

Recomendação Global da “International Diabetes Federation” sobre Gravidez e Diabetes (2009) – Parte I*

C. Pina e Brito, R. Duarte

I. INTRODUÇÃO

A gravidez está associada a alterações da sensibilidade à insulina que poderão conduzir a alterações dos níveis plasmáticos da glicose. No caso das mulheres com diabetes diagnosticada antes da gravidez ou das mulheres que desenvolvem diabetes durante a gravidez, essas alterações colocam em risco o resultado final. Estas recomendações centram-se nos meios de identificar e ajudar as mulheres que desenvolvem diabetes durante a gravidez, bem como as mulheres que já tinham diabetes diagnosticada antes da gravidez, a alcançarem o resultado desejado: mãe e bebé saudáveis.

Nas Recomendações de 2005 da “International Diabetes Federation” (“IDF Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2005”) ⁽¹⁾ existia uma secção sobre a gravidez, mas esta não abrangia a diabetes tipo 1 e não tinha em consideração as questões mais vastas que se colocam no âmbito da diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e da prevenção da diabetes. Estas Recomendações incluem esses tópicos adicionais e tentam apresentar alguma da evidência relativa a áreas de contro-
vêrsia.

Desde 2005, foram publicadas no Reino Unido recomendações sobre DMG ⁽²⁾, baseadas na evidência, foram também revistas as recomendações canadianas (baseadas na evidência) relativas à diabetes, incluindo a gravidez ⁽³⁾ e ocorreram mais deliberações sobre as implicações do estudo HAPO (“Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes”) ⁽⁴⁾. Na preparação destas recomendações, foi circulada e discutida num pequeno Grupo de Redacção uma revisão não formal das evidências existentes (Março de 2009). Em resultado dessa discussão, o referido documento foi re-escrito e depois circulado num Comité de Peritos; foi também enviado às organizações membro da IDF para comentários. Estas recomendações representam a revisão final do documento, que teve em consideração os comentários recebidos nessa ampla consulta.

O objectivo foi delinear um conjunto de recomendações para Cuidados Padrão tal como concebido nas Recomendações IDF de 2005 ⁽¹⁾, representando a melhor prática clínica corrente. É reconhecido que, devido à insuficiência de recursos humanos e materiais, muitos países ou sistemas de saúde não serão capazes de implementar todas as recomendações aqui feitas. No final deste documento (secção 6) apresenta-se uma súmula das recomendações. Os tópicos cobertos são apresentados de acordo com os períodos de: antes da gravidez, durante a gravidez e após gravidez, com a excepção

feita com a diabetes gestacional que é discutida em primeiro lugar.

2. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

2.1 Definição

A definição universalmente aceite é a da “American Diabetes Association” (ADA): “...qualquer grau de intolerância à glicose tendo início ou sendo reconhecido pela primeira vez durante a gravidez ⁽⁵⁾. A definição é aplicável mesmo quando a condição persiste após a gravidez”. “Não exclui a possibilidade de que a intolerância à glicose não reconhecida possa ter ocorrido antes da gravidez ou começado concomitantemente com esta”. A aceitação universal desta definição é sobretudo devida ao facto de não mencionar nenhuns critérios de diagnósticos específicos.

Qualquer definição de DMG tem de ter em conta três elementos de risco: Morbilidade e mortalidade perinatal na gravidez presente; Desenvolvimento de diabetes tipo 2 na mãe; “Programação” intra-uterina do feto em desenvolvimento, com subsequente expressão de doença numa fase mais tardia da vida.

2.2 Diagnóstico

Existe um contínuo de risco entre os níveis de glicemia da mãe e, no mínimo, os resultados adversos da gravidez ⁽⁶⁻¹¹⁾. Actualmente, existe uma falta de consenso a nível internacional no que diz respeito aos critérios de diagnóstico de DMG. Na maioria dos países os critérios de diagnóstico baseiam-se na prova de sobrecarga com 100 gramas de glicose, com leitura até às 3 horas (de utilização comum nos EUA), ou com 75 gramas de glicose e leitura às 2 horas (preconizada pela Organização Mundial de Saúde). Muitas organizações nacionais definiram os seus próprios critérios, com base na experiência local dos seus sistemas de saúde. Esta falta de consenso poderá ser vir a ser combatida pelas recomendações da “International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups” (IADPSG), um grupo de trabalho que está a analisar os resultados do estudo HAPO. Quaisquer recomendações desse grupo de trabalho terão de ser tomadas em consideração pelos organismos nacionais relevantes e incorporadas nos procedimentos dos serviços de saúde locais. Esse processo levará algum tempo. Excepto no que poderá dever-se ao acaso, não é claro se qualquer diagnóstico

*Tradução: Carlos Pina e Brito (Médico. Membro do Grupo de Stress Psicossocial da Fundação Portuguesa de Cardiologia). Revisão científica: Rui Duarte (Médico Internista/Diabetologista da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal). Versão integral - “Global Guideline on Pregnancy and Diabetes” - disponível em língua inglesa em www.idf.org.

de DMG baseado exclusivamente nos resultados da gravidez será aplicável aos dois outros elementos de risco referidos.

2.3 Fundamentos para o Tratamento

De uma forma geral, é reconhecido que as mulheres com DMG se encontram em risco aumentado de resultados adversos da sua gravidez, em particular relacionados com a mortalidade e a morbilidade perinatais. É também reconhecido, de uma forma geral, que o tratamento das mulheres com DMG, por quaisquer meios, pode reduzir o risco desses problemas. No mundo desenvolvido, um aumento da taxa de mortalidade perinatal é pouco provável mas, mesmo assim, poderá ser demonstrado em séries suficientemente grandes ⁽¹²⁾. Todavia, em contextos onde os cuidados obstétricos não atinjam de forma uniforme os padrões modernos de qualidade, a mortalidade perinatal continua a constituir uma questão importante ⁽¹³⁾. A morbilidade perinatal é uma preocupação permanente. Crianças macrossómicas ou grandes para a idade de gestação (GIG) são ainda comuns e podem ser consideradas um marcador intermédio de pelo menos alguns efeitos de programação intra-uterina.

Um estudo prospectivo controlado, efectuado em 1988, demonstrou que um controlo “apertado” das glicemias, com uma elevada taxa de utilização de insulina, melhora os resultados perinatais ⁽¹⁴⁾. Mais recentemente, um estudo prospectivo não aleatorizado de intervenção demonstrou que, nas mulheres com DMG, e *versus* controlo convencional, o controlo intensivo das glicemias, melhorava os resultados perinatais para níveis comparáveis aos de um grupo sem DMG ⁽¹⁵⁾. Os perigos de um diagnóstico tardio de DMG, e, em consequência, de não se efectuar tratamento, têm sido salientados ⁽¹⁶⁾. O “Australian Carbohydrate Intolerance Study” (ACHOIS), estudo aleatorizado, realizado em ocultação, que incluiu 1.000 mulheres e foi desenhado para avaliar se o tratamento da DMG reduziria as complicações perinatais, evidenciou uma redução significativa das complicações perinatais graves no grupo tratado ⁽¹⁷⁾. Recentemente, foram disponibilizados os resultados do “Maternal-Fetal Medicine Unit (MFMU) Network Study”, que mostram que tratar as mulheres com DMG (designada como “ligeira”) reduziu o risco de muitos resultados adversos da gravidez ⁽¹⁸⁾.

Estudos humanos de observação limitados sugerem que qualquer gravidez complicada por hiperglicemia confere à prole um risco de desenvolver diabetes tipo 2 ⁽¹⁹⁻²⁴⁾ e que melhorar o controlo glicémico materno poderá reduzir esse risco. Contudo, o longo período de seguimento necessário torna improvável que qualquer evidência proveniente de estudos aleatorizados e controlados (RCTs) esteja disponível num futuro próximo.

3. ANTES DA GRAVIDEZ

3.1 Questões Gerais Relativas aos Diferentes Grupos de Mulheres

Idealmente, todas as mulheres que pensam engravidar deveriam receber aconselhamento pré-concepção por parte de

um profissional de saúde. Esse aconselhamento tem particular importância nas mulheres correntemente com diabetes ou graus intermédios de hiperglicemia - tolerância diminuída à glicose (TDG) ou alteração da glicemia em jejum (AGJ) - que tiveram DMG numa gravidez anterior.

As mulheres que tiveram DMG numa gravidez anterior deverão ser alvo de clarificação do seu *status* glicémico no período pós-parto. A probabilidade de desenvolverem DMG numa gravidez subsequente é da ordem dos 30 a 50% ⁽²⁵⁾. Se tiver passado mais de um ano sobre essa avaliação pós-parto, deverão ser submetidas a uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) antes da concepção ou pelo menos no primeiro trimestre da gravidez; se os valores da glicemia estiverem normais, a PTGO deverá ser repetida entre as 26 e as 28 semanas da gravidez ou mais cedo, se for clinicamente indicado. As indicações poderão incluir, mas não se limitarão a, desenvolvimento de glicosúria, aumento do líquido amniótico ou suspeita de um tamanho aumentado do feto. As mulheres com DMG prévia que evidenciaram tolerância normal à glicose (TNG) pós-parto e as mulheres com DMG prévia que tenham uma recorrência desta, não parecem encontrar-se em risco aumentado de malformações no 3º trimestre, relativamente ao risco associado à obesidade. As mulheres com diabetes conhecida (por vezes designada, neste contexto, de diabetes “pré-gestacional”) necessitam de ter em consideração o impacto dos efeitos da sua gravidez sobre a diabetes e os problemas a ela associados. Durante a gravidez, existe maior probabilidade de ocorrer hipoglicemia, em especial no primeiro trimestre, quando tem de ser feito um maior esforço para atingir e manter o controlo glicémico. A ingesta alimentar variável, associada ao enjoço matinal, poderá também aumentar a tendência para a hipoglicemia. As mulheres com complicações diabéticas estabelecidas, tais como retinopatia ou nefropatia, poderão ter um agravamento (dessas complicações) durante a gravidez. Idealmente, esses aspectos deverão ser avaliados antes da gravidez e/ou periodicamente, de acordo com as indicações clínicas, durante a gravidez.

3.2 Revisão da Medicação

As mulheres com diabetes ou DMG prévia poderão estar a tomar medicações contra-indicadas na gravidez. Essas medicações, poderão incluir, mas não limitar-se a, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II (ARA II), bloqueadores dos canais do cálcio e hipolipemiantes.

Num grande estudo de coortes, que excluiu mulheres grávidas com diabetes, a exposição, no primeiro trimestre da gravidez, aos IECA associou-se a um risco aumentado de malformações congénitas *major*, comparativamente à utilização de outros tipos de antihipertensores ⁽²⁶⁾. Se foram utilizados IECA para tratar a nefropatia diabética antes da gravidez, poderá esperar-se uma deterioração significativa da proteinúria durante a gravidez, após a sua descontinuação ^(27,28). Este aspecto deverá ser tido em conta quando se oferecer aconselhamento.

Há problemas teóricos potencialmente associados com a utilização dos ARA II na gravidez, mas os dados disponíveis sobre este tópico são muito limitados. Os bloqueadores dos canais de cálcio têm potencial para causar hipóxia fetal e deverão ser utilizados com cuidado, ou mesmo não serem utilizados de todo.

Relativamente às estatinas, foram reportadas malformações congénitas e existe preocupação de que a diminuição da síntese do colesterol possa afectar o desenvolvimento fetal ⁽²⁹⁾ mas, as evidências relativas ao seu uso na gravidez são muito limitadas. Os dados relativos à utilização dos fibratos e da niacina durante a gravidez são também limitados.

Essas medicações têm de ser descontinuadas, como parte do planeamento pré-concepção ou assim que a gravidez seja diagnosticada. Deve assegurar-se um controlo suficiente da pressão arterial, utilizando metildopa ou labetalol.

Em comum com as outras mulheres grávidas, as mulheres grávidas com diabetes necessitam de ter uma ingestão adequada de ácido fólico.

As mulheres com diabetes tipo 2 que estejam a tomar metformina e/ou glibenclamida necessitam que lhes sejam explicadas as potenciais vantagens e desvantagens dessas medicações e mantê-las, caso seja do seu melhor interesse.

3.3 Controlo Glicémico Pré-concepção

As mulheres com diabetes têm um risco aumentado de aborto espontâneo precoce e também de terem um bebé com malformações. Ambos esses riscos se encontram associados a um controlo glicémico inferior ao óptimo, na altura da concepção e no primeiro trimestre da gravidez. A extensão do risco é difícil de quantificar, mas este parece ser aproximadamente equivalente na mulher com diabetes tipo 1 e na mulher com diabetes tipo 2. As mulheres com diabetes tipo 2 parecem ter uma menor resposta ao aconselhamento pré-concepção ⁽³⁰⁾.

A taxa aumentada de abortos espontâneos parece ser mais baixa quando a HbA1c se encontra modestamente aumentada, e mais elevada com o incremento da deterioração do controlo glicémico ⁽³¹⁻³³⁾. Os riscos aumentam rapidamente com níveis elevados de HbA1c. Encontra-se o mesmo padrão no que diz respeito à taxa de malformações fetais ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

As mulheres que melhoram o seu controlo glicémico antes da concepção têm uma taxa reduzida de malformações fetais ⁽³⁷⁾. Parece não existir nenhum nível de controlo glicémico abaixo do qual não se observe um aumento do risco ⁽³⁸⁾.

As mulheres com diabetes devem ser encorajadas no sentido de conseguirem alcançar o melhor controlo glicémico possível antes da concepção, tendo como alvo, na ausência de variáveis que poderão alterar a precisão do teste, uma HbA1c < 6,5% (ou < 7,0%, se estiverem a fazer insulino-terapia). Algumas opiniões de consenso advogam um valor mais baixo o que é razoável se este puder ser atingido e mantido com segurança. Em linha com uma recente análise ⁽³⁹⁾, uma HbA1c < 6,5% poderá equivaler a valores de glicemia plasmática capilar auto-monitorizados < 6,5 mmol/l (< 117mg/dl), antes das refeições, e < 8,5 mmol/l (< 153mg/dl), após as

refeições. As mulheres com valores elevados de HbA1c (> 8,0%) deverão ser desencorajadas de engravidar enquanto o seu controlo glicémico não seja melhorado. Actualmente, não existem dados equivalentes relativamente aos níveis de glicemia.

As mulheres com diabetes, que não fizeram planeamento pré-concepção ou têm uma gravidez inesperada, deverão ter o seu controlo glicémico avaliado assim que seja possível. Com base no resultado dessa avaliação deverá ser oferecido aconselhamento sobre os potenciais riscos.

4. DURANTE A GRAVIDEZ

4.1 Rastreio da DMG: Incluir Todas ou só Algumas das Mulheres?

Mantém-se o debate sobre se todas as mulheres grávidas deveriam ser rastreadas relativamente à DMG, ou se só se deviam rastrear as grávidas com factores de risco (e não as sem factores de risco) – rastreio selectivo.

Há acordo geral sobre quais são os factores de risco *major* da DMG; estes incluem, mas não se limitam a, idade mais avançada da mãe, peso, DMG prévia ou criança macrossómica, história familiar de diabetes nos parentes de primeiro grau e pertencer a um grupo étnico com elevada prevalência de diabetes. Embora não existam dúvidas de que as mulheres com alguns ou todos esses factores de risco têm maior probabilidade de desenvolver DMG, a realidade é que qualquer mulher a pode desenvolver. Um RCT mostrou que um rastreio baseado nos factores de risco não detectava cerca de 50% dos casos de DMG, comparativamente ao rastreio universal ⁽⁴⁰⁾.

Um estudo publicado em 1995, que incluiu mulheres grávidas caucasianas, todas rastreadas por PTGO, evidenciou que a prevalência de DMG nas mulheres sem factores de risco era de 2,8%. Excluir esse grupo de mulheres de baixo risco requereria ainda que 80% das mulheres fossem rastreadas e falhariam 10% dos diagnósticos de DMG ⁽⁴¹⁾. Rastrear as mulheres de acordo com o antigo critério baseado na idade do “American College of Obstetricians and Gynecologists” (ACOG), não detectaria um terço dos casos de DMG e resultaria numa poupança de custos mínima ⁽⁴²⁾. Um estudo retrospectivo publicado em 1999, demonstrou que rastrear de acordo com os factores de risco iria requerer o rastreio de 90% da população ⁽⁴³⁾. Foi sugerido um esquema complicado para reduzir o número de mulheres que necessitam de ser rastreadas ⁽⁴⁴⁾, mas este foi considerado pouco prático ⁽⁴⁵⁾. Há um consenso geral de que, quando se encontram presentes factores de risco, o rastreio deve ser efectuado numa fase precoce da gravidez, sendo contudo fraca a evidência de que as intervenções iniciadas nessa fase (precoce) sejam úteis.

A evidência existente é insuficiente para formular uma opinião definitiva sobre as vantagens de um rastreio selectivo. Todavia, rastrear de forma selectiva pode ser considerado se: (a) Existir evidência de que esse processo detecta a vasta maioria das mulheres na população considerada;

- (b) Existir evidência de que o processo de selecção com base nos factores de risco pode ser conduzido com precisão;
- (c) As mulheres da população considerada, não rastreadas, mas que desenvolvam DMG, tenham um resultado mais benigno da sua DMG .
- (d) For considerado válido em termos de custo-eficácia ou constituir a única opção, num contexto particular de cuidados de saúde.

A limitada evidência disponível até à data ⁽⁴⁶⁾ indica que um sistema de rastreio não universal não pode ser conduzido de forma eficaz e que as mulheres com DMG, sem factores de risco para esta, parecem não ser diferentes das mulheres com DMG e factores de risco para esta.

4.2 Rastrear a DMG – Utilizar um Procedimento com Uma Fase ou Duas Fases?

De uma forma geral, o diagnóstico definitivo de DMG é feito com base numa PTGO. Em alguns países do mundo, o procedimento diagnóstico de DMG é feito em duas etapas: uma prova de sobrecarga com glicose (não efectuada em jejum), seguida de uma PTGO no caso das mulheres que tiveram um resultado positivo na primeira prova. A prova de sobrecarga com glicose (não efectuada em jejum) não irá, inevitavelmente, detectar algumas das mulheres com DMG. Para além disso, tem havido pouca avaliação sistemática sobre:

- (a) quantas mulheres positivas na prova de sobrecarga com glicose (não efectuada em jejum) regressarão para fazer a PTGO;
- (b) se um procedimento com duas etapas atrasa o diagnóstico e o tratamento da DMG e qual o efeito que esse possível atraso poderá ter.

É preferível um procedimento com uma fase única, mas um procedimento com duas fases poderá continuar a ser adequado para muitos sistemas de cuidados de saúde. A adopção potencial de uma sobrecarga de glicose mais baixa (75g) e de uma duração mais curta do procedimento de rastreio poderá levar a uma reconsideração da necessidade de um procedimento com duas fases.

4.3 Tratamento Durante a Gravidez

4.3.1 Monitorizar os Níveis de Glicemia

Existe forte evidência de uma relação entre níveis elevados de glicemia da mãe e macrossomia ^(15,47,48). Estudos clínicos em que mulheres grávidas foram aleatorizadas para fazer o rastreio antes e depois das refeições mostraram que as decisões de tratamento efectuadas com base nos níveis pós-prandiais de glicemia resultaram em menos complicações, em particular de macrossomia ^(49,50). Um estudo mostrou que o tratamento com base nos níveis de glicemia à 1 hora, em vez de às 2 horas, resultou em melhores resultados obstétricos ⁽⁵¹⁾. As mulheres preferem, e têm maior probabilidade de aderirem ao rastreio efectuado 1 hora após uma refeição ⁽⁵²⁾. Nas mulheres tolerantes à glicose encontrou-se uma corre-

ção positiva entre os níveis de glicemia pós-prandial 1 hora após a refeição e o perímetro abdominal fetal ⁽⁵³⁾. As mulheres com diabetes tipo I que dêem à luz um bebé GIG (Grandes para a Idade Gestacional) têm maior probabilidade de terem uma HbA1c elevada do que as mulheres que não dão à luz esse tipo de bebé ⁽⁵⁴⁾. O nível de HbA1c no terceiro trimestre correlaciona-se fortemente com a macrossomia, mas tem alguma falta de sensibilidade. Uma explicação possível é que as excursões da glicemia pós-prandial são mais importantes na gravidez e isto nem sempre se encontra reflectido nos níveis de HbA1c ⁽⁵⁵⁾. Num estudo, mulheres com diabetes tipo I submetidas a um controlo glicémico apertado, com base nos níveis-alvo de glicemia em jejum e pós-prandial, não deram à luz bebés GIG ⁽⁵⁶⁾.

A monitorização contínua da glicemia poderá adicionar uma dimensão extra à auto-monitorização da mesma, identificando hipoglicemias e hiperglicemias inesperadas ^(57,58).

Sempre que possível, as mulheres grávidas com diabetes deverão ser encorajadas a auto-monitorizar os seus níveis de glicemia, quer em jejum, quer pós-prandiais, de preferência 1 hora após a refeição. Os níveis-alvo de glicemia deverão ser tão baixos quanto o que for compatível com a segurança e o conforto da grávida.

BIBLIOGRAFIA

1. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy. Revised reprint July 2008. London: RCOG Press. (www.nice.org.uk)
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (Suppl 1): S168-S180.
4. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 1): S62-S67.
6. Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, et al. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. *N Engl J Med* 1986; 315: 989-92.
7. Berkus MD, Langer O. Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 344-8.
8. Moses RG, Calvert D. Pregnancy outcomes in women without gestational diabetes mellitus related to the maternal glucose level. Is there a continuum of risk? *Diabetes Care* 1995; 18: 1527-33.
9. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, et al. Toward universal criteria for gestational diabetes; the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 607-14.
10. Weiss PAM, Haeusler M, Tamussino K, et al. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism? *BJOG* 2000; 107: 1480-5.
11. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance: is there a clinically meaningful threshold value for glucose? *Acta Obstet Gyne-*

- col Scand 2008; 87: 59-62.
12. Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, et al. Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1996; 36: 239-47.
 13. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1151-5.
 14. Drexel H, Bichler A, Sailer S, et al. Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988; 11: 761-8.
 15. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, et al. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1036-47.
 16. Langer O, Yogev Y, Most O, et al. Gestational diabetes: The consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 989-97.
 17. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al., for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-86.
 18. Landon MB, Shriver EK for the MFMU. A prospective multicenter randomized treatment trial of mild gestational diabetes (GDM) (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 2009; 199(6) (Suppl A): S2.
 19. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, et al. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of the intrauterine environment. *Diabetes* 1988; 37: 622-8.
 20. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, et al. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995; 18: 611-7.
 21. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet* 2003; 361: 1861-5.
 22. Franks PW, Looker HC, Kobes S, et al. Gestational glucose tolerance and risk of type 2 diabetes in young Pima Indian offspring. *Diabetes* 2006; 55: 460-5.
 23. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, et al. Childhood obesity and metabolic imprinting. The ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30: 2287-92.
 24. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type I diabetes. The role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008; 31: 340-6.
 25. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30: 1314-9.
 26. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-51.
 27. Hod M, van Dijk DJ, Weintraub N, et al. Diabetic nephropathy and pregnancy: the effect of ACE inhibitors prior to pregnancy on fetomaternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2328-33.
 28. Bar J, Chen R, Schoenfeld A, et al. Pregnancy outcome in patients with insulin dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy treated with ACE inhibitors before pregnancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 659-65.
 29. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 57th edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. (www.bnf.org)
 30. Janz NK, Herman WH, Becker MP, et al. Diabetes and pregnancy: factors associated with seeking pre-conception care. *Diabetes Care* 1995; 18: 157-65.
 31. Key TC, Giuffrida R, Moore TR. Predictive value of early pregnancy glycohemoglobin in the insulin-treated diabetic patient. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1096-100.
 32. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319: 1617-23.
 33. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 846-9.
 34. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, et al. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989; 39: 225-31.
 35. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 79-82.
 36. Diabetes and Pregnancy Group France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2990-3.
 37. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, et al. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983; 6: 219-23.
 38. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type I diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1046-8.
 39. Nathan D, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-8.
 40. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000; 17: 26-32.
 41. Moses RG, Griffiths R, Davis W. Gestational diabetes. Do all women need to be tested? *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 387-9.
 42. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, et al. Maternal age and screening for gestational diabetes: A population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 557-61.
 43. Williams CB, Iqbal S, Zawacki CM, et al. Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 418-21.
 44. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D, for the Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 337: 1591-6.
 45. Greene MF. Screening for gestational diabetes mellitus (editorial). *N Engl J Med* 1997; 337: 1625-6.
 46. Simmons D, Devers MC, Wolmarans L, et al. Difficulties in the use of risk factors to screen for gestational diabetes mellitus (letter). *Diabetes Care* 2009; 32: e8.
 47. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, et al. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1089-95.
 48. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type I and type 2 diabetes mellitus: Systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2006; 6: 30.
 49. 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: 1237-41.
50. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, et al. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type I diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 507-12.
51. Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 458-60.
52. Sivan E, Weisz B, Homko CJ, et al. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 604-7.
53. Parretti E, Mecacci F, Papini M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001; 24: 1319-23.
54. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, et al. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; 83: 1029-34.
55. Evers IM, De Valk HW, Mol BWJ, et al. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002; 45: 1484-9.
56. Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med* 1981; 71: 921-7.
57. Jovanovic L. The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2 (Suppl 1): S67-S71.
58. Yogeve Y, Chen R, Ben-Haroush A, et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type I diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 633-8.

