a glucose load as a screening test for gestational diabetes. *Obstetrics & Gynecology*, 76, pp.773–775.

Rochon M, Rand L, Roth L, Gaddipati S. (2006). Glyburide for the management of gestational diabetes: risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195(4):1090-1904.

Rondeau P, Bourdon E. (2011). The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie* 93(4), pp.645-58.

Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. (2008). Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *New England Journal of Medicine*, 358(19), pp. 2003-2015.

Rowan JA, Gao W, Hague WM, McIntyre HD. (2010). Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. *Diabetes Care*, 33(1), pp.9-16.

Ruager-Martin R, Hyde MJ, Modi N. (2010). Maternal obesity and infant outcomes. *Early Human Development*, 86(11), pp.715-22.

Russell NE, Holloway P, Quinn S, Foley M, Kelehan P, McAuliffe FM. (2008). Cardiomyopathy and cardiomegaly in stillborn infants of diabetic mothers. *Pediatric and Developmental Pathology*, 11(1), pp.10-14.

Sakane N, Sato J, Tsushita K, Tsujii S, Kotani K, Tominaga M, Kawazu S, Sato Y, Usui T, Kamae I, Yoshida T, Kiyohara Y, Sato S, Tsuzaki K, Nirengi S, Takahashi K, Kuzuya H, Group JR. (2017). Determinants of glycated hemoglobin in subjects with impaired glucose tolerance: subanalysis of the Japan Diabetes Prevention Program. *Journal of Clinical Medicine Research*, 9(4):360-365.

Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJ, Ireland RM, Nicolaides KH. (1993). Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168(1Pt1), pp.88-94.

Sánchez-González CM, Castillo-Mora A, Alvarado-Maldonado IN, Ortega-González C, Martínez-Cruz N, Arce-Sánchez L, Ramos-Valencia M, Molina-Hernández A, Estrada-Gutierrez G, Sosa SEY, Recio-López Y, Hernández-Sánchez R, Reyes-Muñoz E. (2018). Reference intervals for hemoglobin A1c in healthy Mexican pregnant women: a cross-sectional study. *BioMed Central Pregnancy Childbirth*, 18(1), pp.424.

Sany D, Elshahawy Y, Anwar W. (2013). Glycated albumin versus glycated hemoglobin as glycemic indicator in hemodialysis patients with diabetes mellitus: variables that influence. *Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation*, 24(2), pp.260-273.

Sapienza AD, Francisco RP, Trindade TC, Zugaib M. (2010). Factors predicting the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 88(1), pp.81-86.

Sato Y, Nagao M, Asai A, Nakajima Y, Takaya M, Takeichi N, Takemitsu S, Sudo M, Kano-Wakakuri T, Ishizaki A, Harada T, Tanimura-Inagaki K, Okajima F, Tamura H, Sugihara H, Oikawa S. (2013). Association of glycated albumin with the presence of carotid plaque in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 4(6), pp.634-639.

Schaefer-Graf UM, Heuer R, Kilavuz O, Pandura A, Henrich W, Vetter K. (2002). Maternal obesity not maternal glucose values correlates best with high rates of fetal macrosomia in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Journal of Perinatal Medicine*, 30(4), pp.313-321.

Schleis TG. (2007). Interference of maltose, icodextrin, galactose, or xylose with some blood glucose monitoring systems. *Pharmacotherapy*, 27(9), pp.1313-1321.

Schneider DJ, Moore JW. (2006). Patent ductus arteriosus. *Circulation*, 114(17), pp.1873-82.

Schneider S, Freerksen N, Röhrig S *et al.* (2012). Gestational diabetes and preeclampsia--similar risk factor profiles? *Early Human Development*, 88(3), pp.179-184.

Scifres CM, Abebe KZ, Jones KA, Comer DM, Costacou T, Freiberg MS, Simhan HN, Day NL, Davis EM. (2015). Gestational diabetes diagnostic methods (GD2M) pilot randomized trial. *Maternal Child Health Journal*, 19(7), pp.1472-80.

Segura MT, Demmelmair H, Krauss-Etschmann S, Nathan P, Dehmel S, Padilla MC, Rueda R, Koletzko B, Campoy C. (2017). Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition. *Placenta*, 57, pp.144-151.

Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, *et al.* (2010). Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *New England Journal of Medicine*, 362, pp.800-11.

Selvin E, Francis LM, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL, Steffes MW. (2011). Nontraditional markers of glycemia: associations with microvascular conditions. *Diabetes Care*, 34(4), pp.960-867.

Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, Coresh J. (2014). Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2(4), pp.279-88.

Seshiah V, Cynthia A, Balaji V, Balaji MS, Ashalata S, Sheela R, Thamizharasi M, Arthi T. (2008). Detection and care of women with gestational diabetes mellitus from early weeks of pregnancy results in birth weight of newborn babies appropriate for gestational age. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 80(2), pp.199-202.

Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. (2002). Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstetrics & Gynecology*, 100(5Pt1), pp.925-930.

Shimizu H, Shouzu A, Nishikawa M, Omoto S, Hayakawa T, Miyake Y, Yonemoto T, Inada M. (1999). Serum concentration and renal handling of 1,5-anhydro-D-glucitol in patients with chronic renal failure. *Annals of Clinical Biochemistry*, 36 (Pt 6):749-54.

Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, Nakabayashi M; JGA (Japan Glycated Albumin) Study Group. (2018). Comparison of HbA1c and glycated albumin as a control marker for newborn complications in diabetic women in a multicentre study in Japan (Japan glycated albumin study group: study 2). *Annals of Clinical Biochemistry*, 55(6), pp.639-646.

Shipman KE, Jawad M, Sullivan KM, Ford C, Gama R. (2014). HbA1c is a reliable test for type 2 diabetes in primary care irrespective of chronic kidney disease. *British Medical Journal*, 348, pp.g3780.

Silva JC, Pacheco C, Bizato J, de Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. (2010). Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 111(1), pp.37-40.

Simmons D, Walters BN, Rowan JA, McIntyre HD. (2004). Metformin therapy and diabetes in pregnancy. *The Medical Journal of Australia*, 180(9), pp.462-464.

Simmons D. (2011). Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 25(1), pp.25-36.

Sivan E, Weisz B, Homko CJ, Reece EA, Schiff E. (2001). One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(3):604-607.

Sociedade Portuguesa de Diabetologia. (2016). Consenso "Diabetes Gestacional" – Atualização 2016. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 12(1), pp.24-38.

Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y, Irwin DM, Feng W. (2017). Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS One*, 12(8), pp. e0182488.

Su X, Zhang Z, Qu X, Tian Y, Zhang G. (2014). Hemoglobin A1c for diagnosis of postpartum abnormal glucose tolerance among women with gestational diabetes mellitus: diagnostic meta-analysis. *PLoS One*, 9(7), pp. e102144.

Sugawara D, Maruyama A, Imanishi T, Sugiyama Y, Ichihashi K. (2016). Complications in infants of diabetic mothers related to glycated albumin and hemoglobin levels during pregnancy. *Pediatrics & Neonatology*, 57(6), pp.496-500.

Sugawara D, Sato H, Ichihashi K, Nagai K, Kawano A. (2018). Glycated albumin level during late pregnancy as a predictive factor for neonatal outcomes of women with diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(15), pp. 2007-2012.

Tahara Y, Shima K. (1995). Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care*, 18(4), pp.440-447.

Tam WH, Rogers MS, Lau TK, Arumanayagam M. (2001). The predictive value of serum 1,5-anhydro-D-glucitol in pregnancies at increased risk of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 108(7), pp.754-6.

Taricco E, Radaelli T, Rossi G, Nobile de Santis MS, Bulfamante GP, Avagliano L, Cetin I. (2009). Effects of gestational diabetes on fetal oxygen and glucose levels in vivo. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 116(13), pp.1729-1735.

Taschereau-Charron A, Da Silva MS, Bilodeau JF, Morisset AS, Julien P, Rudkowska I. 2017. Alterations of fatty acid profiles in gestational diabetes and influence of the diet. *Maturitas*, 99, pp.98-104.

Tazawa S, Yamato T, Fujikura H, Hiratochi M, Itoh F, Tomae M, Takemura Y, Maruyama H, Sugiyama T, Wakamatsu A, Isogai T, Isaji M. (2005). SLC5A9/SGLT4, a new Na⁺-dependent glucose transporter, is an essential transporter for mannose, 1,5-anhydro-D-glucitol, and fructose. *Life Sciences*, 76(9), pp.1039-1050.

Teramo K, Ammälä P, Ylinen K, Raivio KO. (1983). Pathologic fetal heart rate associated with poor metabolic control in diabetic pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, 61(5), pp.559-565.

Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, Voutilainen P, McKinlay S, Schwartz R. (1987). Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 69(5), pp.710-716.

Terti K, Ekblad U, Vahlberg T, Rönnemaa T. (2008). Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: a retrospective, case-control study. *The Review of Diabetic Studies*, 5(2), pp.95-101.

Tetsuo M, Hamada T, Yoshimatsu K, Ishimatsu J, Matsunaga T. (1990). Serum levels of 1,5-anhydro-D-glucitol during the normal and diabetic pregnancy and puerperium. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 69(6), pp.479-485.

Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. (1992) Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. *Obstetrics & Gynecology*, 79(1), pp.51-54.

Vermes I, Zeyen L J, van Roon E, Brandts H. (1989). The role of serum fructosamine as a screening test for gestational diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research*, 21, pp.73–76.

Versantvoort AR, van Roosmalen J, Radder JK. (2013). Course of HbA1c in non-diabetic pregnancy related to birth weight. *The Netherlands Journal of Medicine*, 71(1), pp.22-5.

Vinceti M, Malagoli C, Rothman KJ, Rodolfi R, Astolfi G, Calzolari E, Puccini A, Bertolotti M, Lunt M, Paterlini L, Martini M, Nicolini F. (2014). Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *European Journal of Epidemiology*, 29(6), pp.411-8.

Voormolen DN, de Wit L, van Rijn BB, DeVries JH, Heringa MP, Franx A, Groenendaal F, Lamain-de Ruyter M. (2018). Neonatal Hypoglycemia Following Diet-Controlled and Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 41(7), pp.1385-1390.

Wang F, Ma X, Hao Y, Yang R, Ni J, Xiao Y, Tang J, Bao Y, Jia W. (2012). Serum glycated albumin is inversely influenced by fat mass and visceral adipose tissue in Chinese with normal glucose tolerance. *PLoS One*, 7(11), pp.e51098.

Wang F, Reece EA, Yang P. (2015). Advances in revealing the molecular targets downstream of oxidative stress-induced proapoptotic kinase signaling in diabetic embryopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(2), pp.125-134.

Weissgerber TL, Mudd LM. (2015). Preeclampsia and diabetes. *Current Diabetes Reports*, 15(3), pp.579.

Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. (2005). One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *Journal of Perinatology*, 25(4), pp.241-244.

Wen SW, Xie RH, Tan H, *et al.* (2012). Preeclampsia and gestational diabetes mellitus: pre-conception origins? *Medical Hypotheses*, 79(1), pp.120-125.

West NA, Crume TL, Maligie MA, Dabelea D. (2011). Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*, 54(3), pp.504-507.

White SL, Pasupathy D, Sattar N, Nelson SM, Lawlor DA, Briley AL, Seed PT, Welsh P, Poston L, UPBEAT Consortium. (2017). Metabolic profiling of gestational diabetes in obese women during pregnancy. *Diabetologia*, 60(10), pp.1903-1912.

Widness JA, Susa JB, Garcia JF, Singer DB, Sehgal P, Oh W, Schwartz R, Schwartz HC. (1981). Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *Journal of Clinical Investigation*, 67(3), pp.637-642.

Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Voutilainen P, Stenman UH, McKinlay SM, Schwartz R. (1990). Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia*, 33(6), pp.378-383.

Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, *et al.* (2009). Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 201(5):482.e1-8.

Wojcieszek AM, Shepherd E, Middleton P, Gardener G, Ellwood DA, McClure EM, Gold KJ, Khong TY, Silver RM, Erwich JJH, Flenady V. (2018). Interventions for investigating and identifying the causes of stillbirth. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 4:CD012504.

World Health Organization. (2011). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. [online]. Disponível em: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ [consultado em 23 Out. 2018].

World Health Organization. (2013a). *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy*. [online]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf?ua=1 [consultado em 13 Mar. 2019].

World Health Organization. (2013b). *Global Action Plan for the prevention and control of noncommunicable diseases, 2013-2020*. [online]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1 [consultado em 12 Out. 2018].

World Health Organization. (2016). *Global Report on Diabetes* [ebook] France. WHO Press; pp6. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1 [consultado em Janeiro de 2018]

Worth R, Potter JM, Drury J, Fraser RB, Cullen DR. (1985). Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. *Diabetologia*, 28(2), pp.76-79.

Worth R, Potter JM, Drury J, Fraser RB, Cullen DR. (1985). Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. *Diabetologia*, 28(2), pp.76-79.

Wright EM. (2001). Renal Na(+)-glucose cotransporters. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 280(1), pp.F10-8.

Wu ET, Nien FJ, Kuo CH, Chen SC, Chen KY, Chuang LM, Li HY, Lee CN. (2016). Diagnosis of more gestational

diabetes lead to better pregnancy outcomes: Comparing the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group criteria, and the Carpenter and Coustan criteria. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(1), pp.121-126.

Yamada S, Inaba M, Shidara K, Okada S, Emoto M, Ishimura E, Nishizawa Y. (2008). Association of glycosylated albumin, but not glycosylated hemoglobin, with peripheral vascular calcification in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Life Sciences*, 83(13-14), pp.516-519.

Yamagishi S, Ohta M. (1998). Serum 1,5-anhydro-D-glucitol levels in liver cirrhosis. *Acta Diabetologica*, 35(1), pp. 65-66.

Yamanouchi T, Akaoka I, Akanuma Y, Akanuma H, Miyashita E. (1990). Mechanism for acute reduction of 1,5-anhydroglucitol in rats treated with diabetogenic agents. *American Journal of Physiology*, 258(3 Pt 1), pp. E423-7.

Yamanouchi T, Akanuma Y. 1994. Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 24 Suppl, pp.S261-8.

Yamanouchi T, Minoda S, Ogata N, Tachibana Y, Sekino N, Miyashita H, Akaoka I. (1995). Prolonged hyperalimantation as a possible cause of renal tubular dysfunction: evaluation of 1,5-anhydro-D-glucitol resorption and N-acetylglucosaminidase excretion in humans. *Clinical Science*, 88(2), pp.203-210.

Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, Kawasaki T, Sekino N, Funato H, Akaoka L, Miyashita H. (1996a). Clinical usefulness of serum 1,5-anhydroglucitol in monitoring glycaemic control. *Lancet*, 347(9014), pp.1514-8.

Yamanouchi T, Shinohara T, Ogata N, Tachibana Y, Akaoka I, Miyashita H. (1996b). Common reabsorption system of 1,5-anhydro-D-glucitol, fructose, and mannose in rat renal tubule. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1291(1):89-95.

Yang P, Reece EA, Wang F, Gabbay-Benziv R. (2015). Decoding the oxidative stress hypothesis in diabetic embryopathy through proapoptotic kinase signaling. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(5), pp.569-579.

Ye M, Liu Y, Cao X, Yao F, Liu B, Li Y, Wang Z, Xiao H. (2016). The utility of HbA1c for screening gestational diabetes mellitus and its relationship with adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 114, pp.43-49.

Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. (2004). The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(5), pp.1655-60.

Yogev Y, Langer O. (2007). Spontaneous preterm delivery and gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 276(4), pp.361-365.

Yogev Y, Langer O. (2008). Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology Reproductive Biology*, 137(1), pp.21-26.

Yogev Y, Melamed N, Chen R, Nassie D, Pardo J, Hod M. (2011). Glyburide in gestational diabetes--prediction of treatment failure. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(6), pp.842-846.

Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Brazert J, Sadowski K. (2008). Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59(4), pp.5-18.

Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. (2008). How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(5), pp.517.e1-6.

Zhang F, Xiao X, Liu D, Dong X, Sun J, Zhang X. (2013). Increased cord blood angiotensin II concentration is associated with decreased insulin sensitivity in the offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatology*, 33(1), pp.9-14.

Zhao Z, Yang P, Eckert RL, Reece EA. 2009. Caspase-8: a key role in the pathogenesis of diabetic embryopathy. *Birth Defects Research Part B: Development and Reproductive Toxicology*, 86(1), pp.72-77.

Zhou J, Zhao X, Wang Z, *et al.* (2012). Combination of lipids and uric acid in mid-second trimester can be used to predict adverse pregnancy outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(12), pp.2633-2638.

Zhu J, Chen Y, Li C, Tao M, Teng Y. (2018). The diagnostic value of glycated albumin in gestational diabetes mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(1), pp.121-128.

Ziener DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, Narayan KM, Koch DD, Phillips LS. (2010). Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Annals of Internal Medicine*, 152(12), pp.770-777.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

CAPÍTULO 6

ANEXOS

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.



AUTORIZAÇÃO N.º 4485 /2016

I. Pedido

Neuza Mafalda Domingues Mendes notificou à Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPd) um tratamento de dados pessoais com a finalidade de elaborar um estudo intitulado "Hemoglobina A1c, frutossamina e albumina glicada na diabetes gestacional: marcadores de controlo metabólico e desfechos materno-fetais".

Trata-se de um estudo observacional prospetivo cujo objetivo consiste em;

- a) Avaliar a associação entre a HgA1c, a Frutossamina e a Albumina glicada como indicadores do controle metabólico na DG e desfechos perinatais adversos;
- b) Comparar a frutossamina e a Albumina Glicada com a HgA1c como preditores de desfechos adversos na diabetes gestacional.

A população alvo do estudo será composta por 100 grávidas, com idades compreendidas entre os 16 e os 40 anos, com diagnóstico de Diabetes Gestacional e referenciadas para a consulta de Diabetes e Gravidez da Maternidade Dr. Alfredo da Costa do Centro Hospitalar de Lisboa Central.

Os dados serão recolhidos num "caderno de recolha de dados" no qual não há identificação nominal do titular, sendo aposto um código. A chave desta codificação só pode ser conhecida da equipa de investigação.

As categorias de dados pessoais tratados são as seguintes: n.º do participante no estudo, idade da mulher; - etnia leucodérmica melanodérmica outras - paridade; - antecedentes de diabetes gestacional em gravidez anterior (se múltípara); - história de doenças prévias médicas e/ou cirúrgicas; - história familiar de diabetes; - altura (em cm); - peso antes de engravidar (em Kg); - índice de massa corporal antes de engravidar (peso a dividir pelo quadrado da altura em cm) - aumento ponderal total durante a gravidez e por trimestre; - idade gestacional de diagnóstico de Diabetes Gestacional (DG) (DG do 1º trimestre vs DG do 2º trimestre); - Doenças concomitantes durante a atual gravidez, nomeadamente: hipertensão gestacional pré-eclâmpsia/eclâmpsia/síndrome hemolysis, (...) hidrâmnios (definido com índice de líquido amniótico superior a 25 cm) restrição de crescimento fetal (definido ecograficamente como estimativa ponderal inferior ao percentil 10 para a idade

gestacional; as tabelas para cálculo do peso são as de Hadlock e o percentil aferido de acordo com Yudkin) – terapêutica da DG: apenas dieta e exercício físico; exercício físico, dieta e antidiabéticos orais exercício físico, dieta, antidiabéticos orais e insulina exercício físico, dieta e insulina. - internamentos durante a gestação; - idade gestacional no termo da gestação; - forma de termo da gestação: aborto tardio (aborto ocorrido 12 semanas completas de gestação) parto pré-termo (parto antes de completadas as 37 semanas de gestação) parto de termo (parto após completadas as 37 semanas de gestação) trabalho de parto espontâneo vs trabalho de parto induzido - causa de parto pré-termo (em caso de parto pré-termo): Espontâneo: falha na supressão de contractilidade espontânea Ruptura prematura pré-termo de membranas latrogénico: por doença materna (ex. pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP) ou doença fetal (ex. restrição de crescimento fetal). – tipo de parto: eutócico, vaginal instrumentado (causa: distócia ou estado fetal não tranquilizador) cesariana (causa: distócia ou estado fetal não tranquilizador) - dias de internamento no puerpério; - complicações puerperais; - peso do recém-nascido (RN) (será considerado macrosomia fetal se o peso for superior a 4000g) - APGAR do RN; - necessidade de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (e número de dias de internamento); - Síndrome de dificuldade respiratória do RN; - Glicémia do RN; - Bilirrubinémia do RN se icterícia clínica.

Os destinatários são ainda informados sobre a natureza facultativa da sua participação e garantia de confidencialidade no tratamento, caso decidam participar, recolhendo o médico assistente/investigador o seu consentimento informado para o efeito.

II. Apreciação

A CNPD já se pronunciou na sua Deliberação n.º 1704/2015 sobre o enquadramento legal, os fundamentos de legitimidade, os princípios orientadores para o correto cumprimento da Lei 67/98, de 26 de outubro, com as alterações da Lei n.º 103/2015, de 24 de agosto (LPDP), bem como as condições gerais aplicáveis ao tratamento de dados pessoais para a finalidade de estudos de investigação na área da saúde.

No caso em apreço, a notificação enquadra-se no âmbito tipificado pela referida Deliberação.

A informação tratada é recolhida de forma lícita (art.º 5.º, n.º1, alínea a), da LPDP) para finalidades determinadas, explícitas e legítimas (cf. alínea b) do mesmo artigo) e a informação recolhida não é excessiva.

O fundamento de legitimidade é o consentimento expresso e escrito do titular (cf. artigo 7.º, n.º 2, da LPDP).

Os titulares dos dados, previamente ao consentimento (que deve ser informado, livre, expresso e específico), deverão ser informados sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos do estudo, bem como o direito de se retirar do mesmo, sem quaisquer consequências (cf. alínea j) do artigo 2.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril). Sublinha-se que, por estarmos perante um estudo clínico que envolve menores, deve ter-se em consideração o superior interesse da criança. Como tal deve ser «...obtido o consentimento informado do menor com idade igual ou superior a 16 anos e do seu representante legal, nos termos da alínea a) do artigo 7.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (Lei da investigação clínica).

O acesso aos dados identificados dos participantes deve ser feito no estrito cumprimento do disposto na Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, com as alterações introduzidas pela Lei n.º 73/2015, de 27 de junho (Lei da investigação clínica).

III. Decisão

Assim, tendo em atenção o disposto nas disposições combinadas dos artigos 28.º, n.º1, alínea a), e 30.º da LPDP, e as condições e limites fixados na referida Deliberação, que se dão aqui por reproduzidos e que fundamentam esta decisão, autoriza-se o tratamento de dados pessoais nos seguintes termos:

Responsável pelo tratamento: Neuza Mafalda Domingues Mendes;

Finalidade: estudo intitulado "Hemoglobina A1c, frutossamina e albumina glicada na diabetes gestacional: marcadores de controlo metabólico e desfechos materno-fetais";

Categoria de Dados pessoais tratados: n.º do participante no estudo, idade da mulher; - etnia leucodérmica melanodérmica outras - paridade; - antecedentes de diabetes gestacional em gravidez anterior (se múltipara); - história de doenças prévias médicas e/ou cirúrgicas; - história familiar de diabetes; - altura (em cm); - peso antes de engravidar (em Kg); - índice de massa corporal antes de

engravidar (peso a dividir pelo quadrado da altura em cm) - aumento ponderal total durante a gravidez e por trimestre; - idade gestacional de diagnóstico de Diabetes Gestacional (DG) (DG do 1º trimestre vs DG do 2º trimestre); - Doenças concomitantes durante a atual gravidez, nomeadamente: hipertensão gestacional pré-eclâmpsia/eclâmpsia/síndrome hemolysis, (...) hidrâmnios (definido com índice de líquido amniótico superior a 25 cm) restrição de crescimento fetal (definido ecograficamente como estimativa ponderal inferior ao percentil 10 para a idade gestacional; as tabelas para cálculo do peso são as de Hadlock e o percentil aferido de acordo com Yudkin) – terapêutica da DG: apenas dieta e exercício físico; exercício físico, dieta e antidiabéticos orais exercício físico, dieta, antidiabéticos orais e insulina exercício físico, dieta e insulina. - internamentos durante a gestação; - idade gestacional no termo da gestação; - forma de termo da gestação: aborto tardio (aborto ocorrido 12 semanas completas de gestação) parto pré-termo (parto antes de completadas as 37 semanas de gestação) parto de termo (parto após completadas as 37 semanas de gestação) trabalho de parto espontâneo vs trabalho de parto induzido - causa de parto pré-termo (em caso de parto pré-termo): Espontâneo: falha na supressão de contractilidade espontânea Ruptura prematura pré-termo de membranas latrogénico: por doença materna (ex. pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP) ou doença fetal (ex. restrição de crescimento fetal). – tipo de parto: eutócico, vaginal instrumentado (causa: distócia ou estado fetal não tranquilizador) cesariana (causa: distócia ou estado fetal não tranquilizador) - dias de internamento no puerpério; - complicações puerperais; - peso do recém-nascido (RN) (será considerado macrosomia fetal se o peso for superior a 4000g) - APGAR do RN; - necessidade de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (e número de dias de internamento); - Síndrome de dificuldade respiratória do RN; - Glicémia do RN; - Bilirrubinémia do RN se icterícia clínica;

Entidades a quem podem ser comunicados: Não há;

Formas de exercício do direito de acesso e retificação: Junto do médico assistente;

Interconexões de tratamentos: Não há;

Transferência de dados para países terceiros: Não há;

Prazo de conservação: o código do titular deve ser destruído no prazo de 5 anos após o fim do estudo.



Dos termos e condições fixados na Deliberação n.º 1704/2015 e na presente Autorização decorrem obrigações que o responsável deve cumprir. Deve, igualmente, dar conhecimento dessas condições a todos os intervenientes no circuito de informação.

Lisboa, 17 de maio de 2016

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Filipa', is written over a horizontal line.

Filipa Calvão (Presidente)

Decisão final sobre o projeto "Hemoglobina A1c, frutossamina e albumina glicosilada na diabetes gestacional: marcadores de controlo metabólico e desfechos materno-fetais"

A Comissão de Ética da NMS|FCM-UNL (CEFCM) decidiu, por unanimidade, aprovar o projeto de investigação intitulado "Hemoglobina A1c, frutossamina e albumina glicosilada na diabetes gestacional: marcadores de controlo metabólico e desfechos materno-fetais" (nº31/2015/CEFCM), submetido pela Dra. Neuza Mendes.

Lisboa, 04 de Janeiro de 2016

O Presidente da Comissão de Ética,



(Prof. Doutor Diogo Pais)

TO WHOM IT MAY CONCERN

The Ethics Research Committee NMS|FCM-UNL (CEFCM) has unanimously approved the Project entitled "Hemoglobina A1c, frutossamina e albumina glicosilada na diabetes gestacional: marcadores de controlo metabólico e desfechos materno-fetais" (nr.31/2015/CEFCM), submitted by Dr. Neuza Mendes.

Lisbon, January 04th, 2016

The Chairman of the Ethics Research Committee,



(Diogo Pais, MD, PhD)



APRECIACÃO DO ESTUDO CLÍNICO

Nome do Projecto: Hemoglobina A1c, frutoseamina e albumin. glicosilada. Diabetes Gestacional: tratamento da contida. metabólica e infeções materno-fetais

Refº 258/2015 Especialidade: Ginecologia e Obstetria Do CHLC [X]

Investigador: Dr. Neuza Mendra Externo []

Decisão do Conselho de Administração []

Director Clínico [X]

Aprovado [X]

Não Aprovado []

Pedidos elementos adicionais []

Obs.:

Parecer da Comissão de Ética

Favorável [X]

Não Favorável []

Pedidos elementos adicionais []

Recomendações:

Obs.:

Parecer do Centro de Investigação

Favorável []

Não Avaliado [X]

Não Favorável []

Pedidos elementos adicionais []

Recomendações:

Obs.:

Data 23/11/15

O Conselho de Administração

[Signature] Director Clínico EDUARDO GOMES DA SILVA Director Clínico



COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

Parecer

Data: 22.10.2015
Processo n.º 258/2015

Título: "Hemoglobina A1c, frutossamina e albumina glicosilada na Diabetes Gestacional: marcadores de controlo metabólico e desfechos materno-fetais"

Relator: Dr. Gonçalo Cordeiro Ferreira

Investigadora Principal: Dra. Neuza Mendes da Área da Ginecologia e Obstetria do CHLC – Maternidade Dr. Alfredo da Costa (MAC).

Descrição:

Este projecto insere-se no programa de doutoramento da investigadora principal e realiza-se em cooperação entre a MAC – recrutamento e seguimento da coorte a investigar – e o grupo Translational Pharmacology do CEDOC da Faculdade de Ciências Médicas da UNL.

Este estudo de coorte prospectiva englobará 100 grávidas referenciadas à Consulta de Diabetes Gestacional da MAC, diagnosticadas segundo a norma da DGS, com idades entre os 16 -40 anos e tem como objectivos:

- 1) Avaliar a associação entre a HgA1c, a Frutossamina e a Albumina Glicada como indicadores do controlo metabólico na DG e desfechos perinatais adversos
- 2) Comparar a Frutossamina e a Albumina Glicada com a HgA1c como preditores de desfechos adversos na diabetes gestacional.

A avaliação destes parâmetros laboratoriais será feita em duas alturas distintas: 24-28 semanas e 32-36 semanas de gestação, dentro dos momentos de avaliação analítica obrigatória durante a gravidez (normas da DGS).

A informação relativa à gravidez será colhida durante as consultas médicas, cuja periodicidade é ajustada pelo quadro clínico e de acordo com normas de seguimento estabelecidas para a Diabetes e Gravidez (2011) e os dados relativos à eventual morbilidade neonatal serão obtidos até à alta do recém-nascido.

O estudo está autorizado pela responsável do serviço de Medicina Materno Fetal da MAC, acompanha-se de um formulário informativo completo e acessível para que as grávidas recrutadas possam assinar o Consentimento de Participação devidamente esclarecidas dos seus direitos.

O estudo tem também relevância clínica e não leva a deslocações ou colheitas que excedam as previstas nos protocolos de seguimentos destas grávidas.

É garantida a anonimização dos dados, se bem que indo ser constituída uma base de dados clínica, aconselha-se a que seja pedida a autorização da CNPD.

Decisão: O estudo não levanta questões do ponto de vista ético e está de acordo com a Declaração de Helsínquia e posteriores actualizações pelo que entende esta Comissão de Ética emitir parecer favorável à sua autorização.

O Presidente da Comissão de Ética

(António Santos Castro, Dr)

Ex.ma Senhora
Neuza Mendes

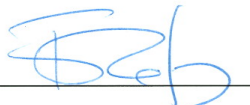
Ofício nº 054/2016
Lisboa, 25 de Janeiro 2016

Assunto: “ Estudo: Hemoglobina A1c, frutossamina e albumina glicada na diabetes gestacional: marcadores de controlo metabólico e desfechos materno-fetais”

Cumpre-me informar V.Exa. que, nesta data, a Comissão de Ética para a Saúde da APDP, emitiu **PARECER FAVORÁVEL** à realização do estudo supracitado.

Mais se informa que a CES procederá à ratificação deste parecer na sua próxima reunião.

Com os meus melhores cumprimentos,



Prof. Dr. João Filipe Raposo
Director Clínico

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco.

NEUZA MENDES
Junho de 2019