

Diabetes Gestacional: Evolução dos Critérios de Diagnóstico e Terapêutica

Gestational Diabetes: Evolution of Diagnostic and Therapeutic Criteria

B. Araújo¹, S. Paiva¹, I. Paiva¹

1 – Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Resumo

A diabetes gestacional (DG) é uma das complicações médicas mais frequentes da gravidez, tendo a sua prevalência vindo a aumentar nos últimos anos. Desde a primeira descrição histórica que se debate qual a metodologia mais indicada para o seu diagnóstico. Os efeitos da exposição fetal à hiperglicemia materna foram descritos após a descoberta da insulina. Nas décadas seguintes, tornou-se evidente a associação entre “hiperglicemia materna ligeira” e um risco acrescido de complicações obstétricas e neonatais. A evolução progressiva na metodologia de abordagem e tratamento da DG possibilitou a melhoria dos desfechos obstétricos e neonatais associados. Contudo, após anos de investigação científica, ainda não existe uma abordagem única consensual de como diagnosticar e tratar a DG. Com este artigo pretendemos reunir evidência sobre a evolução histórica da DG, desde a era pré-insulina até aos dias de hoje, abordando os diferentes critérios de diagnóstico utilizados, as controvérsias na gestão terapêutica e a evidência mais atual.

Palavras-chave: diabetes gestacional; história; critérios de diagnóstico; terapêutica

Abstract

Gestational diabetes *mellitus* (GDM) is one of the most common medical complications of pregnancy, with rising prevalence over the last years. The debate on the best way to screen for GDM has been going on for decades, since its first historical description. The effects of fetal exposure to maternal hyperglycemia were described soon after insulin discovery. In the following decades, studies have linked prediabetes to increased risks of obstetrical and neonatal complications. GDM diagnosis and treatment has improved over time, leading to a progressive reduction of adverse perinatal outcomes. However, after years of research, there is still no consensus on the best way to screen and treat GDM. In this article, we reviewed the available evidence regarding the history of GDM, its different diagnostic and therapeutic approaches, and the most recent findings.

Keywords: gestational diabetes; history; diagnostic criteria; therapy

> INTRODUÇÃO

A diabetes gestacional (DG) é definida por uma anomalia da tolerância aos hidratos de carbono diagnosticada ou detetada pela primeira vez durante a gravidez, resultando em graus variáveis de hiperglicemia materna. Foi ainda na primeira metade do século XX que se percebeu a associação desta entidade a um mau desfecho obstétrico e neonatal, que poderia ser prevenido através de

estratégias terapêuticas eficazes. O desenvolvimento de normas orientadoras universais para grávidas com DG tem sido um desafio desde sempre. Vários critérios de diagnóstico foram sugeridos ao longo das últimas décadas, mas nunca existiu consenso, levando alguns países a adotar as suas próprias orientações. Este artigo pretende fazer uma contextualização histórica da DG, abordando a evolução dos critérios de diagnóstico e terapêuticos, bem como as controvérsias vigentes.

> DIABETES E GRAVIDEZ: DEFINIÇÕES ATUAIS

Em 2013 a Organização Mundial de Saúde (OMS) atualizou a sua classificação de Diabetes na Gravidez, que permanece inalterada na última versão de 2019. ⁽¹⁾ Esta classificação passou a considerar a “Hiperglicemia detetada pela primeira vez na gravidez” em dois subtipos: “Diabetes na Gravidez”, quando se considera os mesmos

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Bárbara Filipa Araújo
Rua António Gonçalves nº 51, 3B
3040-375 Coimbra
Portugal
Móvel/Mobile: 913 955 023
E-mail: barbara Filipa@gmail.com

valores de corte de glicemia que se utilizam para a população geral não-grávida; “Diabetes Gestacional”, caracterizada por apresentar valores de glicemia intermédios entre os que se consideram normais na gravidez e os valores diagnósticos de diabetes na população geral.

> EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA DIABETES NA GRAVIDEZ: A ERA PRÉ-INSULINA

O primeiro autor a descrever um caso de diabetes na gravidez foi Bennewitz, em 1824. Este médico alemão relatou o caso clínico de uma mulher que durante três gravidezes sucessivas apresentou um quadro de poli-dipsia e glicosúria, tendo um dos recém-nascidos 5,5 kg de peso. ⁽²⁾

Mais tarde, em 1882, Duncan, um médico londrino, reportou os resultados de uma série de 16 mulheres com diabetes na gravidez e descreveu uma taxa de mortalidade materna e perinatal que excedia os 50%. ⁽³⁾ Concluiu no seu relatório que “a diabetes pode desenvolver-se na gravidez, pode ocorrer apenas na gravidez e estar ausente fora da mesma”. Estabelecia também a noção de que a diabetes podia “terminar com a gravidez”, mas recorrer uns anos mais tarde.

Em 1909 houve outra série de 66 casos reportada por Williams, um médico obstetra, dos quais 55 mulheres tinham diabetes prévia e 9 tinham “desenvolvido diabetes na gravidez”. ⁽⁴⁾ O diagnóstico tinha sido feito com base na presença de glicosúria. Um terço das mulheres morreram no parto e outro terço dentro de 2 anos após o parto, sendo que a mortalidade perinatal chegava aos 50%. O foco do seu manuscrito foi perceber se existiria um valor de glicosúria a partir do qual se deveria fazer o diagnóstico de diabetes na gravidez, pois possivelmente valores ligeiros de glicosúria podiam ser fisiológicos. Até 1921, ano da descoberta da insulina, as mulheres diabéticas eram consideradas inférteis. Foram raros os casos de gravidezes reportadas em mulheres com diabetes até esta data, e a maioria com desfecho fatal. A insulina começou a ser utilizada na gravidez em 1923, tendo a taxa de gravidezes aumentado consideravelmente, sobretudo nas mulheres com diagnóstico recente e curta duração da doença.

> EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA DIABETES NA GRAVIDEZ: APÓS A DESCOBERTA DA INSULINA

Na década seguinte à descoberta da insulina, vários autores começaram a autopsiar os fetos de mães com diabetes, e reportaram a presença de anomalias pancreáticas, como a hipertrofia dos ilhéus. Sugeriram que estas

alterações eram uma consequência da transferência de glicose materna para o feto, e que provavelmente resultaria em hipoglicemia neonatal. ⁽⁵⁾

Foi nesta altura que se descreveu pela primeira vez a realização de uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO), reportada por Lambie em 1926. ⁽⁶⁾ Este médico escocês fez uma descrição do que seria a diabetes gestacional: “este tipo de diabetes aparece pela primeira vez na gravidez, e habitualmente manifesta-se no 5º ou 6º mês de gestação (...) pode ser diagnosticada através de uma prova de sobrecarga oral com 50g de glicose, que serve para calcular o balanço cetogénico/anticetogénico”.

A partir de 1930 foram publicados resultados da utilização de insulina na gravidez, concluindo-se que o maior impacto era na sobrevivência materna, mas a taxa de mortalidade fetal e neonatal pouco tinha melhorado. ⁽⁷⁾ Miller, em 1945, reportou pela primeira vez as complicações obstétricas decorrentes de um estado “pré-diabético” na gravidez, com especial foco no risco de macrosomia fetal. ⁽⁸⁾ Em 1949, Priscila White, uma médica americana, propôs a primeira classificação da diabetes na gravidez, que veio a ser conhecida como “Classificação de White”. ⁽⁹⁾ Esta classificação passou a diferenciar claramente os termos “diabetes gestacional” e “diabetes prévia”, mantendo-se uma referência para várias sociedades científicas até ao final do século XX (Quadro I). Na década de 1950 o termo “diabetes gestacional” passou a ser amplamente reconhecido, e vários autores começaram a descrever as complicações obstétricas resultantes da mesma, assim como os fatores de risco associados. ^(10, 11)

> EVOLUÇÃO DOS CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

A partir de 1960, a maioria dos autores ainda definia a diabetes na gravidez com base na história clínica e na presença de glicosúria, apesar deste valor ser incerto. Vários autores propuseram outras formas de diagnóstico, nomeadamente PTGO com diferentes sobrecargas de glicose e diferentes valores de corte, mas havia ainda grande discórdia na sua utilização. ^(12, 13)

Em 1964, O’Sullivan, um médico irlandês, realizou uma PTGO com 100g de glicose, numa amostra de 752 grávidas, na segunda metade da gravidez. Com a ajuda da estatística Claire Mahan, avaliaram a distribuição normal dos valores da prova nesta população. Definiram quais os valores que correspondiam a +2 desvios padrão acima da média, e a partir daí propuseram limites de diagnóstico. Se pelo menos 2 valores estivessem acima destes limites, classificava-se como DG. Estes foram

Quadro I - Classificação de White, modificada (1986).

Tipo	Idade início (anos)	Duração (anos)	Critério (complicações)
<i>Diabetes que se diagnostica durante a gravidez</i>			
A1	Qualquer	Qualquer	Diabetes gestacional, tratada com medidas dietéticas
A2	Qualquer	Qualquer	Diabetes gestacional, tratada com insulina
<i>Diabetes que se diagnostica antes da gravidez</i>			
B	> 20	< 10 anos	Nenhuma
C	10 a 19	10 a 19	Nenhuma
D	< 10	> 20	Retinopatia benigna
F	Qualquer	Qualquer	Nefropatia
R	Qualquer	Qualquer	Retinopatia proliferativa
H	Qualquer	Qualquer	Doença coronária

os primeiros critérios de DG definidos a partir da análise estatística de uma amostra populacional, e mudaram para sempre o paradigma do diagnóstico. Não obstante, foram formulados originalmente com o objetivo de prever o risco de diabetes futura, e não o risco de complicações obstétricas ou fetais.⁽¹⁴⁾

A partir da década de 70 começaram a surgir mais estudos sobre os resultados materno-fetais e a importância do controlo glicémico na gravidez, alterando-se o foco da investigação: a importância de diagnosticar DG passou a não ser apenas para prever o risco posterior de diabetes, mas também para prevenir complicações maternas e fetais.

Em 1979, o *National Diabetes Data Group* (NDDG) converteu os valores dos critérios de O'Sullivan e Mahan, para doseamento em plasma em vez de sangue total (dadas as mudanças nas técnicas laboratoriais), passando a considerar-se "valores limite" 14% acima dos valores obtidos em sangue total.⁽¹⁵⁾ Nesta altura gerou-se muita controvérsia, com utilização de critérios diferentes para o diagnóstico de DG por cada país e entidade científica. Foi por este motivo que se organizou o *Primeiro Workshop Internacional de Diabetes Gestacional* em Outubro de 1979,⁽¹⁶⁾ em que foram estabelecidas linhas de orientação: definiu-se a DG como uma intolerância aos hidratos de carbono reconhecida pela primeira vez na gravidez; defendeu-se a utilização generalizada dos critérios de O'Sullivan, adaptados para a glicemia plasmática; a necessidade de vigilância materna e fetal, e do aconselhamento nutricional; e foram definidos os critérios para intensificação terapêutica com insulina.

Decorreram desde então mais quatro *Workshops Internacionais*.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ No *Segundo Workshop Internacional* defendeu-se a utilização de uma abordagem *two-step* (duas fases), com realização de uma prova de rastreio a todas as grávidas, que consistia numa sobrecarga de 50g de glicose – considerada positiva se a glicemia plasmática fosse ≥ 140 mg/dL. Apenas as mulheres com prova de rastreio positiva teriam indicação para realizar a prova de diagnóstico com 100g de glicose segundo os critérios de O'Sullivan e Mahan. Neste *Workshop* também se abordou a importância do exercício físico e recomendou-se a realização de uma PTGO de reclassificação após o parto, agora com 75g de glicose.

Em 1982, Carpenter e Coustan utilizaram pela primeira vez o método enzimático para medição da glicose plasmática, e consequentemente adaptaram os critérios previamente definidos por O'Sullivan, considerando valores limite de diagnóstico ligeiramente inferiores.⁽²¹⁾ Entre o final do século XX e o início do século XXI, duas das principais entidades científicas internacionais divergiram nas recomendações para o diagnóstico de DG. A OMS (1999) defendeu que todas as mulheres grávidas deveriam realizar uma PTGO com 75g de glicose, semelhante à utilizada na população geral, com valores determinados em jejum e às 2 horas – método *one-step*.⁽²²⁾ Por outro lado, a *American Diabetes Association* (ADA) defendeu a utilização da abordagem *two-step*, com uma prova de rastreio (PTGO 50g) e prova diagnóstica segundo os critérios de Carpenter e Coustan⁽²³⁾ (Quadro II). Em 2008 foi publicado o estudo HAPO, "*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*". O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre diferentes graus de

hiperglicemia materna e os resultados materno-fetais. Foi um estudo prospetivo, cego e randomizado, que incluiu cerca de 25.000 mulheres, que representavam um grupo heterogêneo e multicultural, provenientes de 9 países e 15 centros. A todas foi realizada uma PTGO com 75g de glicose entre as 24 e as 32 semanas de gravidez. Os *outcomes* primários definidos foram: macrossomia fetal, parto por cesariana, hipoglicemia neonatal e peptídeo-C do cordão >p90 (como marcador de hiperinsulinismo fetal). Os autores deste estudo demonstraram uma relação linear contínua entre os valores de glicemia materna e todos os *outcomes* primários, independentemente de outros fatores. ⁽²⁴⁾ Colocava-se assim a questão: como se poderiam traduzir os resultados deste estudo para a prática clínica?

Em 2010, a *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), publicou as suas recomendações para o diagnóstico de DG, com base no estudo HAPO. ⁽²⁵⁾ Definiram arbitrariamente os valores de gli-

cemia materna associados a um *odds ratio* (OR) de 1,75 de macrossomia e hiperinsulinismo fetal – 92/180/153. Com base nestes pontos de coorte, projetava-se uma prevalência de DG de 16,1% (Quadro III).

Nos anos subsequentes à publicação da IADPSG, as diferentes sociedades científicas nacionais e internacionais ofereceram alguma resistência à implementação dos seus critérios. Vários autores criticaram estas recomendações, fundamentando-se em argumentos socioeconómicos, dado ser previsível um aumento da prevalência de DG, o que levaria à necessidade de mais recursos humanos para o seu seguimento. Outros autores refutaram estas recomendações, defendendo que o ponto de corte escolhido seria arbitrário (não havia sustentação lógica para a escolha de um OR ao invés de outro). Portugal foi um dos países que adotou as recomendações da IADPSG, publicando-as no Relatório de Consenso de Diabetes e Gravidez em 2011, apoiado por várias sociedades científicas nacionais (Sociedade Por-

Quadro II - Principais critérios de diagnóstico utilizados na Diabetes Gestacional.

	Teste de diagnóstico	Valor de glicose plasmática ^a (mg/dL)				Critério de diagnóstico
		Jejum	1h	2h	3h	
O'Sullivan e Mahan (1964)	PTGO 100g	90	165	145	125	2 ou mais valores alterados
NDDG (1979)	PTGO 100g	105	190	165	145	2 ou mais valores alterados
Carpenter e Coustan (1982)	PTGO 100g	95	180	155	140	2 ou mais valores alterados
OMS (1999)	PTGO 75g	126	-	140	-	1 ou mais valores alterados
ADA (2004)	PTGO 100g	95	180	155	-	2 ou mais valores alterados
IADPSG (2010)	PTGO 75g	92	180	153	-	1 ou mais valores alterados

^aExceto nos Critérios de O'Sullivan e Mahan, em que se utilizava sangue total.

Legenda: PTGO, Prova tolerância à glicose oral; NDDG, *National Diabetes Data Group*; OMS, Organização Mundial de Saúde; ADA, *American Diabetes Association*; IADPSG, *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*.

Quadro III - Glicose plasmática para valores de OR definidos pelo estudo HAPO (associados aos *outcomes* de macrossomia e hiperinsulinismo fetal).

Tempo de colheita	Odds Ratio (OR)		
	1,5	1,75	2,0
Glicose plasmática (mg/dL)			
0h	90	92	95
1h	167	180	191
2h	142	153	162
Prevalência estimada de diabetes gestacional (%)			
	25	16,1	8,8

tuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Sociedade Portuguesa de Diabetologia; Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal; Sociedade Portuguesa de Pediatria).

O estudo HAPO, que serviu de base às recomendações da IADPSG, foi o estudo mais importante na área da DG, levando à definição dos critérios que são utilizados até aos dias de hoje. ^(26, 27)

> EVOLUÇÃO DA TERAPÊUTICA NA DIABETES GESTACIONAL

Desde muito cedo se estabeleceu que a terapêutica médica nutricional era o pilar do tratamento da DG. No Pri-

meiro *Workshop Internacional de Diabetes Gestacional* foi recomendada a implementação de um plano nutricional associado a um plano de exercício físico regular. A restrição de hidratos de carbono (HC) na DG começou já a ser utilizada antes da insulina, quando se verificou que uma restrição severa de HC (8-10% do aporte calórico total) prolongava a vida das mulheres com diabetes tipo 1 e reduzia a mortalidade neonatal. Hoje em dia, as recomendações internacionais defendem que os HC devem representar 35-50% do aporte calórico total, preferindo-se os de baixo índice glicémico. Existe ainda pouca evidência acerca do aporte calórico total e do ganho ponderal adequados na DG. O *Institute of Medicine* (IOM) não recomenda perda ponderal durante a gravidez, mas alguns estudos posteriores demonstraram que esta pode ser segura em mulheres obesas, desde que garantido um adequado crescimento fetal. (28, 29) A insulina foi a primeira terapêutica farmacológica utilizada na DG, e tem sido tradicionalmente reconhecida como a primeira linha (após falência das medidas de estilo de vida). Vários estudos vieram demonstrar a segurança de utilização de análogos da insulina durante a gravidez. (30, 31)

A partir do século XX começaram a ser publicados estudos de meta-análise que mostraram a não inferioridade e a segurança de antidiabéticos orais como a glibenclamida e a metformina, em comparação com a insulina. (32, 33) Apesar de se ter provado que ambos os fármacos atravessam a placenta (glibenclamida com passagem mínima), não houve uma associação a malformações congénitas. Por este motivo se generalizou o uso dos antidiabéticos orais na DG, sobretudo a metformina (especialmente em países com limitação do acesso à insulina).

Controvérsias Acerca da Utilização de Metformina na Gravidez

A passagem transplacentar da metformina levou ao estudo sobre os possíveis efeitos da exposição intrauterina a este fármaco. Em 2018 foram publicadas duas meta-análises sobre os efeitos a longo prazo na descendência de mulheres tratadas com metformina durante a gravidez, levantando algumas questões quanto à sua segurança. (34, 35) Cada um destes estudos incluiu cerca de 800 crianças, seguidos até aos 9-13 anos de idade. Concluíram que as crianças com exposição pré-natal à metformina tinham um peso superior, comparativamente ao grupo controlo (sem diferenças para o índice de massa corporal).

Muito recentemente foram publicados dois estudos finlandeses que nos voltam a trazer alguma segurança

quanto aos efeitos a longo prazo de utilização de metformina na gravidez. Um deles correspondeu ao *follow-up* de dois ensaios clínicos randomizados, e seguiu 172 crianças até aos 9 anos de idade. Os autores não encontraram qualquer diferença na antropometria destas crianças, e ainda avaliaram o perfil lipídico, que foi mais favorável (valores menores de LDL e superiores de HDL) no grupo da metformina. (36) O segundo foi um estudo de coorte de quase 4000 crianças com exposição intrauterina à metformina, que nasceram entre 2004 e 2016. Foram avaliados vários *outcomes* primários, entre os quais a obesidade infantil, diabetes *mellitus* e hipertensão arterial, e não se encontrou associação entre exposição a metformina e nenhum destes *outcomes*. (37)

Os últimos dados publicados têm vindo a reforçar a segurança da metformina na DG, mas ainda assim serão necessários mais estudos a longo prazo, que nos esclareçam os efeitos da exposição intrauterina a este fármaco.

> E DEPOIS DO ESTUDO HAPO: QUAL A EVIDÊNCIA MAIS RECENTE?

Decorridos 14 anos após a realização do estudo HAPO, permanecem ainda dúvidas em relação aos métodos de diagnóstico recomendados atualmente. Há ainda alguns autores e sociedades científicas que defendem a utilização do método *two-step*, com uma prova de rastreio seguida de PTGO diagnóstica. Uma meta-análise publicada no final de 2021 reuniu estudos que comparavam os resultados perinatais de acordo com os métodos de diagnóstico *one vs. two-step*. Incluiu um total de 108.609 grávidas, e concluíram que existe uma menor prevalência de macrossomia fetal quando utilizadas as recomendações da IADPSG. (38) Estes dados poderiam traduzir uma maior sensibilidade dos testes recomendados atualmente, possibilitando um tratamento eficaz e prevenindo as complicações perinatais.

Em 2019 foram publicados dois estudos de *follow-up* do estudo HAPO, (39, 40) que vieram realçar o efeito a longo prazo da DG na saúde materna e infantil. Estes estudos avaliaram cerca de 4000 crianças entre os 10-14 anos, descendentes de mulheres da coorte do estudo HAPO, que teriam critérios de diagnóstico de DG segundo a IADPSG, mas que não receberam tratamento. Os autores verificaram que, comparativamente ao grupo controlo, estas apresentavam maior prevalência de intolerância à glucose oral, HbA1c superior e menor sensibilidade à insulina. Estes dois artigos vieram reforçar a relação entre a hiperglicemia materna e os efeitos a longo prazo na função da célula-beta e na sensibilidade à insulina da descendência. (41)

Em Janeiro de 2022, um grupo canadiano publicou um estudo de “mundo-real” de quase 100.000 grávidas, que pretendeu avaliar a prevalência atual de macrosomia fetal de acordo com os critérios de PTGO utilizados no estudo HAPO. Confirmaram mais uma vez os resultados deste estudo, na medida em que encontraram uma relação contínua de risco entre a hiperglicemia materna e macrosomia fetal, mesmo para valores de corte inferiores aos utilizados atualmente (92/180/153 mg/dL). Verificaram ainda que a percentagem de macrosomia fetal foi inferior à descrita pelo estudo HAPO (quando considerado o valor de PTGO às 1 e 2h), sugerindo que o tratamento atual da DG é eficaz na redução de macrosomia fetal num contexto de mundo-real.

> CONCLUSÃO

Após décadas de investigação na área da DG, a sua abordagem ainda não é consensual, quer em termos de critérios de diagnóstico, quer de terapêutica. No entanto, a evidência atual tem apoiado os resultados do estudo HAPO e reforça cada vez mais a necessidade de melhorar a sensibilidade de diagnóstico e a intervenção terapêutica na DG. Nos últimos anos, várias sociedades científicas vieram a adotar as recomendações da IADP-SG/OMS, levando ao aumento do diagnóstico da DG a nível mundial, e possibilitando a intervenção terapêutica com melhoria dos desfechos perinatais. <

Conflitos de interesses/Conflicts of interests:

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesses./The authors declare that they have no conflicts of interests.

Patrocínios/Sponsorships:

Os autores declaram que não tiveram patrocínios para a realização deste trabalho./The authors declare that they had no sponsorships for this work.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. (2013). Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85975>
- Bennewitz HG. De Diabete Mellito, gravidatatis symptomate. MD Thesis, University of Berlin, 1824.
- Duncan JM. On puerperal diabetes. Trans Obstet Soc Lond. 1882; 24: 256.
- Williams JW. The clinical significance of glycosuria in pregnant women. Am J Med Sci. 1909; 137: 1-26.
- Mestman JH. Historical notes on diabetes and pregnancy. Endocrinologist. 2002; 12: 224-242.
- Lambie CG. Diabetes and pregnancy. J Obstet Gynecol Br Emp. 1926; 33: 563-606.
- Skipper E. Diabetes mellitus in pregnancy: A clinical and analytical study. QJM. 1933; 7: 353-80.
- Miller, HC. The Effect of the Prediabetic State on the Survival of the Fetus and the Birth Weight of the Newborn Infant. N Engl J Med. 1945; 233: 376-378.
- White P. Pregnancy complicating diabetes. Am J Med. 1949; 5: 609-616.
- Moss JM, Mullholand HB. Diabetes and pregnancy with special reference to the prediabetic state. Ann Intern Med. 1951; 34: 678-691.
- Wilkerson HLC, Remein QR. Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy. Diabetes. 1957; 6: 324-329.
- Unger RH, Madison LL. A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus: evaluations of an intravenous tolbutamide response test. Diabetes. 1958; 7: 455.
- Conn JW, Fajans SS. The prediabetic state. Am J Med. 1961; 31:839-850.
- O'Sullivan J, Mahan C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes. 1964; 13: 278-285.
- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979; 28: 1039-1057.
- Freinkel N, Josinovich J. First Workshop Conference on Gestational Diabetes. Diabetes Care. 1980; 3: 399-501.
- Proceedings of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes. 1985; 34(S2): 1-130.
- Third International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and recommendations. Diabetes. 1991; 40(S2): 197-201.
- Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1998; 21(suppl 2): B161-B167.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2007; 30(S2): S251-S260.
- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 144(7): 768-773.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998; 15(7): 539-53.
- Professional Practice Committee/American Diabetes Associa-

- tion: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2004; 27(Suppl. 1): S5-10.
24. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al, HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1991-2002.
 25. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33(3): 676-82.
 26. Consenso "Diabetes Gestacional": Atualização 2017. *Rev Port Diab*. 2017; 12 (1): 24-38.
 27. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl. 1): S17-S38
 28. Vasile FC, Preda A, Ștefan AG, Vladu MI, Forțofoiu MC, Clenciu D, et al. An Update of Medical Nutrition Therapy in Gestational Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2021 Nov 18; 2021: 5266919.
 29. Hong M, Liang F, Zheng Z, Chen H, Guo Y, Li K, et al. Weight gain rate in the second and third trimesters and fetal growth in women with gestational diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1): 424.
 30. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292(4): 749-56.
 31. Patti AM, Giglio RV, Pafili K, Rizzo M, Papanas N. Advances in pharmacological treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(8): 983-989.
 32. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203(5): 457.e1-9
 33. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009; 113(1): 193-205
 34. van Weelden W, Wekker V, de Wit L, Limpens J, Ijäs H, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Long-Term Effects of Oral Antidiabetic Drugs During Pregnancy on Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis of Follow-up Studies of RCTs. *Diabetes Ther*. 2018; 9(5): 1811-1829.
 35. Xu Q, Xie Q. Long-term effects of prenatal exposure to metformin on the health of children based on follow-up studies of randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 299(5): 1295-1303.
 36. Paavilainen E, Tertti K, Nikkinen H, Veijola R, Väärasmäki M, Loo BM, et al. Metformin versus insulin therapy for gestational diabetes: Effects on offspring anthropometrics and metabolism at the age of 9 years: A follow-up study of two open-label, randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24(3): 402-410.
 37. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022; 10(1): e002363.
 38. Bastidas K, Romero XC, Uriel M, De la Hoz JA. Perinatal outcomes associated with the diagnosis of gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15(5): 102262.
 39. Lowe WL, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019; 42(3): 372-380
 40. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y et al. HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): maternal glycemia and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 2019; 42(3): 381-392
 41. Brown FM, Isganaitis E, James-Todd T. Much to HAPO FUS About: Increasing Maternal Glycemia in Pregnancy Is Associated With Worsening Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019; 42(3): 393-395.
 42. Kaul P, Savu A, Yeung RO, Ryan EA. Association between maternal glucose and large for gestational outcomes: Real-world evidence to support Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study findings. *Diabet Med*. 2022; 39(6): e14786.