

ARTIGO ORIGINAL

ACTA MÉDICA PORTUGUESA 2004; 17: 167-172

CRESCIMENTO FETAL E CONTROLO GLICÉMICO EM GRÁVIDAS DIABÉTICAS TIPO 1

MARIA VÍTOR CAMPOS, L. RUAS, S. PAIVA, P. LEITÃO, C. LOBO, E. MARTA, E. SOBRAL, A CRAVO, M. CARVALHEIRO

Serviços de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, e de Obstetrícia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

Introdução: Vários estudos clínicos em grávidas diabéticas tipo 1 têm mostrado resultados discrepantes entre a ocorrência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) e as medidas do controlo glicémico nessas grávidas diabéticas. **Objectivo:** Investigar a frequência de GIG em grávidas diabéticas tipo 1 e analisar a influência de factores maternos e do controlo glicémico na incidência de GIG fetal. **Materiais e métodos:** Foi efectuado um estudo retrospectivo de dois grupos de grávidas diabéticas seguidos em consulta multidisciplinar de Endocrinologia / Obstetrícia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (n=18) (G1: grávidas com GIG (n=9) e G2: grávidas com recém-nascidos de peso adequado para a idade gestacional (n=9)). Foram avaliados os seguintes parâmetros: valor da HbA1c nos três trimestres, glicemia em jejum e glicemia uma hora após o pequeno almoço, IMC pré-concepção, idade materna, duração da diabetes mellitus, aumento de peso na gravidez, presença de complicações microvasculares (nefropatia e retinopatia diabéticas) e tipo de parto (eutócico vs distócico). Definimos GIG por um índice ponderal acima do percentil 90 corrigido para a idade gestacional. **Resultados:** Os recém nascidos GIG ocorreram em 50% das gravidezes. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em relação aos parâmetros: idade materna, duração da diabetes mellitus, IMC pré gravídico, aumento de peso durante a gravidez, presença de microangiopatia, níveis de HbA1c e tipo de parto. O nível de HbA1C médio foi de 6,5% em ambos os grupos. Os valores médios de glicemia em jejum foram em G1 de $95,7 \pm 31,7$ mg/dl e em G2 de $83,3 \pm 17,1$ mg/dl (sem diferença estatística) mas houve diferenças estatisticamente significativas em relação às glicemias pós-prandiais que foram em média para G1 de $160,3 \pm 60,2$ mg/dl e para G2 de $111,9 \pm 27,1$ mg/dl ($p=0,043$). **Conclusões:** A frequência de recém nascidos grandes para a idade gestacional permanece muito elevada (50%) em filhos de diabéticas tipo 1 apesar dum bom controlo glicémico. Os valores de glicemia pós-prandial parecem ser mais determinantes no crescimento fetal do que o valor de HbA1C ou a glicemia em jejum.

Palavras chave: Diabetes mellitus tipo 1, macrosomia fetal

SUMMARY

Fetal growth and glycemic control in type 1 diabetes pregnancy

Introduction: Conflicting results have been reported with respect to the relationship between direct or indirect measures of glycemic control in mothers with type 1 diabetes and macrosomia.. **Objective:** To evaluate the frequency of LGA babies in type 1 diabetic pregnancies and analyse the influence of some maternal characteristics and glucose

control in oversized babies. Material and methods: A retrospective study of 18 pregnant women with type 1 diabetes mellitus was performed. It was divided in two groups: group 1 (G1- n=9) – pregnant women with LGA babies and group 2 (G2- n=9) – pregnant women with AGA (Appropriate weight for gestational age) babies. We evaluate the follow parameters: HbA1c in the third trimester of pregnancy, fasting and 1 h postprandial capillary glucose levels, pregestational BMI, maternal age, duration of Diabetes mellitus, weight gain during pregnancy, microvascular diabetes complications (retinopathy and nephropathy), and type of delivery. We defined LGA birth weight over the 90 centile. Results: LGA babies occurred in 50% of gestations. We didn't find any statistical differences in maternal age, diabetes mellitus duration, pregestational BMI, weight gain during pregnancy, microvascular diabetes complications, HbA1c levels (medium value in the two groups 6,5%). The glucose fasting values were higher in G1: $95,7 \pm 31,7$ mg/dl, vs G2: $83,3 \pm 17,1$ mg/dl without, however, reaching statistically significant differences. There was statically differences in postprandial glucose values G1: $160,3 \pm 60,2$ mg/dl vs G2: $111,9 \pm 27,1$ mg/dl – $p= 0,043$. Conclusions: The frequency of LGA babies was elevated 50% in type 1 diabetic pregnancies, although normal HbA1c values. Thus we conclude that the 1 h postprandial glucose levels should be considered a strong predictor of fetal growth.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, macrosomia

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus tipo 1 é uma doença crónica que, durante a gravidez, pode resultar em complicações quer para a grávida quer para o feto. O prognóstico das gravidezes nas mulheres diabéticas tem vindo a melhorar consideravelmente nas últimas décadas, com uma diminuição do número de abortamentos espontâneos, de nados mortos e de malformações congénitas. Existe uma correlação clara entre o grau de controlo glicémico e a ocorrência de complicações gestacionais¹. A macrosomia fetal, uma causa importante de morbilidade e mortalidade perinatais, é uma complicação muito frequente na grávida diabética. É definida por um peso de nascimento superior a 4000 g, ou como recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG), isto é, apresentando um índice ponderal acima do percentil 90 corrigido para a idade gestacional^{2,3}.

É consensual o facto dos alvos glicémicos pretendidos nas grávidas diabéticas deverem mimetizar os encontrados nas grávidas não diabéticas. Paradoxalmente, no entanto, são poucos os trabalhos que se têm realizado no sentido de definir o que é realmente a normoglicemia na grávida diabética⁴. O conceito de controlo glicémico materno *normal* no sentido de prevenir a macrosomia fetal tem sido, por essa razão, amplamente debatido³.

A introdução da insulinoaterapia intensiva nos cuida-

dos obstétricos das grávidas diabéticas tipo 1 resultou numa redução notável da mortalidade e da morbilidade perinatais. No entanto, apesar duma melhoria do controlo glicémico antes e durante a gravidez, a incidência de macrosomia fetal permanece elevada nas grávidas diabéticas tipo 1⁴.

Resultados conflitantes têm vindo a ser publicados no que se refere à relação entre as medidas directas ou indirectas do controlo glicémico nas grávidas diabéticas e a ocorrência de macrosomia fetal². Os trabalhos mais recentes mostram que a macrosomia está mais fortemente associada com a glicemia materna avaliada uma hora após as refeições do que com os valores de glicemia em jejum ou com os níveis de HbA1c⁵. Louis Jovanovic afirma que talvez o conceito *macrosomia apesar de normoglicemia* seja na realidade *macrosomia porque a hiperglicemia não foi detectada* e alerta para a necessidade de reconsiderar os guidelines actuais preconizados pela American Diabetes Association (ADA)³.

O melhor método para monitorizar a euglicemia nestas mulheres e consequentemente minimizar a morbilidade dos seus recém-nascidos ainda não foi estabelecido⁶. A existência na actualidade de sistemas de monitorização contínua de glicemia poderá contribuir para uma melhor compreensão da situação glicémica real da

mulher grávida diabética tipo 1.

O objectivo do nosso trabalho foi investigar a frequência de GIG fetal em grávidas diabéticas tipo 1 e analisar a influência de factores maternos e do controlo glicémico na incidência de GIG fetal.

MATERIALE MÉTODOS

Este estudo retrospectivo envolveu dezoito grávidas diabéticas seguidas em consulta multidisciplinar de Endocrinologia e Obstetrícia dos Hospitais Universitários de Coimbra (HUC). Os dados clínicos e laboratoriais foram colhidos dos processos clínicos das grávidas em estudo.

As medidas antropométricas dos recém-nascidos incluíram o peso e o comprimento para o que foram utilizados uma balança calibrada e um estadiómetro respectivamente.

A idade gestacional do parto foi determinada com base na data do último período menstrual e foi confirmada pela ecografia do primeiro trimestre. O peso ao nascimento correlacionado com a idade gestacional, foi utilizado para definir os recém-nascidos apropriados para a idade gestacional (AIG) e os recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG), de acordo com as curvas Francesas standardizadas⁷. Com base nesta classificação as grávidas foram distribuídas por dois grupos: o grupo 1 correspondente às grávidas com GIG (n=9) e o grupo 2 que englobou as grávidas com AIG (n=9).

Os parâmetros maternos avaliados foram a idade, a duração da diabetes e a presença ou não de microangiopatia diabética mais especificamente de retinopatia ou de nefropatia diabética e o tipo de parto. Os dados antropométricos medidos da grávida incluíram o índice de massa corporal (IMC) pré-concepção e o aumento de peso durante a gravidez.

Todas as mulheres tiveram acesso à consulta de pré-concepção onde lhes era dada informação correcta acerca da necessidade de optimização do controlo glicémico. Os cuidados pré-concepção, os mesmos que foram exigidos durante a gravidez incluíram: o rastreio de microangiopatia, um regime alimentar correcto e adaptado, a realização do autocontrolo glicémico em jejum, antes e uma hora após as refeições principais e ao deitar e o seu registo num caderno apropriado de forma adaptar as doses de insulino-terapia. Todas as mulheres estavam medicadas com insulino-terapia intensiva com quatro administrações subcutâneas diárias de insulina (três de acção curta antes das principais refeições e uma de acção intermédia ao deitar). A retinopatia diabética foi definida pela presença de retinopatia pré-proliferativa ou proliferativa na fundoscopia

e/ou na retinoangiografia fluoresceínica. A nefropatia diabética foi definida com base na presença de microalbuminúria das 24 horas. Todas as grávidas foram observadas em consulta com uma periodicidade semanal. Os níveis de HbA1c foram determinadas todos os três trimestres de gravidez através do aparelho DCA 2000 sendo o valor de $4,9 \pm 0,6$ % considerado normal.

Foram utilizados dois testes distintos para comparar os dois grupos de grávidas, uma vez que havia dois tipos de variáveis: contínuas (glicemia capilar, HbA1c, IMC, aumento de peso), para as quais foi utilizado o teste de Mann-Whitney e nominais (tipo de parto, presença de microangiopatia). Foi considerado um resultado estatisticamente significativo quando se obteve um $p < 0,05$.

RESULTADOS

Quando analisados os 18 recém-nascidos, metade eram grandes para a idade gestacional (GIG), ou seja os recém-nascidos GIG ocorreram em 50% das gravidezes. Os dois grupos G1 e G2 obtidos foram comparados entre si em relação aos parâmetros maternos.

Começando por analisar as variáveis nominais (quadros I, II, III), não existe diferença estatisticamente significativa nos valores de HbA1c (em qualquer das medições efectuadas – 1º, 2º e 3º trimestres de gravidez), nem no IMC, nem no aumento de peso (- peso) para as grávidas do grupo 1 quando comparadas com as do grupo 2. Verifica-se mesmo que os valores de HbA1c se foram aproximando nos dois grupos com o decorrer do tempo, uma vez que os valores de p vão aumentando do primeiro para o terceiro trimestre (1º T: $p = 0,56$; 2º T: $p = 0,71$; 3º T: $p = 1,00$) (quadro I e II). Em relação aos valores de glicemia em jejum, não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Quando analisados os valores de glicemia 1 hora após o pequeno almoço, os valores encontrados foram estatisticamente superiores no grupo 1, isto é, nas grávidas que tiveram GIG fetal, comparativamente ao grupo 2 ($p = 0,043$) (quadro III).

Apesar de terem ocorrido muitos mais partos distócicos (61,11%) do que eutócicos (38,89%) (quadro IV), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,63$). Analisando os valores do qui-quadrado, verifica-se que o número de nascimento de parto eutócico GIG – 4 - foi idêntico ao número de nascimentos de parto eutócico AIG – 6 – ($p = 0,75$). Situação semelhante foi detectada com os partos distócicos ($p = 0,72$).

Analisando as complicações microvasculares, verificou-se que no grupo com retinopatia, o número de GIG foi exactamente igual ao número de AIG, assim como para o grupo sem retinopatia (quadro V). Assim, o teste de Fisher

Quadro I - Descrição dos valores de HbA1c, do IMC e do peso das grávidas de ambos os grupos.

		N	Média
GIG	HbA1C1T	9	7,04
	HbA1C2T	9	6,17
	HbA1C3T	8	6,39
	IMC	7	24,86
	↑ PESO	7	13,79
AIG	HbA1C1T	6	6,68
	HbA1C2T	7	6,19
	HbA1C3T	9	6,59
	IMC	7	23,54
	↑ PESO	7	12,36

Quadro II - Tratamento estatístico dos valores referentes ao quadro 1.

	P	N	
		GIG	AIG
HBA1C1T	,56	9	6
HBA1C2T	,71	9	7
HBA1C3T	1,00	8	9
IMC	,34	7	7
↑ peso	,52	7	7

Quadro III - Descrição dos valores de glicemia capilar em jejum e após o pequeno almoço das grávidas de ambos os grupos.

	N		Média		desvio padrão		P
	GIG	AIG	GIG	AIG	GIG	AIG	
Jejum	9	9	95,7	83,3	31,7	17,1	0,317
1 h após o pequeno almoço	9	9	160,3	111,9	60,2	27,1	0,043

Quadro IV - Descrição do número de partos eutócicos e distócicos de ambos os grupos.

	TIPO DE PARTO		Total
	Eutócico	Distócico	
GIG	4	5	9
AIG	3	6	9
Total	7	11	18
Total percentagem	38,89%	61,11%	100%

Quadro V - Descrição do número de grávidas com e sem retinopatia de ambos os grupos.

	Retinopatia		Total
	Com	Sem	
GIG	2	6	8
AIG	2	6	8
Total	4	12	16
Total percentagem	25%	75%	100%

tem o valor de $p = 1$, ou seja, não foi encontrada nenhuma relação entre a presença de retinopatia e o grupo a que pertenciam as grávidas. Também a presença de nefropatia

não teve qualquer relação com o grupo a que pertenciam as grávidas ($p = 1$) (quadro VI).

Quadro VI - Descrição do número de grávidas com e sem nefropatia de ambos os grupos.

	Nefropatia		Total
	Com	Sem	
GIG	2	6	8
AIG	3	5	8
Total	5	11	16
Total percentagem	31,25%	68,75%	100%

Em relação a todos os parâmetros avaliados e comparados, apenas em relação ao valor de glicemia capilar 1 hora após o pequeno almoço foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

DISCUSSÃO

Neste estudo retrospectivo que envolveu 18 grávidas diabéticas tipo 1, embora a amostra tenha sido pequena, podemos concluir que a frequência de GIG fetal foi elevada tendo-se encontrado um valor de 50%. A persistência de taxas elevadas de macrosomia em grávidas diabéticas tipo 1 não é inesperada desde que sabemos que a hiperglicemia materna induz hiperinsulinismo fetal e consequentemente aumento do crescimento fetal. Além disso, a hiperglicemia materna, mesmo quando mínima, está associada a um aumento da incidência de macrosomia fetal mesmo em grávidas não diabéticas e na diabetes gestacional².

A macrosomia fetal ocorre numa proporção estatisticamente significativa em recém-nascidos de mulheres diabéticas tipo 1, apesar dum bom controlo glicémico, evidenciado por valores normais de HbA1c. Têm vindo a ser descritas taxas de recém-nascidos grandes para a idade gestacional de 20 a 40 % nessas mulheres⁸. Um valor percentual ainda mais elevado foi encontrado no nosso trabalho, apesar dos níveis de HbA1c se encontrarem dentro dos parâmetros normais. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação a esse parâmetro metabólico. Os mesmos resultados têm sido encontrados noutros estudos² o que parece indicar que a HbA1c não é um marcador metabólico adequado na monitorização da euglicemia nestas mulheres.

Também não foram encontradas diferenças estatísticas em relação a outros parâmetros analisados que poderiam eventualmente afectar o peso de nascimento desses recém-nascidos tais com o IMC e o aumento de peso na gravidez.

Tal como constatámos, também não houve diferenças em relação ao tipo de parto ou à presença ou não de com-

plicações microvasculares da diabetes.

São vários os autores que admitem que apesar dos níveis de HbA1c poderem estar normais, estes não reflectem excursões hiperglicémicas transitórias que têm vindo a ser relacionadas com a macrosomia². Tal facto também se verificou no nosso estudo. Quando analisámos os níveis de glicemia capilar em jejum em ambos os grupos, não encontramos diferenças estatisticamente significativas. O mesmo não aconteceu quando comparámos os valores de glicemia capilar uma hora após o pequeno almoço tendo sido encontrado um valor médio estatisticamente superior no grupo das grávidas que tiveram GIG fetal. O valor das glicemias capilares uma hora após o pequeno almoço correlacionou-se positiva e significativamente com o peso dos recém-nascidos grandes para a idade gestacional. Os nossos resultados estão de acordo com a teoria hiperglicémica hiperinsulinémica de Pedersen segundo a qual a hiperglicemia materna causa hiperglicemia fetal e concomitantemente hiperplasia das células B pancreáticas fetais. Consequentemente há hiperinsulinemia fetal, hiperplasia dos adipócitos do feto e macrosomia fetal. De acordo com estes resultados está o trabalho de Parretti et al. realizado em grávidas não diabéticas que demonstrou que os valores de glicemia uma hora após as refeições correlacionaram-se positivamente com o crescimento fetal abdominal obtido através da utilização de parâmetros ecográficos fetais³. Estes achados são também concordantes com um estudo implementado em grávidas diabéticas, o estudo *Diabetes Early Pregnancy Trial (DIEP)* de Jovanovic et al. segundo o qual os valores de glicemia materna uma hora após as refeições no terceiro trimestre de gestação são considerados um forte determinante da macrosomia fetal⁵.

Face a estes resultados existem neste momento dois problemas importantes que merecem algumas considerações. O primeiro refere-se ao valor de glicemia materna que deve ser considerado com *normal* com o intuito de prevenir o desenvolvimento da macrosomia fetal nas grávidas diabéticas. Um segundo problema consiste na utilização do melhor método para detectar hiperglicemias transitórias que podem estar na origem da macrosomia fetal.

As *guidelines* de tratamento das grávidas diabéticas actualmente preconizadas pela ADA sugerem que os níveis de glicemia materna podem ser de 140 mg/dl uma hora após o pequeno almoço e de 120 mg/dl duas horas após o pequeno almoço, requerendo alteração terapêutica apenas quando a glicose materna acima dos níveis considerados^{9,10}. O estudo de Parretti sugeriu que os níveis maternos *normais* de glicemia deveriam ser inferiores aos valores de glicemia das mulheres não grávidas e que os valo-

res de glicemia nunca deveriam ultrapassar o valor de 105 mg/dl mesmo uma hora após as refeições⁴. São necessários mais trabalhos no sentido de demonstrar, com segurança, que os níveis maternos normais são realmente mais baixos, salvaguardando as potenciais hipoglicemias maternas, e que os valores mais elevados aumentam o risco de crescimento fetal⁵. Na opinião de Jovanovic, com a manutenção dos valores alvo de glicemia propostos pela ADA⁹ para a optimização do tratamento da grávida diabética podemos estar a contribuir para um aumento sustentado da prevalência de macrosomia nos recém-nascidos dessas mães diabéticas, apesar do *bom controlo glicémico* actualmente considerado. Por essa razão está na altura de reconsiderar os *guidelines* actuais da ADA^{5,9} e consequentemente os adoptados pelo Consenso Português¹⁰.

Segundo Jovanovic, existe ainda uma outra razão para diminuir o limiar de glicemia materna uma hora após as refeições para um valor de 105 mg/dl e considerar a glicemia materna pós-prandial o maior determinante do crescimento fetal¹¹. Jovanovic não concorda com as outras duas hipóteses sugeridas por Fraser para explicar o fenómeno da macrosomia fetal. Uma hipótese atribui a responsabilidade à glicemia do jejum justificando que, durante o jejum nocturno, variações mínimas na glicemia materna podem ter um efeito desproporcional na insulinização e no crescimento do feto. Uma outra hipótese refere-se a um conjunto de reacções idiossincráticas que podem ocorrer a nível da cinética transplacentar da glicose com diferentes graus de transferência de glicose para o feto¹². Segundo Jovanovic, que se apoiou em estudos que demonstram que o limiar renal para a glicose do recém-nascido é de 110 mg/dl¹³, quando a glicemia materna ultrapassa esse valor o aporte de glicemia endovenoso para o feto causa glicosúria, poliúria e consequentemente polihidrâmnios. Há deglutição pelo feto da glicose em excesso no líquido amniótico e o estímulo intestinal para a produção de insulina pelo feto pode ser mais potente do que a hiperglicemia transitória intravenosa. As vias oral e intravenosa produzem uma superalimentação e um superestímulo que operam em conjunto para o hiperinsulinismo fetal¹¹.

Por último, em relação ao método mais adequado para a monitorização da glicemia, existe apenas um estudo com a utilização dos aparelhos de monitorização contínua da glicemia nas grávidas diabéticas. Esse trabalho, que envolveu 10 mulheres grávidas diabéticas, permitiu detectar elevações pós-prandiais de glicemia materna não detectadas pelos aparelhos actualmente utilizados de autocontrolo glicémico¹³. Com a utilização desses aparelhos, os únicos actualmente disponíveis para uso generalizado, talvez *macrosomia apesar de normoglicemia* seja

na realidade *macrosomia apesar de hiperglicemia não detectada*³.

Como conclusão do nosso trabalho, e em oposição à HbA1c que não pôde considerar-se um marcador metabólico adequado da ocorrência de GIG fetal, reafirmamos a importância da autovigilância capilar intensiva, sobretudo pós-prandial (uma hora após o pequeno almoço), como um parâmetro metabólico mais específico da relação hiperglicemia / macrosomia. Esta abordagem deve ser incentivada em todas as grávidas diabéticas tipo 1 até que estejam disponíveis os métodos mais actuais e fidedignos de monitorização ambulatória contínua da glicemia.

Eventualmente a análise conjunta com outras monitorizações, nomeadamente os parâmetros fetais obtidos através da ultrassonografia fetal, podem ser o caminho do futuro na prevenção da macrosomia fetal.

BIBLIOGRAFIA

1. NORDSTROM L, SPETZ E, WALLSTROM K, WALINDER O: Metabolic control and pregnancy outcome among women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 284-289
2. LEPERCQ J, TAUPIN P et al: Heterogeneity of fetal growth in type 1 diabetic pregnancy. *Diab Metab* 2001; 27: 339-344
3. JOVANOVIC L: What is so bad about a big baby?. *Dab Care* 2001; 24: 1317-1318
4. PARRETTI E, MECACCI F, PAPINI M et al: Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with soniografic parameters of fetal growth: *Diab Care* 2001; 24: 1319-1323
5. JOVANOVIC-PETERSON L PC, REED GF, METZGER BE, MILLS JL, KNOPP RH, AARONS JH: 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. Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (pt 1): 103-111
6. DE VECIANA M, MAJOR CA, MORGAN MA et al: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*: 1995; 333 (19): 1237-41
7. MAMELLE N, MUNOZ, F, MARTIN JL et al: Fetal Growth from the AUDIPOG study II. Application for the diagnosis of intrauterine growth retardation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996; 25: 71-77
8. FRASER R: Diabetic control in pregnancy and intrauterine growth of fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:3-5
9. Comissão para o Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus, ADA, 1997.
10. Consenso sobre Diabetes e Gravidez, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM), 1999.
11. JOVANOVIC L: Response to Fraser (Letter). *Diab Care* 2002; 25: 1104-1005
12. FRASER R: Third trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with soniografic parameters of fetal growth: a response to Parreti et al. and Jovanovic (Letter): *Diab Care* 2002; 25: 1104
13. JOVANOVIC L: The role of continuous glucose monitoring in gestacional diabetes. *Diab Ther* 2 2000; (suppl. 1): 67-71