

Tatiana Assunção Zaccara

**Teste oral de tolerância à glicose alterado na gestação: comparação  
entre pacientes com diabetes gestacional e diabetes na gestação  
segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde**

São Paulo

2023

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**

Tatiana Assunção Zaccara

**Teste oral de tolerância à glicose alterado na gestação: comparação  
entre pacientes com diabetes gestacional e diabetes na gestação  
segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Dra. Rafaela Alkmin da  
Costa

São Paulo

2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Zaccara, Tatiana Assunção

Teste oral de tolerância à glicose alterado na  
gestação : comparação entre pacientes com diabetes  
gestacional e diabetes na gestação segundo os  
critérios da Organização Mundial da Saúde / Tatiana  
Assunção Zaccara. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.  
Orientadora: Rafaela Alkmin da Costa.

Descritores: 1.Diabetes mellitus gestacional  
2.Organização Mundial da Saúde 3.Intolerância à  
glucose 4.Complicações na gravidez 5.Gravidez

USP/FM/DBD-141/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese

Ao meu marido, Rodrigo, por acreditar nos meus sonhos, me incentivar e me apoiar mesmo quando era difícil para ele entender minhas motivações;

Às minhas filhas, Helena e baby caçula, por me fazerem mãe e por me ensinarem um outro lado da Obstetrícia que mudou minha prática médica.

## AGRADECIMENTOS

Hoje, depois de alguns anos vividos, tenho poucas certezas na vida. Uma delas, que me enche de alegria, é a de que só cheguei até aqui porque contei com a ajuda e o carinho de pessoas maravilhosas ao longo da minha trajetória. Espero que eu consiga retribuir e demonstrar como sou grata a cada um que cruzou meu caminho.

Primeiramente, quero agradecer a Deus e a Nossa Senhora por me guiarem e não me desampararem mesmo em momentos de dúvida.

Agradeço imensamente aos meus avós, Henrique, Tereza, Odorico e Ida, que hoje são estrelinhas, mas que, tenho certeza, continuam a me acompanhar lá de cima. Amo vocês e sei que ainda daremos abraços muito apertados. Aos meus pais, Carlos e Ivone, alicerces e exemplos de luta, dedicação, carinho e força; obrigada por ensinarem, a mim e a meus irmãos, o valor dos estudos, da boa vontade, da perseverança e do bom humor, e por nunca duvidarem de nós (mesmo quando o Carlão fez aula de flauta, ou eu resolvi fazer velas). Aos meus irmãos, Taís e Carlos Henrique, companheiros incríveis desde sempre, que dividiram comigo momentos memoráveis e risadas de doer a barriga; que me defenderam e que me ensinaram a me defender. Que delícia poder contar com essa família!!

Agradeço ao meu marido, Rodrigo, que me incentiva a sempre pensar diferente, que me instiga a “olhar com outros olhos” e que oferece apoio mesmo quando não entende muito bem minhas motivações. Obrigada por ser uma presença forte e inspiradora, ao mesmo tempo em que é porto seguro e tranquilidade. Mais do que marido, você é um parceiro de jornada, e juntos criamos nossos maiores tesouros: Helena e baby caçula. A

família que formamos me enche do orgulho e transborda meu coração de amor e de força. Que eu possa também ser o porto seguro de vocês e deixe sempre transparecer a imensidão do meu amor!

À minha família estendida, Diogo, Morgana, Cris e Lúcio, pelo apoio e carinho!

Aos amigos mais do que queridos, essa família estendida que cativamos, vocês fazem minha vida mais feliz, os dias mais leves e as risadas mais gostosas! Obrigada por estarem sempre ao meu lado! Rafa, que além de amiga-irmã, é uma orientadora incrível: generosa, calma, inspiradora, competente. Fê Mikami, amiga querida que cuida de mim enquanto rimos das nossas bobagens; Cris, companheira desde os tempos do estágio de Alto Risco e que não me mata mesmo quando eu falo para um moço vestido de bactéria gigante que ela ainda não fez o workshop de lavagem das mãos; Evê, que perto ou longe, é uma presença amorosa e divertida; Ju Zuca, um presente que a pós-graduação me mandou, uma amiga divertida e competente, inspiração para vários momentos; Gilmar, que leu pacientemente essa tese e deu sugestões valiosas; e tantos outros amigos que alegram meu coração!

A Juliana, Menon, Letícia, Viccari e Lucas, que acrescentaram o “Bah, guria” ao meu vocabulário, me ensinaram o Parabéns gaúcho e mesmo a muitas e muitas milhas de distância, de Seattle para o Brasil, continuam me presenteando com sua amizade deliciosa!

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, que abriu as portas da Clínica Obstétrica e permitiu que eu seguisse meu caminho profissional nesse lugar de excelência. À Profa. Dra. Rossana, professora, orientadora, mentora: obrigada pelo carinho e pelos sábios conselhos pessoais e profissionais, pela inspiração e pelos ensinamentos!

A todos os amigos e colegas da Clínica Obstétrica, pelo convívio prazeroso e por dividirem seu conhecimento com tanto empenho e carinho!

A todos os incríveis profissionais da Clínica Obstétrica: profissionais do setor administrativo, equipe de enfermagem e equipe do arquivo médico, muito obrigada! Vocês são parte vital dessa família e, se somos um centro de referência no Brasil inteiro, é porque trabalhamos juntos! Um agradecimento especial à Lucinda, secretária da pós-graduação, que é uma santa ajuda e faz a vida do aluno mais fácil!

Um agradecimento especial aos avaliadores e suplentes da banca de qualificação, Prof. Dr. Fábio Cabar, Profa. Dra. Maria Lúcia Giannella, Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, Dr. Silvio Martinelli e Dra. Mariana Azevedo, que contribuíram de forma valiosíssima para que este trabalho ficasse melhor.

Aos prezados avaliadores e suplentes desta banca de hoje, que cederam seu tempo para avaliar este trabalho e me ajudar a aprender e a crescer profissionalmente.

Obrigada também aos residentes pela convivência e pela troca de aprendizados! Que delícia participar da formação de vocês, vê-los crescer e percorrer seu caminho profissional!

E, finalmente, obrigada a todas as gestantes que nos confiaram esse momento tão delicado; que acreditaram em nós para que caminhássemos junto com elas a trilha para uma gestação mais saudável; que se dispuseram a nos ensinar enquanto aprendiam o que queríamos partilhar. Muito obrigada!

*“O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.”*

*Guimarães Rosa*

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Esta tese deu origem à publicação:

Zaccara TA, Paganoti CF, Mikami FC, Francisco RP, Costa RA. WHO criteria for diabetes in pregnancy: a retrospective cohort. *BMC Pregnancy and Childbirth* [Internet]. 3 maio 2022 [citado 25 out 2022];22(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04708-w>

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

<b>1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>1</b>
1.1 Critérios diagnósticos atuais do diabetes gestacional.....	4
1.2 Mudança dos critérios diagnósticos segundo a Organização Mundial da Saúde	6
1.3 Diabetes na gestação identificado através do TOTG: literatura .....	7
1.4 Justificativa.....	11
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODO.....</b>	<b>15</b>
3.1 Critérios de inclusão .....	15
3.2 Diagnóstico e seguimento do DMG na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP .....	15
3.3 Método.....	17
3.4 Análise estatística .....	19
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>22</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>46</b>

Anexos

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ADIPS	<i>Australasian Diabetes in Pregnancy Society</i>
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
DIP	<i>Diabetes in pregnancy</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> do tipo 2
DMG	<i>Diabetes mellitus</i> gestacional
GCT	<i>Glucose challenge test</i>
GIG	Grande para idade gestacional
GJ	Glicemia de jejum
GP-1h	Glicemia plasmática 1 hora após a sobrecarga de glicose
GP-2h	Glicemia plasmática 2 horas após a sobrecarga de glicose
GP-3h	Glicemia plasmática 3 horas após a sobrecarga de glicose
HAPO	<i>Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IADPSG	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
JSOG	<i>Japan Society of Obstetrics and Gynecology</i>

Kg/m <sup>2</sup>	Quilogramas por metro quadrado
mg/dL	Miligramas por decilitro
NDDP	<i>National Diabetes Data Group</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PIG	Pequeno para idade gestacional
TOTG – 100 g	Teste oral de tolerância à glicose de 100 gramas
TOTG – 75 g	Teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas
>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior ou igual a
≤	Menor ou igual a

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diferenças entre os diagnósticos de diabetes mellitus gestacional (DMG) e diabetes in pregnancy (DIP) .....	2
Tabela 2 - Manejo da hiperglicemia na gestação.....	4
Tabela 3 - Diagnóstico e classificação da hiperglicemia na gestação com o teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas segundo a Organização Mundial da Saúde.....	7
Tabela 4 - Características das gestantes atendidas na Unidade de Diabetes Gestacional do HC-FMUSP, divididas de acordo com o resultado do teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas (DMG vs. DIP) – 2012 a 2020 (n = 1064) .....	24
Tabela 5 - Resultados perinatais das pacientes atendidas na Unidade de Diabetes Gestacional do HC-FMUSP, divididas de acordo com o resultado do teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas (DMG vs. DIP) – 2012 a 2020 (n = 1064) .....	26
Tabela 6 - Características das gestantes atendidas na Unidade de Diabetes Gestacional do HC-FMUSP, divididas de acordo com o status de retorno puerperal (sim vs. não) – 2012 a 2020 (n = 1064).....	28
Tabela 7 - Avaliação puerperal das pacientes atendidas na Unidade de Diabetes Gestacional do HC-FMUSP, divididas de acordo com o resultado do teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas (DMG vs. DIP) – 2012 a 2020 (n = 1064) .....	29
Tabela 8 - Características das gestantes atendidas na Unidade de Diabetes Gestacional do HC-FMUSP, divididas de acordo com o resultado do teste oral de tolerância à glicose puerperal (normal vs. anormal) – 2012 a 2020 (n = 522).....	30

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção das pacientes .....	22
Figura 2 - Probabilidade de apresentar teste oral de tolerância à glicose alterado no puerpério.....	31

## RESUMO

Zaccara TA. *Teste oral de tolerância à glicose alterado na gestação: comparação entre pacientes com diabetes gestacional e diabetes na gestação segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Reconhecendo o impacto que a hiperglicemia na gestação pode ter sobre a paciente e seu feto e também sobre o sistema de saúde e que diferentes níveis de hiperglicemia levam a diferentes consequências, objetivamos comparar as pacientes que atingiram os níveis glicêmicos diagnósticos para diabetes *mellitus* gestacional ou diabetes na gestação, de acordo com os critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde, baseados no teste de tolerância oral à glicose de 75 gramas. Esta coorte retrospectiva incluiu 1064 gestantes seguidas na Unidade de Diabetes Gestacional do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As pacientes foram classificadas como grupo "diabetes mellitus gestacional" (DMG) ou grupo "*diabetes in pregnancy*" (DIP) de acordo com os resultados de seu teste oral de tolerância à glicose. Os prontuários eletrônicos foram revisados para a obtenção de dados clínicos e laboratoriais de todas as pacientes. Mulheres do grupo DIP apresentaram maior índice de massa corpórea (30,5 vs 28,1 kg/m<sup>2</sup>, *odds ratio* [OR] 1,07, intervalo de confiança (IC) de 95% 1,02–1,11), mais frequentemente tinham história de diabetes gestacional prévio (25% vs. 11%, OR 2,71, IC 95% 1,17–6,27), e mais frequentemente apresentavam hipertensão arterial sistêmica (43,1% vs. 23,5%, OR 2,46, IC 95% 1,47–4,11), gestação gemelar no momento do estudo (10,8% vs. 2,9%, OR 4,04, IC 95% 1,70–9,61), e necessidade de insulina para tratamento da hiperglicemia (46,1% vs. 14,3%, OR 5,14, IC 95% 3,06–8,65) do que as gestantes do grupo DMG. Pacientes do grupo DIP também tiveram mais frequentemente recém-nascidos grandes para a idade gestacional (12,3% vs. 5,1%, OR 2,78, IC 95% 1,23–6,27) e resultado alterado no teste oral de tolerância à glicose puerperal (45,9% vs. 12,6%, OR 5,91, IC 95% 2,93–11,90) em comparação com o grupo DMG. Não obstante, mais de metade das mulheres do grupo DIP apresentaram teste puerperal normal. Diabetes na gestação está associado a aumento na frequência de desfechos perinatais adversos, mas não significa manutenção do diagnóstico de hiperglicemia após a gravidez. É preciso identificar e oferecer acompanhamento frequente e criterioso a essas mulheres durante e após a gestação.

Descritores: Diabetes mellitus gestacional; Organização Mundial da Saúde; Intolerância à glicose; Complicações na gravidez; Gravidez.

## ABSTRACT

Zaccara TA. *Abnormal oral glucose tolerance test during pregnancy: comparison between patients with gestational diabetes and diabetes in pregnancy according to the World Health Organization criteria* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo”; 2023.

Hyperglycemia in pregnancy can impact a patient’s health and the healthcare system, and different levels of hyperglycemia lead to different consequences. To better understand part of this impact, we aimed to evaluate the differences and similarities between patients who met the diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus (GDM) or diabetes in pregnancy (DIP) according to the World Health Organization diagnostic criteria based on the 75 g oral glucose tolerance test (OGTT). This retrospective cohort included 1064 women followed-up at the Gestational Diabetes Unit of Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo (Sao Paulo, Brazil). Patients were classified into GDM and DIP groups, according to their OGTT results. Their electronic charts were reviewed to obtain clinical and laboratory data for all participants. Women in the DIP group had a higher body mass index (30.5 vs 28.1 kg/m<sup>2</sup>, odds ratio [OR] 1.07, 95% confidence interval [CI] 1.02–1.11), more frequently experienced GDM in a previous pregnancy (25% vs. 11%, OR 2.71, 95% CI 1.17–6.27), and were more likely to have chronic hypertension (43.1% vs. 23.5%, OR 2.46, 95% CI 1.47–4.11), a current twin pregnancy (10.8% vs. 2.9%, OR 4.04, 95% CI 1.70–9.61), or require insulin (46.1% vs. 14.3%, OR 5.14, 95% CI 3.06–8.65) than those in the GDM group. Patients in the DIP group also had a higher frequency of large-for-gestational-age infants (12.3% vs. 5.1%, OR 2.78, 95% CI 1.23–6.27) and abnormal postpartum OGTT (45.9% vs. 12.6%, OR 5.91, 95% CI 2.93–11.90) than those in the GDM group. Nevertheless, in more than half of the DIP patients, glucose levels returned to normal after birth. Diabetes in pregnancy is associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes but does not equate to a diagnosis of diabetes post-pregnancy. It is necessary to identify and offer frequent counseling to these women during and after pregnancy.

Descriptors: Gestational diabetes mellitus; World Health Organization; Glucose intolerance; Pregnancy complications; Pregnancy.

## **1. INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A hiperglicemia na gestação é atualmente uma das complicações médicas mais frequentes na gestação, com uma estimativa de que 16,7% dos nascidos vivos em 2021 tenham sido afetados por alguma forma de elevação glicêmica durante a gravidez (1). Desses, 80,3% seriam devido ao diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e 9,1% devido ao diabetes primeiramente reconhecido durante a gestação (1). No Brasil, estima-se que a prevalência de DMG atualmente seja de 18% (2). O aumento na prevalência do DMG acontece paralelamente ao aumento global da prevalência de sobrepeso (3), obesidade (3) e diabetes (1). Associa-se, ainda, à tendência de gestações em idades mais avançadas (4) e à mudança dos critérios utilizados para o diagnóstico dessa forma de hiperglicemia (5).

O DMG foi por muitos anos definido como o diabetes primeiramente reconhecido durante a gestação, desconsiderando-se a gravidade e a duração da hiperglicemia (6). A definição mudou ao longo dos anos e, atualmente, recomenda-se que a hiperglicemia na gestação seja classificada como um dos seguintes grupos: diabetes pré-gestacional, DMG ou diabetes na gestação, referido na língua inglesa como *diabetes in pregnancy* (DIP) (1,7–9). O diabetes pré-gestacional engloba casos de diabetes tipo 1, tipo 2 ou outros tipos diagnosticados antes da gravidez. O DMG pode ocorrer em qualquer momento da gestação e é identificado durante a gravidez; já DIP inclui os casos de pacientes que apresentam hiperglicemia compatível com diagnóstico de DM, identificada pela primeira vez durante a gestação (1). As definições da hiperglicemia diagnosticada na gestação estão resumidas na tabela 1.

**Tabela 1 - Diferenças entre os diagnósticos de diabetes mellitus gestacional (DMG) e diabetes in pregnancy (DIP) (1,8,9)**

DMG	DIP
Pacientes com hiperglicemia identificada durante a gravidez, que não atenda aos critérios diagnósticos de DM; pode ocorrer em qualquer momento da gestação	Pacientes que apresentam níveis glicêmicos compatíveis com DM identificados pela primeira vez na gestação

Os critérios diagnósticos para o diabetes mellitus gestacional não são globalmente aceitos, com vários estudos e associações sugerindo testes e valores distintos para estabelecer o diagnóstico desta condição (6,7,10,11). Essa diversidade de critérios utilizados dificulta a uniformidade na classificação das pacientes com diabetes e a comparação entre resultados internacionais.

Todas as formas de hiperglicemia na gestação estão associadas a piores desfechos perinatais, mas existem algumas complicações específicas de cada tipo de diabetes, assim como particularidades do manejo do diabetes pré-gestacional (12–14).

As pacientes que apresentam diagnóstico de diabetes pré-gestacional devem receber orientações pré-concepcionais sobre a importância do controle glicêmico antes e durante toda a gestação, já que o controle ruim no período periconcepcional está associado ao aumento no risco de abortamento e malformações fetais e o descontrole glicêmico durante a gestação está associado a óbito fetal, macrossomia fetal, polidramnia, parto prematuro e ocorrência de cetoacidose. Além disso, essas mulheres também devem ser avaliadas quanto à existência de complicações relacionadas ao diabetes, como retinopatia e nefropatia (12–14).

Já as pacientes diagnosticadas com diabetes gestacional apresentam hiperglicemia por uma falha na adaptação do organismo materno à sobrecarga imposta pela gestação, e teoricamente não apresentam hiperglicemia fora do período gestacional (12). Assim, elas não possuem risco aumentado de abortamento ou malformações fetais, mas podem ter complicações relacionadas ao controle glicêmico inadequado durante a gestação (12). Elas devem ser reavaliadas com o teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas (TOTG – 75g) 6 a 12 semanas após o parto, para identificar uma potencial manutenção do desvio do metabolismo glicêmico (6,13).

O grupo DIP, por sua vez, ainda não tem um protocolo de seguimento próprio, sendo muitas vezes manejado como as pacientes com diabetes pré-gestacional. As semelhanças e diferenças no manejo de cada grupo estão resumidas na tabela 2 (7,12,14,15).

**Tabela 2 - Manejo da hiperglicemia na gestação**

Tipo de hiperglicemia	Antes da gestação	Exames adicionais	Durante a gestação	Reavaliação após o parto
DM pré-gestacional	Hiperglicemia periconcepcional: orientações pré-concepcionais dirigidas	Pesquisa de lesões de órgão-alvo, como retinopatia e nefropatia	Prevenção de complicações materno-fetais	X
DMG	X	X	Prevenção de complicações materno-fetais	Reavaliação puerperal com TOTG-75g
DIP	X	Pesquisa de lesões de órgão-alvo, como retinopatia e nefropatia	Prevenção de complicações materno-fetais	Reavaliação puerperal?

### 1.1 Critérios diagnósticos atuais do diabetes gestacional

O estudo *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome* (HAPO) (16), um grande estudo multicêntrico com mais de 25.000 gestantes de nove países publicado em 2008, demonstrou associação quase linear entre o aumento da glicemia em todos os pontos do TOTG-75g e o aumento na frequência de parto cesárea, hipoglicemia neonatal, hiperinsulinismo fetal (avaliado através da concentração de peptídeo C sérico em sangue de cordão umbilical acima do percentil 90) e peso de nascimento acima do percentil 90. Apesar da demonstração consistente da ligação entre hiperglicemia materna e desfechos

perinatais desfavoráveis, a publicação não sugeriu pontos de cortes para definir o diagnóstico do diabetes gestacional.

Em 2010, após a publicação do estudo HAPO, o grupo *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) (5) sugeriu a adoção de um novo conjunto de critérios para o diagnóstico de DMG.

A frequência dos desfechos primários avaliados no estudo HAPO (parto cesárea, hipoglicemia neonatal, hiperinsulinismo fetal e peso de nascimento acima do percentil 90) foi comparada entre vários grupos pré-definidos de acordo com os valores de glicemia materna em todas as medidas do TOTG-75g. Os valores de corte da glicemia para o diagnóstico do DMG sugeridos pelo IADPSG foram aqueles correspondentes a um aumento de 75% na chance de uma pessoa apresentar algum dos desfechos primários em comparação com a chance daquelas gestantes que se apresentaram na média dos valores de glicemia da população estudada.

Além dos novos critérios diagnósticos para DMG, o grupo também propôs que as pacientes pudessem ser diagnosticadas com *overt diabetes*, ou diabetes progresso desconhecido, durante a gestação. Para que recebessem esse diagnóstico, as pacientes teriam que apresentar um valor de glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL na primeira consulta ou no TOTG-75g feito entre 24 e 28 semanas, ou, ainda, uma dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  por ocasião da primeira visita pré-natal.

Dessa maneira, os valores definidos para o diagnóstico de DMG foram glicemia de jejum (GJ) entre 92 e 125 mg/dL e/ou glicemia plasmática 1 hora após a sobrecarga oral com 75 gramas de glicose (GP-1h)  $\geq 180$  mg/dL e/ou glicemia plasmática 2 horas após a sobrecarga oral com 75 gramas de glicose (GP-2h)  $\geq 153$  mg/dL. Apenas um valor

alterado já define o diagnóstico. Para dar à paciente o diagnóstico de DIP, a GJ deve ser maior ou igual a 126 mg/dL em qualquer momento da gestação ou a hemoglobina glicada deve ser maior ou igual a 6,5% na primeira consulta pré-natal.

## 1.2 Mudança dos critérios diagnósticos segundo a Organização Mundial da Saúde

Em 2013, reconhecendo a necessidade de rever e atualizar as recomendações sobre hiperglicemia na gestação, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (8) concordou com a distinção dos diagnósticos de DMG e *overt diabetes* proposta pelo IADPSG, sugerindo que a terminologia utilizada para o segundo grupo seja “diabetes” e não “*overt diabetes*”. Embora tenha referendado os pontos de corte sugeridos pela associação, a OMS fez a ressalva de que os critérios diagnósticos para diabetes fora do período gestacional também deveriam ser aplicados às gestantes, independentemente da idade gestacional. Assim, as grávidas com hiperglicemia podem ser diagnosticadas com diabetes mellitus gestacional (DMG) ou diabetes na gestação (*diabetes in pregnancy* – DIP), de acordo com os valores da glicemia plasmática. Os pontos de corte para essa classificação estão apresentados na tabela 3.

**Tabela 3 - Diagnóstico e classificação da hiperglicemia na gestação com o teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas segundo a Organização Mundial da Saúde (8)**

	<b>Diabetes gestacional</b>	<b>DIP</b>
Glicemia de jejum	92 a 125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
Glicemia plasmática 1 hora após sobrecarga oral com 75 gramas de glicose	≥ 180 mg/dL	
Glicemia plasmática 2 horas após sobrecarga oral com 75 gramas de glicose	153 a 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL

Os impactos dessa nova classificação, reafirmada pela OMS em 2019(9), ainda não estão bem definidos.

### 1.3 Diabetes na gestação identificado através do TOTG: literatura

Em 2013, Wong e colaboradores (17) publicaram uma análise retrospectiva de 1833 gestantes, sendo 1579 com diabetes gestacional e 254 com diabetes na gestação (descrito no trabalho como *overt diabetes in pregnancy*) atendidas entre 1993 e 2010 em um hospital australiano. As mulheres acompanhadas no serviço faziam o rastreamento para DMG através do teste de tolerância oral com 50 gramas de glicose (ou 50g - *glucose challenge test [GCT]*). Se a glicemia após uma hora da sobrecarga fosse maior ou igual a 140 mg/dL, procedia-se à realização do TOTG-75g. O diagnóstico de DMG foi dado de acordo com as diretrizes da *Australasian Diabetes in Pregnancy Society* (ADIPS) à época

do estudo: GJ  $\geq 99$  mg/mL e/ou GP-2h  $\geq 144$  mg/dL. O diagnóstico de DIP, feito retrospectivamente para fins de comparação, foi dado se: dosagem de HbA1c  $\geq 6,5\%$ , GJ  $\geq 126$  mg/dL ou GP-2h  $\geq 200$  mg/dL.

Os autores descrevem que o grupo DIP teve mais mulheres do Oriente Médio e de etnias indianas. As pacientes deste grupo apresentaram maior índice de massa corpórea (IMC), foram diagnosticadas com idade gestacional menor e usaram maiores doses de insulina, em unidades/dia, além de apresentar valores de GJ e GP-2h maiores do que as pacientes do grupo DMG. As mulheres com DIP tiveram maior chance de ter um recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG); houve maior frequência de distocia de ombro e hipoglicemia neonatal entre essas pacientes em comparação com o grupo DMG, mas não houve maior taxa de parto cesariana. O risco relativo de apresentar diabetes após o parto foi de 9,1 entre mulheres do grupo DIP, em comparação com mulheres do grupo DMG, enquanto o risco relativo de apresentar glicemia de jejum alterada ou intolerância a glicose foi de 1,7.

Sugiyama e colaboradores (18), em 2014, fizeram um estudo retrospectivo com dados de 1615 mulheres com gestação única atendidas entre 2003 e 2009 em 40 instituições japonesas, sendo 1267 do grupo DMG e 348 do grupo DIP, descrito neste trabalho como *overt diabetes in pregnancy*. Todas fizeram a investigação para DMG em dois passos: primeiramente, mediante uma glicemia aleatória ou 1 hora após ingestão de 50g de glicose (GCT). Se a glicemia aleatória  $\geq 100$  mg/dL ou se a glicemia  $\geq 140$  mg/dL no CGT, solicitava-se o TOTG-75g. O diagnóstico de DMG foi dado segundo as recomendações da *Japan Society of Obstetrics and Gynecology* (JSOG) naquele período, sendo necessário duas medidas acima dos limites estabelecidos, descritos a seguir: GJ  $\geq$

100 mg/dL, GP-1h  $\geq$  180 mg/dL ou GP-2h  $\geq$  150 mg/dL. DIP foi diagnosticado quando GJ  $\geq$  126 mg/dL e GP-2h  $\geq$  200 mg/dL no TOTG, HbA1c  $\geq$  6,5%, glicemia plasmática aleatória  $\geq$  200 mg/dL ou quando foi identificada retinopatia diabética durante a gestação. As pacientes do grupo DIP apresentaram maior IMC, diagnóstico mais precoce e maiores valores de glicemia nos três pontos do TOTG. A frequência do uso de insulina também foi maior no grupo DIP (85,6%) do que no grupo DMG (34,1%). Também houve maior frequência de retinopatia e hipertensão induzida pela gestação neste grupo. As pacientes diagnosticadas com DMG tiveram parto em uma idade gestacional discretamente maior do que as paciente com DIP; não houve diferença entre os grupos na frequência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG), GIG, macrossomia, distocia de ombro, malformações fetais ou hipoglicemia neonatal. A inclusão de pacientes com retinopatia diabética pode ser criticada, já que essa lesão está associada a hiperglicemia de longa duração e, provavelmente, essas pacientes tinham DM previamente à gestação e não foram diagnosticadas precocemente.

Mañé e colaboradores(19), em 2018, avaliaram uma coorte retrospectiva de gestantes com gravidez única, sendo 572 diagnosticadas com DMG e 50 com DIP, que tiveram o parto entre janeiro de 2010 e abril de 2013 em um hospital em Barcelona. O diagnóstico de DMG foi dado após um GCT alterado e pelo menos dois valores alterados no TOTG de 100 gramas, de acordo com os critérios do *National Diabetes Data Group* (NDDG) (20), a saber: GJ  $\geq$  105 mg/dL, GP-1h  $\geq$  190 mg/dL, GP-2h  $\geq$  165 mg/dL e glicemia de plasmática 3 horas após a sobrecarga de glicose (GP-3h)  $\geq$  145 mg/dL. A época da realização destes exames variou da primeira visita pré-natal até 28 semanas, de

acordo com a presença ou ausência de fatores de risco. O DIP foi identificado quando GJ  $\geq 126$  mg/dL e/ou HbA1c  $\geq 6,5\%$ .

Nesta análise, mostrou-se que o grupo DIP era mais velho, tinha maior IMC, maior frequência de história familiar de DM2 e maior frequência de DMG em gestação anterior. As pacientes do grupo DMG eram mais frequentemente nulíparas e tiveram o diagnóstico em idade gestacional maior do que o grupo DIP. Também houve diferença na distribuição da etnia das pacientes entre os dois grupos, sendo “Caucasiana” a etnia mais frequente no grupo DMG e “Centro-sul Asiática” a etnia mais frequente no grupo DIP. Este último grupo também apresentou maior taxa do uso de insulina, morte perinatal, pré-eclâmpsia, parto prematuro, recém-nascidos GIG e hiperbilirrubinemia neonatal.

No Brasil, o diabetes na gestação foi estudado em 2021 por Sampaio e colaboradores(21) através de uma coorte de gestantes acompanhadas em um hospital do Distrito Federal entre janeiro de 2015 e julho de 2017. O critério utilizado foi o proposto pela OMS: o diagnóstico de DMG foi estabelecido quando a paciente apresentou pelo menos uma das seguintes medidas de glicemia: GJ entre 92 e 125 mg/dL (isolada ou como parte do TOTG), GP-1h  $\geq 180$  mg/dL e GP-2h entre 153 e 199 mg/dL. Já o DIP foi identificado quando a medida da GJ  $\geq 126$  mg/dL e/ou da GP-2h  $\geq 200$  mg/dL. Das 224 pacientes incluídas na análise, 176 eram do grupo DMG e 48 do grupo DIP. Não houve diferença entre os grupos em relação a idade, IMC e idade gestacional no diagnóstico, mas o grupo DIP apresentou uma taxa significativamente maior no uso de insulina.

Milln e colaboradores (22), em 2021, também usaram os critérios diagnósticos da OMS para avaliar pacientes com gestação única atendidas em hospitais ugandenses entre 13 de junho de 2018 e 31 de outubro de 2019. O grupo de pacientes

normoglicêmicas contou com 2641 pacientes, o grupo DMG contou com 237 pacientes e o grupo DIP, com 39 mulheres. As gestantes do grupo DIP eram mais velhas, tinham maior IMC, maior taxa de distúrbios hipertensivos, maior frequência de história familiar de DM e macrosomia prévia e maior taxa de mortalidade perinatal. Elas ainda apresentaram maior taxa de parto prematuro e de recém-nascidos GIG. Apenas uma paciente, do grupo DMG, usou insulina. Cinquenta pacientes do grupo DMG usaram metformina, enquanto 19 do grupo DIP fizeram uso dessa medicação.

Com exceção do trabalho publicado por Wong et al. (17), estes artigos não descreveram se as pacientes mantiveram alterações no metabolismo glicêmico após o parto, o que seria esperado para o diagnóstico de DIP e não necessariamente para o diagnóstico de DMG.

#### 1.4 Justificativa

Existem poucos estudos disponíveis na literatura sobre a população de gestantes que apresentam, no TOTG-75g, valores de glicemia compatíveis com os critérios para diabetes utilizados fora da gestação; os trabalhos científicos existentes diferem nos testes usados para identificar essa morbidade e nos critérios diagnósticos para classificar a hiperglicemia durante a gestação. A literatura sobre a manutenção de hiperglicemia após o parto entre essas mulheres, que seria esperada para o diagnóstico de DIP, mas não necessariamente para o diagnóstico de DMG, é ainda mais escassa, e inexistente na população brasileira, justificando a realização deste estudo.

## **2. OBJETIVOS**

---

## 2 OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi comparar as gestantes com níveis glicêmicos compatíveis com DMG e DIP no TOTG de 75 gramas, de acordo com os critérios da OMS, em relação a suas características clínicas, obstétricas e de metabolismo glicêmico após o parto.

Os objetivos específicos foram, ao comparar os grupos DMG e DIP:

1. avaliar se houve diferença entre os grupos no que se refere a características clínicas e laboratoriais das gestantes;
2. avaliar se houve diferença na frequência de desfechos perinatais entre os grupos (idade gestacional do parto; peso de nascimento; classificação do recém-nascido como pequeno ou grande para a idade gestacional; recém-nascido macrossômico; Apgar de 5 minutos menor que 7);
3. verificar se houve diferença na frequência da manutenção de metabolismo glicêmico alterado após o parto entre as mulheres de cada grupo;
4. determinar quais foram os fatores preditores da persistência de hiperglicemia após o fim da gestação.

### **3. MATERIAIS E MÉTODO**

---

### 3 MATERIAIS E MÉTODO

O presente estudo é uma coorte retrospectiva de gestantes seguidas na unidade de Diabetes Gestacional do ambulatório da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), um hospital terciário universitário e centro de referência para gestações de alto risco e medicina fetal.

#### 3.1 Critérios de inclusão

Dentre todas as pacientes atendidas entre 01/04/2012 e 31/03/2020 na unidade de Diabetes Gestacional, selecionamos aquelas com hiperglicemia na gestação identificada pelo TOTG-75g, independentemente da idade gestacional, e que tinham, no mínimo, as medidas de jejum e de duas horas deste exame. Os valores de glicemia considerados alterados no TOTG-75g em nosso serviço são aqueles propostos pelo IADPSG, a saber: glicemia de jejum  $\geq 92$  mg/dL e/ou glicemia plasmática 1 hora após a sobrecarga oral com 75 gramas de glicose  $\geq 180$  mg/dL e/ou glicemia plasmática 2 horas após a sobrecarga oral com 75 gramas de glicose  $\geq 153$  mg/dL.

#### 3.2 Diagnóstico e seguimento do DMG na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP

Na Clínica Obstétrica (23), é solicitada a glicemia de jejum de primeiro trimestre para todas as pacientes. Se a glicemia de jejum é maior ou igual a 92 mg/dL e menor que 126 mg/dL, a paciente é diagnosticada com DMG e seu seguimento é feito na respectiva unidade. Se a glicemia de jejum é maior ou igual a 126mg/dL, ela recebe o diagnóstico

de diabetes progresso desconhecido e é seguida na unidade de Diabetes pré-Gestacional. Para todas as mulheres que apresentam glicemia de jejum normal no primeiro trimestre, é oferecido o teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas, realizado idealmente entre 24 e 28 semanas, e os critérios propostos pelo IADPSG são utilizados para identificar casos de DMG: glicemia de jejum  $\geq 92$  mg/dL e/ou glicemia plasmática 1 hora após a sobrecarga de glicose  $\geq 180$  mg/dL e/ou glicemia plasmática 2 horas após a sobrecarga de glicose  $\geq 153$  mg/dL. Mesmo as gestantes que apresentam a GJ maior ou igual a 126 mg/dL ou a GP-2h maior ou igual a 200 mg/dL durante a realização do TOTG-75g são diagnosticadas com DMG, e não DIP, e seguidas na unidade correspondente.

Todas as gestantes com diagnóstico de diabetes gestacional são acompanhadas por uma equipe multidisciplinar de seguimento pré-natal, composta por médicos, enfermeiras, nutricionistas e assistente social. Elas recebem orientações dietéticas e de atividade física e são ensinadas a fazer a automonitorização glicêmica através da glicemia capilar de ponta de dedo 4 vezes ao dia. Os valores de alvo glicêmico para a automonitorização são  $< 95$  mg/dL no jejum e  $< 140$  mg/dL uma hora após as principais refeições (café da manhã, almoço e jantar).

O controle glicêmico é considerado adequado quando a paciente apresenta menos de 30% das aferições acima do alvo glicêmico, nos casos de crescimento fetal adequado, e menos do que 20% das aferições acima do alvo, nos casos de crescimento fetal aumentado. O crescimento fetal é avaliado através da medida ultrassonográfica de circunferência abdominal e é considerado aumentado quando está acima do percentil 70. Se o controle glicêmico adequado não é alcançado com dieta e atividade física em 7 a 14 dias, a insulina é a primeira escolha de tratamento medicamentoso. Após a introdução do

tratamento medicamentoso, as pacientes são orientadas a fazer a automonitorização 7 vezes ao dia.

Solicita-se o TOTG-75 g entre 6 e 12 semanas após o parto a todas as pacientes com diagnóstico de DMG, e os critérios da *American Diabetes Association* são usados para identificar resultados anormais, que incluem glicemia de jejum alterada, intolerância a glicose e diabetes mellitus (6). A glicemia de jejum alterada é definida por níveis de glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL e intolerância à glicose é definida como glicemia plasmática 2 horas após a sobrecarga de glicose entre 140 e 199 mg/dL. Já o diabetes mellitus é diagnosticado quando a glicemia de jejum é maior ou igual a 126 mg/dL e/ou a glicemia plasmática 2 horas após a sobrecarga é maior ou igual a 200 mg/dL.

### 3.3 Método

Os prontuários eletrônicos e dos sistemas de Enfermaria e de Endocrinopatias de todas as gestantes foram revisados para coleta das seguintes informações:

- idade (em anos)
- índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional (em kg/m<sup>2</sup>)
- paridade (nulípara, não nulípara)
- história prévia de diabetes gestacional nas pacientes não nulíparas (sim, não)
- história familiar de diabetes (sim, não)
- hipertensão arterial sistêmica (sim, não)
- asma (sim, não)
- tabagismo (sim, não)

- história de síndrome dos ovários policísticos (sim, não)
- gestação múltipla (sim, não)
- valor da glicemia de jejum no primeiro trimestre (em mg/dL)
- idade gestacional de realização do TOTG-75g (em semanas + dias)
- valores da glicemia no TOTG-75g (em mg/dL) (em jejum, uma e duas horas após a sobrecarga de glicose)
- óbito fetal (sim, não)
- uso de insulina para tratamento da hiperglicemia durante a gestação (sim, não)
- idade gestacional no parto (em semanas + dias)
- via de parto (vaginal, cesárea)
- peso do recém-nascido (em gramas)
- sexo do recém-nascido (feminino, masculino, indefinido)
- malformações fetais (sim, não)
- Apgar de 5 minutos menor ou igual a 7 (sim, não)
- retorno para avaliação no puerpério (sim, não)
- valores de glicemia no TOTG-75g no puerpério (em mg/dL) (em jejum e duas horas após a sobrecarga de glicose)
- classificação do TOTG-75g no puerpério (normal, glicemia de jejum alterada/intolerância à glicose, diabetes *mellitus*)

O estudo foi conduzido depois da aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE:

48868915.9.0000.0068). Houve dispensa de assinatura de termo de consentimento livre e informado.

### 3.4 Análise estatística

O teste de Kolmogorov–Smirnov foi usado para checar a normalidade das variáveis quantitativas. Como nenhuma das variáveis quantitativas apresentava distribuição normal, o teste de Mann–Whitney foi usado para comparar os grupos. A análise de associação para variáveis categóricas foi feita usando-se o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil) e frequências absoluta e relativa.

As pacientes foram divididas de acordo com os resultados do TOTG-75g em dois grupos, seguindo a proposta feita pela Organização Mundial da Saúde (8): DMG (GJ entre 92 e 125 mg/dL e/ou GP-1h maior ou igual a 180 mg/dL e/ou GP-2h entre 153 e 199 mg/dL) e DIP (GJ maior ou igual a 126 mg/dL e/ou GP-2h maior ou igual a 200 mg/dL).

Os grupos foram comparados quanto a características clínicas e laboratoriais, bem como aos desfechos perinatais.

Para avaliar a persistência da hiperglicemia após o parto, as pacientes foram posteriormente divididas de acordo com os resultados do TOTG-75g puerperal em dois grupos: normal (GJ menor ou igual a 99 mg/dL e GP-2h menor ou igual a 139 mg/dL) e anormal (GJ maior ou igual a 100 mg/dL e/ou GP-2h maior ou igual a 140 mg/dL). Os grupos foram então comparados quanto a características clínicas e laboratoriais, incluindo o diagnóstico de DMG ou DIP como uma variável dependente.

A regressão logística univariada foi usada para estimar a razão de chances (*odds ratio* [OR]) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para comparação entre os grupos DMG e DIP e entre os grupos de TOTG-75g puerperal normal e anormal.

Complementando a análise dos grupos de TOTG-75g puerperal normal e anormal, uma regressão logística multivariada foi feita utilizando-se aquelas variáveis que apresentaram diferença estatística na análise univariada e aquelas com relevância clínica, para identificarmos fatores independentes relacionados à manutenção da hiperglicemia após o parto. Uma função loglinear foi utilizada para estimar a probabilidade de apresentar o teste de tolerância pós-parto alterado.

A compilação dos dados foi feita com o software Microsoft 365 Excel versão 2109 e as análises estatísticas foram feitas através do software SPSS versão 26 (IBM, Armonk, NY, USA) e o valor de p menor que 0,05 foi usado para indicar significância estatística.

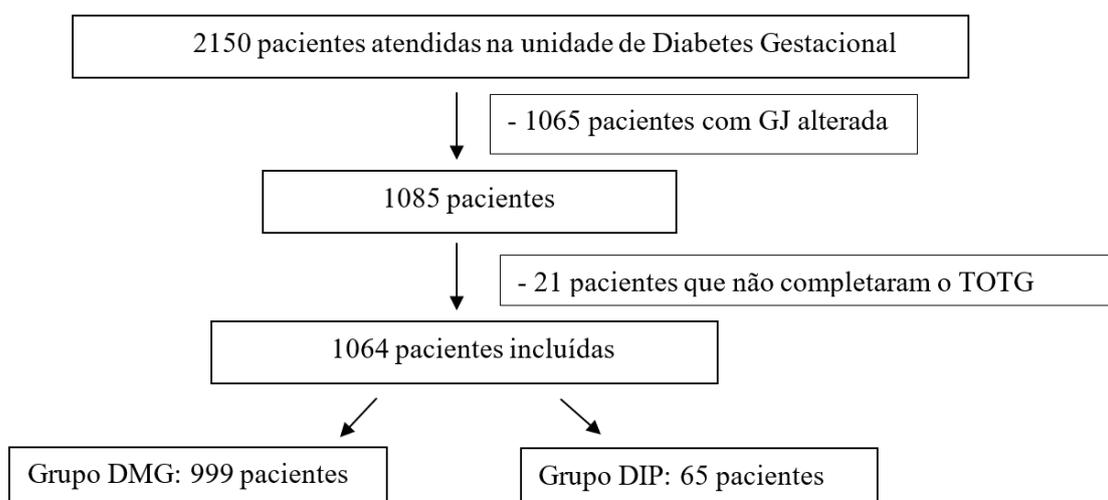
#### **4. RESULTADOS**

---

#### 4 RESULTADOS

Durante o período estudado, 2150 pacientes foram atendidas na unidade de Diabetes Gestacional. Destas, 1065 apresentaram a glicemia de jejum de primeiro trimestre alterada e 1085 tiveram valores alterados no TOTG-75g. Vinte e uma pacientes não completaram o teste de tolerância por apresentarem vômitos durante a realização do exame e, portanto, não foram incluídas neste estudo. As 1064 pacientes remanescentes foram incluídas no estudo e divididas em dois grupos, de acordo com as glicemias do TOTG-75g: 999 pacientes no grupo DMG e 65 no grupo DIP. Destas, cinco pacientes tinham apenas a glicemia de jejum elevada, 54 tinham apenas a glicemia plasmática de 2 horas acima do limite e seis tinham os dois valores elevados. O fluxograma que mostra a seleção das pacientes está demonstrado na figura 1.

**Figura 1 - Fluxograma de seleção das pacientes**



As características de base de cada grupo estão descritas na tabela 4. Gestantes no grupo DIP tiveram IMC pré-gestacional maior e relataram mais frequentemente ter tido DMG em gestações prévias. Elas também apresentaram maior frequência de hipertensão arterial sistêmica, gestação gemelar e uso de insulina durante a gestação. Os valores das três medidas do TOTG foram menores nas pacientes do grupo DMG. Não houve diferença estatística em história familiar de diabetes, asma e história de síndrome dos ovários policísticos.

A idade das mulheres do grupo DIP variou de 18 a 45 anos, e IMC variou de 18,8 kg/m<sup>2</sup> a 40,7 kg/m<sup>2</sup>. Dentre as 65 pacientes deste grupo, 50 tinham o valor da glicemia de jejum do início do pré-natal registrado no sistema, sendo o valor mínimo 66 mg/dL e o máximo, 91 mg/dL. Das 11 mulheres que apresentaram a medida do jejum no TOTG alterada, 7 tinham a glicemia de jejum do primeiro trimestre registrada e todos os valores estavam dentro das referências de normalidade para o período (valor mínimo: 67 mg/dL; valor máximo: 90 mg/dL).

**Tabela 4 - Características das gestantes atendidas na Unidade de Diabetes Gestacional do HC-FMUSP, divididas de acordo com o resultado do teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas (DMG vs. DIP) – 2012 a 2020 (n = 1064)**

Variável (n registrado)	DMG (n=999) Mediana (IIQ) N (%)	DIP (n=65) Mediana (IIQ) N (%)	Odds ratio (IC 95%)
Idade (n=1064)	33 (29 – 37)	33 (28 – 37)	1,00 (0,96 – 1,04)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (n=1042)	28,1 (23,8 – 31,3)	30,5 (26,2 – 33,9)	<b>1,07 (1,02 – 1,11)</b>
Nulípara (n=1064)	394/999 (39,4%)	33/65 (50,8%)	1,58 (0,96 – 2,61)
História familiar de DM (n=1064)	542/999 (54,3%)	35/65 (53,8%)	0,98 (0,60 – 1,63)
DMG prévio (n=637) (para pacientes não-nulíparas)	66/604 (10,9%)	8/32 (25,0%)	<b>2,72 (1,18 – 6,29)</b>
Hipertensão arterial sistêmica (n=1064)	235/999 (23,5%)	28/65 (43,1%)	<b>2,46 (1,47 – 4,11)</b>
Asma (n=865)	42/800 (5,3%)	4/65 (6,2%)	1,18 (0,41 – 3,41)
Tabagismo (n=1057)	61/992 (6,1%)	5/65 (7,7%)	1,27 (0,49 – 3,28)
Gestação múltipla (n=1064)	29/999 (2,9%)	7/65 (10,8%)	<b>4,04 (1,70 – 9,61)</b>
História de SOP (n=1002)	77/937 (8,2%)	5/65 (7,7%)	0,93 (0,36 – 2,39)
Glicemia de jejum no 1o trimestre (mg/dL) (n=907)	81 (76 – 84)	83 (76 – 86)	1,02 (0,98 – 1,06)
Idade gestacional no TOTG-75g (semanas + dias) (n=1064)	26+4 ([25+0] – [28+3])	27+1 ([25+4] – [28+4])	1,00 (0,99 – 1,01)
GJ no TOTG-75g (mg/dL) (n=1064)	90 (83 – 95)	97 (90 – 113)	<b>1,09 (1,06 – 1,11)</b>
GP-1h no TOTG-75g (mg/dL) (n=1044)	162 (142 – 184)	207 (189 – 230)	<b>1,05 (1,04 – 1,06)</b>
GP-2h no TOTG-75g (mg/dL) (n=1064)	155 (131 – 167)	214 (203 – 234)	<b>1,12 (1,09 – 1,14)</b>
Uso de insulina (n=1045)	140/980 (14,3%)	30/65 (46,1%)	<b>5,14 (3,06 – 8,65)</b>

DMG: diabetes mellitus gestacional; DIP: diabetes in pregnancy (diabetes na gestação); IIQ: intervalo interquartil; IMC: índice de massa corpórea; DM: diabetes mellitus; SOP: síndrome dos ovários policísticos; TOTG-75g: Teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas; GJ: glicemia de

jejum; GP-1h: glicemia plasmática 1 hora após a sobrecarga de glicose; GP-2h: glicemia plasmática 2 horas após a sobrecarga de glicose

As características neonatais e de parto estão descritas na tabela 5. As pacientes do grupo DIP tiveram o parto em idade gestacional menor que as pacientes do grupo DMG (37 semanas +1 dia vs. 38 semanas + 2 dias, OR 0,98; IC 95% 0,97 – 0,99) e a via de parto cesariana foi mais frequente (80,3% vs. 63,3%; OR 2,37, IC 95% 1,24 – 4,52), assim como a frequência de recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG) (12,3% vs. 5,1%; OR 2,78, IC 95% 1,23 – 6,27) e macrossômicos (7,7% vs. 2,4%; OR 3,34, IC 95% 1,21 – 9,22). Não foram encontradas outras diferenças estatísticas entre os grupos quanto às outras características de parto e neonatais.

**Tabela 5 - Resultados perinatais das pacientes atendidas na Unidade de Diabetes Gestacional do HC-FMUSP, divididas de acordo com o resultado do teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas (DMG vs. DIP) – 2012 a 2020 (n = 1064)**

Variável (n registrado)	DMG (n=999)	DIP (n=65)	Odds ratio (IC 95%)
	Mediana (IIQ) N (%)	Mediana (IIQ) N (%)	
<b>Idade gestacional no parto (semanas + dias) (n=854)</b>	38+2 ([37+1] – [39+3])	37+1 ([36+0] – [38+6])	<b>0,98 (0,97 – 0,99)</b>
<b>Parto cesárea (n=865)</b>	509/804 (63,3%)	49/61 (80,3%)	<b>2,37 (1,24 – 4,52)</b>
<b>Recém-nascido do sexo feminino (n=893) <sup>(1)</sup></b>	416/828 (50,2%)	30/65 (46,2%)	1,18 (0,11 – 6,75)
<b>Malformações congênitas (n=923) <sup>(1)</sup></b>	46/852 (5,4%)	5/71 (7,0%)	1,33 (0,51 – 3,45)
<b>Óbito fetal (n=889) <sup>(1)</sup></b>	14/822 (1,7%)	1/67 (1,5%)	0,87 (0,11 – 6,75)
<b>Peso de nascimento (gramas) (n=887) <sup>(1)</sup></b>	3069 (2640 – 3402)	2960 (2382 – 3420)	1,00 (0,99 – 1,00)
<b>RN pequeno para idade gestacional (n=860) <sup>(1)</sup></b>	114/795 (14,3%)	12/65 (18,4%)	1,50 (0,77 – 2,92)
<b>RN grande para idade gestacional (n=860) <sup>(1)</sup></b>	41/795 (5,1%)	8/65 (12,3%)	<b>2,78 (1,23 – 6,27)</b>
<b>Macrossomia (peso &gt; 4000g) (n=887) <sup>(1)</sup></b>	20/822 (2,4%)	5/65(7,7%)	<b>3,34 (1,21 – 9,22)</b>
<b>Apgar 5-min &lt; 7 (n=904) <sup>(1)</sup></b>	64/839 (7,6%)	3/65 (4,6%)	0,59 (0,18 – 1,92)

DMG: diabetes mellitus gestacional; DIP: diabetes in pregnancy (diabetes na gestação); IIQ: (intervalo interquartil); IC: intervalo de confiança. <sup>(1)</sup>Devido às gestações gemelares, temos 1100 fetos. O denominador refere-se ao número de fetos/neonatos

Quanto à avaliação e teste puerperais, um total de 522 pacientes retornaram para a consulta de acompanhamento após o parto, o que corresponde a 49,1% da nossa coorte. Não houve diferença estatística entre os grupos na frequência de retorno.

Para verificar se o grupo que retornou para avaliação puerperal era representativo da população estudada, dividimos as pacientes em dois novos grupos: o que retornou para avaliação pós-parto e o que não retornou. A comparação entre estes dois grupos não mostrou diferença estatisticamente significativa no IMC, nuliparidade, e na frequência de história familiar de DM, história pessoal de DMG, hipertensão arterial sistêmica, asma, tabagismo, gemelaridade, história de SOP, classificação da hiperglicemia como DIP, malformações congênitas e óbito fetal. As pacientes que retornaram para a consulta e avaliação puerperal foram mais velhas (34 vs. 32 anos, OR 1,05 [1,03 – 1,07]), e necessitaram com maior frequência do uso de insulina (19,2 vs. 13,4%; OR 1,54 [1,10 – 2,15]). Os dados estão mostrados na tabela 6.

**Tabela 6 - Características das gestantes atendidas na Unidade de Diabetes Gestacional do HC-FMUSP, divididas de acordo com o status de retorno puerperal (sim vs. não) – 2012 a 2020 (n = 1064)**

Variável (n registrado)	Retornou (n=522) Mediana (IIQ) N (%)	Não retornou (n=542) Mediana (IIQ) N (%)	Odds ratio (IC 95%)
Idade (n=1064)	34 (30 – 38)	32 (27 – 37)	<b>1,05 (1,03 – 1,07)</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (n=1042)	27,5 (24,3 – 31,5)	27,2 (23,5 – 31,9)	1,00 (0,98 – 1,02)
Nulípara (n=1064)	204/522 (39,0%)	221/542 (40,8%)	0,93 (0,73 – 1,19)
História familiar de DM (n=1064)	293/522 (56,1%)	284/542 (52,4%)	1,16 (0,91 – 1,48)
DMG prévio (n=643) (para pacientes não-nulíparas)	41/322 (12,7%)	34/321 (10,6%)	1,23 (0,76 – 2,00)
Hipertensão (n=1064)	119/522 (22,8%)	144/542 (26,6%)	0,82 (0,62 – 1,08)
Asma (n=865)	21/441 (4,8%)	25/424 (5,9%)	0,80 (0,44 – 1,45)
Tabagismo (n=1057)	33/519 (6,4%)	33/538(6,1%)	1,04 (0,63 – 1,71)
Gestação múltipla (n=1064)	13/522 (2,5%)	23/542 (4,2%)	0,58 (0,29 – 1,15)
História de SOP (n=1002)	41/493 (8,3%)	41/509 (8,1%)	1,04 (0,66 – 1,63)
DIP (n=1064)	37/522 (7,1%)	28/542 (5,2%)	1,40 (0,84 – 2,32)
Malformação congênita (n=887)	19/419 (4,5%)	30/468 (6,4%)	0,69 (0,38 – 1,25)
Óbito fetal (n=1064)	7/522 (1,3%)	6/542 (1,1%)	1,21 (0,41 – 3,64)
Uso de insulina (n=1045)	100/521 (19,2%)	70/524 (13,4%)	<b>1,54 (1,10 – 2,15)</b>

IIQ: intervalo interquartil; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corpórea; DM: diabetes mellitus; DMG: diabetes mellitus gestacional; SOP: síndrome dos ovários policísticos; DIP: *diabetes in pregnancy*

Quanto aos resultados do grupo que retornou para o TOTG puerperal, aproximadamente 6 vezes mais pacientes do grupo DIP apresentaram TOTG alterado

(glicemia de jejum alterada, intolerância a glicose e diabetes). A tabela 7 sumariza os dados disponíveis da avaliação puerperal.

**Tabela 7 - Avaliação puerperal das pacientes atendidas na Unidade de Diabetes Gestacional do HC-FMUSP, divididas de acordo com o resultado do teste oral de tolerância à glicose de 75 gramas (DMG vs. DIP) – 2012 a 2020 (n = 1064)**

Variável (n registrado)	DMG (n=999) Mediana (IIQ) N (%)	DIP (n=65) Mediana (IIQ) N (%)	Odds ratio (IC 95%)
Retornaram para o TOTG puerperal	485/999 (48,5%)	37/65 (56,9%)	1,41 (0,85 – 2,33)
TOTG puerperal alterado (n=522)	61/485 (12,6%)	17/37 (45,9%)	<b>5,91 (2,93 – 11,90)</b>
Glicemia de jejum – TOTG puerperal (mg/dL) (n=522)	85 (79 – 90)	90 (85 – 95)	<b>1,06 (1,03 – 1,09)</b>
Glicemia plasmática 2h – TOTG puerperal (mg/dL) (n=519) <sup>(1)</sup>	101 (85 – 117)	122 (101 – 155)	<b>1,02 (1,01 – 1,03)</b>

DMG: diabetes mellitus gestacional; DIP: *diabetes in pregnancy* (diabetes na gestação); IIQ: intervalo interquartil; IC: intervalo de confiança; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; <sup>(1)</sup> Três pacientes não completaram o teste

Como análise complementar, as 522 pacientes que retornaram para avaliação puerperal foram novamente divididas em dois grupos de acordo com o resultado do TOTG feito após o parto. O primeiro grupo foi composto por 444 mulheres com níveis glicêmicos normais no teste puerperal; o segundo grupo foi formado por 78 mulheres com resultados alterados no teste de tolerância. As suas características foram analisadas e comparadas, e estão apresentadas na tabela 8.

**Tabela 8 - Características das gestantes atendidas na Unidade de Diabetes Gestacional do HC-FMUSP, divididas de acordo com o resultado do teste oral de tolerância à glicose puerperal (normal vs. anormal) – 2012 a 2020 (n = 522)**

Variável (n registrado)	TOTG puerperal normal (n = 444) Mediana (IIQ) N (%)	TOTG puerperal anormal (n = 78) Mediana (IIQ) N (%)	Odds ratio (IC 95%)
Idade (n=522)	34 (30–38)	35 (32 – 39)	<b>1,06 (1,02–1,11)</b>
IMC (n=515)	27,5 (24,4–31,6)	27,5 (24,1–30,8)	0,99 (0,94–1,03)
História familiar de DM (n= 522)	250/444 (56,3%)	43/78 (55,1%)	0,95 (0,59–1,55)
DMG prévio (n=323) (para pacientes não-nulíparas)	31/278 (11,2%)	9/45 (20%)	1,99 (0,88–4,52)
Hipertensão arterial sistêmica (n=522)	100/444 (22,5%)	19/78 (24,4%)	1,11 (0,63–1,95)
Gestação múltipla (n=522)	12/444 (2,7%)	1/78 (1,3%)	0,47 (0,06–3,65)
História de SOP <sup>II</sup> (n=493)	31/418 (7,4%)	10/75 (13,3%)	1,92 (0,90–4,10)
Classificação da hiperglicemia = DIP (n = 522)	20/444 (4,5%)	17/78 (21,8%)	<b>5,91 (2,93–11,90)</b>
Uso de insulina durante a gestação (n = 442)	76/442 (17,2%)	24/78 (30,8%)	<b>2,14 (1,25 – 3,68)</b>

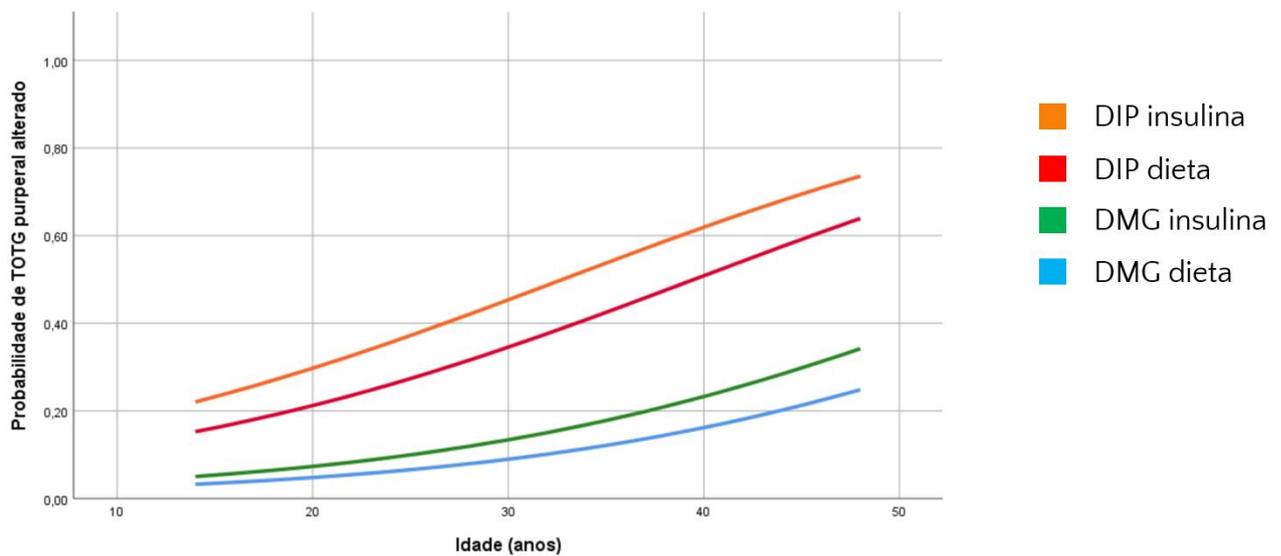
TOTG: Teste oral de intolerância a glicose; IMC: índice de massa corpórea; DM: diabetes mellitus; DMG: diabetes mellitus gestacional; SOP: síndrome dos ovários policísticos; DIP: *diabetes in pregnancy*

Uma regressão logística multivariada foi feita com as variáveis idade, DIP e uso de insulina. Essas variáveis foram elencadas pois se mostraram fatores de risco independentes para apresentar um TOTG anormal no puerpério. A probabilidade de apresentar um TOTG puerperal alterado foi calculada usando a equação abaixo e demonstrada graficamente na figura 2.

$$p = \frac{\text{Exp}[-4,79 + (1,68, \text{se DIP}) + (0,067 * \text{idade}) + (0,453, \text{se insulina})]}{1 + \text{Exp}[-4,79 + (1,68, \text{se DIP}) + (0,067 * \text{idade}) + (0,453, \text{se insulina})]}$$

**Figura 2 - Probabilidade de apresentar teste oral de tolerância à glicose alterado no puerpério**

DMG = diabetes mellitus gestacional; DIP = *diabetes in pregnancy*



## **5. DISCUSSÃO**

---

## 5 DISCUSSÃO

Em nossa comparação entre mulheres com diagnóstico de DIP e de DMG, aquelas do grupo DIP apresentaram história mais frequente de DMG em gestação anterior, maior IMC pré-gestacional, maior frequência de hipertensão arterial sistêmica, de gestação gemelar no momento do estudo e de uso de insulina para tratamento da hiperglicemia na gravidez. Além disso, também tiveram mais frequentemente recém-nascidos GIG e macrossômicos, e persistência da hiperglicemia após o parto, identificada por TOTG puerperal alterado. Não obstante, os níveis glicêmicos após o parto normalizaram-se em mais da metade dessas pacientes, sugerindo que atingir os critérios diagnósticos para diabetes na gestação propostos pela OMS está associado ao aumento do risco de alguns desfechos perinatais adversos, mas não significa manutenção do diagnóstico de diabetes após a gravidez em todos os casos.

A gestação é um período diabetogênico caracterizado por aumento da resistência insulínica, habitualmente atribuída aos efeitos de hormônios liberados pela placenta, como o hormônio lactogênio placentário, hormônio do crescimento e cortisol (12,24). Enquanto na primeira metade da gestação prevalece um estado anabólico de metabolismo, com o aumento de depósitos de gordura, a segunda metade representa um estado catabólico, com diminuição da sensibilidade à insulina, ou aumento da resistência insulínica (25). Essa diferença coincide com o aumento marcante na concentração dos hormônios liberados pela placenta após 20 semanas de idade gestacional (14). As células beta-pancreáticas maternas sofrem um processo de hiperplasia e de aumento em sua função, elevando a produção de insulina durante a gestação (26); quando as células beta-

pancreáticas não conseguem se adequar às novas necessidades do organismo e este incremento é insuficiente para vencer a maior resistência insulínica, ocorre a hiperglicemia (27–29).

O TOTG para rastreamento e diagnóstico de DMG é rotineiramente solicitado no fim do segundo trimestre da gestação, quando as alterações metabólicas relacionadas à gravidez já estão mais acentuadas. Portanto, rotular uma mulher como diabética devido a um resultado anormal de exame feito nesse período de modificações intensas do metabolismo pode ser discutível.

A dosagem da hemoglobina glicada pode ser usada para fazermos o diagnóstico de DM fora do ciclo gravídico-puerperal (15), mas sua utilização para diagnóstico na gestação não é consenso. A IADPSG considera a dosagem de hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% na primeira consulta como critério diagnóstico de DM(5), sem, no entanto, especificar um período ou trimestre da gestação em que esse exame deve ser feito. Porém, sabemos que a gravidez cursa com o aumento do *turnover* celular, que por sua vez influencia a dosagem da hemoglobina glicada e torna seu uso para diagnóstico na gestação questionável, principalmente no segundo e terceiro trimestres (15,30,31).

Assim como em Wong et al. (17), Sugiyama et al. (18), Mañè et al. (19) e Milln et al. (22), e ao contrário do que foi publicado por Sampaio et al. (21), em nossa análise as mulheres com DIP apresentaram IMC maior do que as do grupo DMG. Os achados de maior IMC, história mais frequente de DMG anterior, e frequência maior de hipertensão arterial sistêmica entre as mulheres do grupo DIP concordam com publicações prévias de que sobrepeso/obesidade, história de DMG e hipertensão arterial sistêmica são fatores de risco para a glicemia aumentada (1). É preciso reforçar, entretanto, que estes estudos

utilizaram critérios diagnósticos diferentes do que usamos em nosso serviço. Como ainda não há consenso mundial sobre a melhor estratégia para se diagnosticar DMG, várias entidades e associações sugerem diferentes exames e valores de corte de glicemia distintos entre si (6,7,10,11), o que dificulta a comparação de resultados.

Como já mencionado previamente neste manuscrito, as pacientes com níveis glicêmicos compatíveis com DIP representam um grupo muito heterogêneo, com grande variação de valores nas variáveis idade, IMC e glicemia de jejum inicial, fazendo com que esta população não possa ser facilmente caracterizada. Enquanto algumas apresentam glicemia de jejum bem abaixo do ponto de corte para diagnóstico de DMG por alteração na glicemia de jejum, outras apresentam valores muito próximos daqueles considerados para o diagnóstico de DMG. Isso indica que a hiperglicemia no grupo de mulheres que receberiam o diagnóstico de DIP por alteração à época do TOTG não pode ser exclusivamente atribuída ao metabolismo glicêmico basal alterado, mas, e principalmente, à sobrecarga metabólica imposta pela gestação e à falha do pâncreas em adequar a produção de insulina de acordo com as novas necessidades do organismo.

Um achado interessante da nossa casuística é que mais pacientes do grupo DIP apresentavam gestação múltipla. Os estudos disponíveis sobre DMG e gestação múltipla são inconclusivos e muitas vezes contraditórios (32–34). Enquanto Buhling et al.(34) não viram associação entre gestação gemelar e DMG, Hirsch et al. (33) notaram risco aumentado de mulheres com gestações gemelares apresentarem DMG. Rauh-Hain et al. (32) viram um risco de apresentar DMG quase duas vezes maior entre pacientes com gestação gemelar, especialmente entre mulheres jovens e negras. Das 36 pacientes com gestação múltipla na nossa coorte, 13 retornaram para a avaliação puerperal. Apenas uma

destas pacientes, do grupo DMG, apresentou TOTG pós-parto alterado, compatível com intolerância à glicose. Sabemos que o TOTG é um exame que demanda tempo e disponibilidade da paciente, e que a possibilidade de se ausentar pode ser um desafio ainda maior para mulheres com mais de um bebê em casa. Isso pode explicar por que quase 2/3 da população de mulheres com gestação múltipla não retornaram para a avaliação puerperal. Ainda assim, o achado de que quase todas as que retornaram para avaliação apresentaram exame normal, incluindo as duas mulheres com gestações múltiplas e diagnóstico de DIP, confirma que a gestação, em especial a gestação múltipla, é um momento de grande desafio metabólico e pode não ser a melhor ocasião para se estabelecer o diagnóstico de diabetes crônico.

A frequência do uso de insulina foi significativamente maior no grupo DIP, com 46,1% das gestantes deste grupo necessitando de tratamento farmacológico para manter bom controle glicêmico, em contraste com 14,3% das mulheres do grupo DMG. Nossa taxa de uso de insulina foi menor do que a descrita por Sugiyama et al. (18) e Mañè et al. (19). Outras publicações sugerem que 15 a 30% das gestantes diagnosticadas com DMG irão precisar de tratamento farmacológico para atingir e manter um bom controle glicêmico (13,35–37), o que é uma frequência maior que a que encontramos no grupo DMG e menor que a que observamos no grupo DIP.

As gestantes do grupo DIP deram à luz mais recém-nascidos GIG e macrossômicos, assim como descrito por Wong et al. (17) e Milln et al. (22). O estudo HAPO demonstrou que a hiperglicemia na gestação está associada ao aumento na frequência de fetos GIG, com uma ligação quase linear entre níveis glicêmicos e recém-nascidos GIG (16).

As mulheres do grupo DIP também apresentaram uma taxa maior de cesárea em comparação com o grupo DMG, o que pode ter ligação com o fato de ser um grupo composto por mulheres com maior IMC e com maior frequência de hipertensão arterial sistêmica (38–40). Deve-se ressaltar aqui que, no nosso serviço, não indicamos parto cesárea apenas devido ao diagnóstico de DMG.

As taxas de cesárea descritas neste estudo são maiores do que as publicadas por Wong et al. (17), Sugiyama et al. (18), Mañè et al.(19) e Milln et al. (22), mas são comparáveis com taxas nacionais. O Brasil tem uma das maiores taxas de parto cesárea do mundo, correspondendo a aproximadamente 55,7% dos nascimentos no país (41,42). Usando dados do sistema nacional, Paixão et al. (41) mostraram que mulheres do grupo 5 de Robson (mulheres multíparas com pelo menos uma cesárea anterior, com gestação única de feto cefálico e com 37 semanas ou mais) representaram o maior grupo de pacientes que tiveram parto entre os anos de 2011 e 2017, sendo responsáveis por 21,7% do total de partos, e a taxa de cesárea neste grupo foi de 84,9%.

Ao compararmos as taxas de recém-nascidos PIG, malformação congênita, óbito fetal e Apgar de 5 minutos menor que 7, não houve diferença estatística entre os grupos. As malformações congênitas representam uma complicação bem descrita do diabetes pré-gestacional, especialmente em mulheres com controle glicêmico ruim durante o período periconcepcional e de organogênese fetal (6,11,43). As gestantes avaliadas neste trabalho apresentaram glicemia de jejum normal na primeira consulta pré-natal, e, portanto, não apresentavam hiperglicemia no período periconcepcional.

No que se refere à avaliação puerperal, 522 pacientes retornaram após o parto, o que corresponde a 49,06% da nossa população inicial. Esse percentual é comparável com

taxas descritas anteriormente por outros autores (44–46). Das pacientes do grupo DMG que fizeram o exame puerperal, 12,6%, ou 61 pacientes, apresentaram resultado alterado do TOTG pós-parto – incluindo-se nessa categoria resultados compatíveis com glicemia de jejum alterada, intolerância a glicose e DM. Já entre as mulheres do grupo DIP, 17 mulheres tiveram o exame alterado, o que corresponde a 45,9%. Apenas 3 mulheres foram diagnosticadas com DM: uma do grupo DMG e duas do grupo DIP. Estes números são menores do que os descritos por Wong et al. (17), e comparáveis aos reportados por Tovar et al. (47). Mesmo que o grupo DIP tenha apresentado um risco quase seis vezes maior de ter o TOTG puerperal alterado em comparação com o grupo DMG, mais da metade dessas pacientes apresentou exame normal na avaliação pós-parto.

O seguimento após o parto deve ser feito objetivando-se identificar pacientes com diabetes mellitus, glicemia de jejum alterada ou intolerância a glicose (estes dois últimos também conhecidos, em conjunto, como pré-diabetes) que não haviam sido diagnosticadas antes da gestação (13). Ao identificar pacientes com metabolismo glicêmico alterado após o parto, conseguimos fornecer orientações e aconselhamento para prevenir ou retardar o aparecimento e progressão do pré-diabetes para diabetes (48). Além disso, conseguimos identificar pacientes que podem se beneficiar de orientações pré-concepcionais em uma futura gestação (13).

Na primeira avaliação puerperal, que geralmente ocorre entre 6 e 12 semanas após o parto, prefere-se o TOTG à hemoglobina glicada, já que essa ainda pode estar sendo influenciada pelo controle glicêmico do final da gestação e pelo aumento da taxa de renovação celular associado à gravidez (13). Se este TOTG estiver normal, as avaliações subsequentes devem ocorrer a cada 1 a 3 anos, a depender de outros fatores de

risco que a paciente apresente. Estas novas avaliações podem ser feitas com quaisquer testes glicêmicos recomendados para rastreamento (hemoglobina glicada, glicemia de jejum ou TOTG-75g) (13).

O diagnóstico de diabetes não é trivial e pode estar associado a sofrimento psicológico e estigma, tanto pessoal quanto social, principalmente se o paciente também for obeso (49,50). Muitas pessoas com DM sentem-se julgadas, inclusive por profissionais de saúde, como se fossem “preguiçosas” e “responsáveis pela doença” (49,51). Esse estigma está negativamente correlacionado à autoestima, ao autocuidado e a percepção da qualidade do serviço de saúde recebido (50,52,53). Devemos, portanto, ficar atentos à comunicação com o paciente e sua família e não banalizar o impacto que esse diagnóstico pode ter.

Sabe-se que o DMG está associado a aumento do risco de apresentar DM ao longo da vida (54,55), e que mulheres que apresentaram essa morbidade durante a gestação têm entre 7 e 10 vezes mais chance de ter diabetes mellitus tipo 2 do que mulheres normoglicêmicas durante a gravidez (55,56). Considerando-se que a intervenção precoce e intensiva, com oferecimento de orientações sobre a mudança do estilo de vida e acompanhamento profissional, apresenta uma boa custo-efetividade na prevenção do DM(48), não devemos nos furtar de fazer o seguimento correto das nossas pacientes.

Estratégias que aumentem a adesão à realização do TOTG puerperal são desejáveis. As principais barreiras identificadas por Sanderson et al. (57) em revisão sistemática publicada em 2018 foram o próprio TOTG, por ser um teste demorado; demandas sobre a mãe, que precisa cuidar de seu recém-nascido e nem sempre conta com

rede de apoio que possa assumir os cuidados com a criança durante o tempo de ausência materna; falta de informação e educação sobre os riscos do DMG além do período gestacional; percepção de risco diminuída, com algumas mulheres relatando acreditar que após o parto, não teriam mais nenhum risco; e por fim, falta de conhecimento por parte da equipe de saúde que atende a paciente e falha na comunicação e continuidade de cuidado entre os profissionais que compõem essa equipe.

Intervenções que podem aumentar a adesão à realização do TOTG pós-parto incluem adoção de sistemas de lembretes, que lembram a paciente sobre a importância e a data da avaliação puerperal, e também a equipe de saúde, incentivando os profissionais a entrarem em contato com a paciente para que realizem o teste, além do oferecimento de educação continuada de pacientes e profissionais de saúde, reforçando os critérios de reconhecimento do DMG e o risco de DM subsequente (57–59). Halperin et al. (58), em 2015, publicaram um estudo em que avaliaram o impacto de enviar lembretes para as pacientes e as equipes de saúde sobre a realização do TOTG. A publicação demonstrou aumento estatisticamente significativo na taxa de realização do TOTG em até seis meses após o parto comparando-se os grupos controle (sem lembretes, taxa de realização do teste: 14,3%), lembrete para paciente (taxa de realização do teste: 55,3%), lembrete para a equipe médica (taxa de realização do teste: 51,6%) e lembrete para a paciente e para a equipe médica (taxa de realização do teste: 60,5%), sugerindo então que uma intervenção barata e de relativa fácil implantação pode melhorar o rastreamento para DM em mulheres que tiveram DMG.

Em nossa casuística, identificamos a idade, a necessidade de tratamento farmacológico e a classificação da hiperglicemia como DIP como fatores de risco

independentes da manutenção do metabolismo glicêmico alterado após o parto. Os preditores identificados em nosso estudo diferem dos descritos por Bianchi et al., em 2021(60). Este grupo de autores avaliou uma população de 749 mulheres que teve diabetes gestacional e que fez a avaliação puerperal seguindo os mesmos critérios diagnósticos utilizados em nosso trabalho e identificou, através de regressão logística multivariada, duas variáveis preditoras independentes para o TOTG alterado após o parto: história familiar positiva para DM e alteração nas três medidas do TOTG durante a gestação. Ao contrário do que foi feito pelo grupo de Bianchi et al., nós não avaliamos o número de medidas alteradas no exame, mas sim se esses valores foram compatíveis com diagnóstico de DIP.

Como em nosso trabalho, a idade e a necessidade de insulina durante a gestação foram identificadas por Köhler et al. (61), junto com o IMC e a história familiar de diabetes, como fatores de risco para o desenvolvimento de DM ao longo de 20 anos em uma coorte de mulheres que tiveram diabetes gestacional. Neste trabalho, publicado em 2016, os autores também descrevem que a amamentação diminuiu o risco do desenvolvimento de DM.

Nossos resultados mostram graficamente (Figura 2) que pacientes com níveis glicêmicos compatíveis com DIP tem risco maior de apresentar metabolismo glicêmico alterado no pós-parto em comparação com as gestantes que apresentaram níveis glicêmicos mais baixos, compatíveis com diagnóstico de DMG e não de DIP. Esse risco também é maior entre as pacientes que precisaram de tratamento farmacológico para atingir bom controle glicêmico. Dessa forma, podemos considerar que há um gradiente de risco para manutenção de hiperglicemia após o parto quando consideramos níveis

glicêmicos e tratamento durante a gestação, sendo as pacientes com maior chance de permanecerem hiperglicêmicas aquelas com glicemia compatível com DIP, especialmente se elas precisaram de insulina durante a gestação. Mesmo assim, não podemos ignorar o fato de que mais da metade destas pacientes teve exame normal após o fim da gestação e que rotulá-las cronicamente como diabéticas seria exagerado.

Acreditamos que, ao acompanhar as mulheres com hiperglicemia na gestação identificada através do TOTG, a melhor estratégia é diagnosticá-las com DMG, mesmo se os níveis glicêmicos forem compatíveis com DIP, e estratificá-las quanto aos riscos de uso de insulina e de manutenção de metabolismo glicêmico alterado após o parto, oferecendo seguimento multidisciplinar e vigilância cuidadosa pré e pós-natal. Dessa maneira, podemos simplificar o esquema diagnóstico enquanto mantemos uma boa assistência e aconselhamos corretamente a paciente sem, contudo, sobrecarregar o sistema de saúde e possivelmente gerar impactos negativos sobre a qualidade de vida da paciente.

Reconhecer que a hiperglicemia na gestação tem impactos duradouros na vida da mulher, e oferecer seguimento e acompanhamento criteriosos, é essencial para melhorar a assistência à saúde. Assim, possibilitamos a identificação precoce e correta de alterações metabólicas e, conseqüentemente, a oferta de intervenções dirigidas que visam diminuir o risco cardiovascular e outros efeitos adversos da hiperglicemia a longo prazo (48,62,63).

## **6. CONCLUSÃO**

---

## 6 CONCLUSÃO

Este estudo permite concluir que:

1. as gestantes com níveis glicêmicos compatíveis com diabetes na gestação apresentaram maior IMC, mais frequentemente referiram ter tido DMG em gestação anterior, relataram mais frequentemente ter hipertensão arterial sistêmica, mais frequentemente apresentavam gestação múltipla e tiveram maior chance de usar insulina em comparação com as pacientes do grupo DMG
2. estas as gestantes também tiveram maior chance de dar à luz recém-nascidos GIG ou macrossômicos, em comparação com as pacientes do grupo DMG
3. as mulheres do grupo DIP apresentaram chance maior do que as do grupo DMG de ter o TOTG puerperal alterado
4. os fatores de risco associados com a manutenção do metabolismo glicêmico alterado após o parto foram idade mais avançada, hiperglicemia compatível com diagnóstico de DIP à realização do TOTG durante a gravidez e necessidade de insulina para tratamento da hiperglicemia durante a gestação.

**7. REFERÊNCIAS**

---

## 7 REFERÊNCIAS

1. IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Vol. 1, Sociedade Brasileira de Diabetes. Brasília; 2017. 1–36 p. Available from: <https://www.diabetes.org.br>
3. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva, 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Shah NS, Wang MC, Freaney PM, Perak AM, Carnethon MR, Kandula NR, et al. Trends in Gestational Diabetes at First Live Birth by Race and Ethnicity in the US, 2011-2019. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2022 May 24;42(2):64–5.
5. 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 Mar;33(3):676–82.
6. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S15–33.

7. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Oct;131 S3:S173–211.
8. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy [Internet]. World Health Organization, 2013. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85975>
9. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Internet]. World Health Organization; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
10. NICE guideline. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
11. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al.; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S255–82.
12. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019 Jul 11; 5(1).
13. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan 9;44 Suppl 1.

14. Zugaib M, Francisco RP, editors. *Zugaib Obstetrícia*. 4th ed. Barueri: Manole; 2020.
15. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2021 Dec 16;45 Suppl 1:S17–38.
16. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May;358(19):1991–2002.
17. Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Flack JR. The clinical significance of overt diabetes in pregnancy. *Diabet Med*. 2013 Apr;30(4):468–74.
18. Sugiyama T, Saito M, Nishigori H, Nagase S, Yaegashi N, Sagawa N, et al.; Japan Diabetes and Pregnancy Study Group. Comparison of pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy: a retrospective multi-institutional study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Jan;103(1):20–5.
19. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Chillarón JJ, Prados M, Pedro-Botet J, et al. Impact of overt diabetes diagnosed in pregnancy in a multi-ethnic cohort in Spain. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Apr;35(4):332–6.
20. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes*. 1979 Dec 1;28(12):1039–57.
21. Sampaio Y, Porto LB, Lauand TC, Marcon LP, Pedrosa HC. Gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy: characteristics, therapeutic approach and perinatal outcomes in a public healthcare referral center in Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Nov;65(1):79–84.

22. Milln J, Nakabuye B, Natamba BK, Sekitoleko I, Mubiru M, Namara AA, et al. Antenatal management and maternal/fetal outcomes associated with hyperglycaemia in pregnancy (HIP) in Uganda; a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 May;21(1):386.
23. Costa RA, Paganoti CF, Francisco R P V. Diabetes Gestacional. In: Zugaib M, Francisco RPV, editors. *Protocolos Assistenciais*. 6a ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2022. p. 685–695.
24. Weissman A, Drugan A. Glucose tolerance in singleton, twin and triplet pregnancies. *J Perinat Med*. 2016 Oct;44(8):893–7.
25. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin. obstet.gynecol*. 2007;50(4):938–48.
26. Ernst S, Demirci C, Valle S, Velazquez-Garcia S, Garcia-Ocaña A. Mechanisms in the adaptation of maternal  $\beta$ -cells during pregnancy. *Diabetes Management*. 2011 Mar;1(2):239–48.
27. Penno JR, Francisco RP, Giannella ML. *O polimorfismo de um único nucleotídeo rs17619600 no gene HTR2B modula a suscetibilidade ao diabetes mellitus gestacional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.
28. Assche FA, Aerts L, Prins F de. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978 Nov; 85(11): 818-20.
29. Scaglia L, Smith FE, Bonner-Weir S. Apoptosis contributes to the involution of beta cell mass in the post partum rat pancreas. *Endocrinology*. 1995 Dec;136(12):5461–8.

30. International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2009 Jun 5;32(7):1327–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699715/>
31. Edelson PK, James KE, Leong A, Arenas J, Cayford M, Callahan MJ, et al. Longitudinal Changes in the Relationship Between Hemoglobin A1c and Glucose Tolerance Across Pregnancy and Postpartum. *J. clin. endocrinol. metab.* 2020 Feb 3;105(5):e1999–2007.
32. Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, Wang A, Cohen B, Cohen A, et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Apr;22(4):293–9.
33. Hiersch L, Berger H, Okby R, Ray JG, Geary M, McDonald SD, et al. Incidence and risk factors for gestational diabetes mellitus in twin versus singleton pregnancies. *Arch. gynecol. obstet.* 2018 Jul 3;298(3):579–87.
34. Buhling KJ, Henrich W, Starr E, Lubke M, Bertram S, Siebert G, et al. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2003 Nov;269(1):33–6.
35. Oskovi-Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Management of Gestational Diabetes Mellitus. In: *Diabetes: from Research to Clinical Practice*. 2020. p. 257–72.
36. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Eng J Med.* 2009 Oct;361(14):1339–48.

37. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2477–86.
38. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate - A population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1091–7.
39. Pettersen-Dahl A, Murzakanova G, Sandvik L, Laine K. Maternal body mass index as a predictor for delivery method. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Feb 1;97(2):212–8.
40. Lynch CM, Sexton DJ, Hession M, Morrison JJ. Obesity and mode of delivery in primigravid and multigravid women. *Am J Perinatol*. 2008 Mar;25(3):163–7.
41. Paixao ES, Bottomley C, Smeeth L, da Costa MC, Teixeira MG, Ichihara MY, et al. Using the Robson classification to assess caesarean section rates in Brazil: an observational study of more than 24 million births from 2011 to 2017. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Aug;21(1):589.
42. Rudey EL, Leal MD, Rego G. Cesarean section rates in Brazil: trend analysis using the Robson classification system. *Medicine*. 2020 Apr;99(17):e19880.
43. Dude AM, Badreldin N, Schieler A, Yee LM. Periconception glycemic control and congenital anomalies in women with pregestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Apr;9(1):e001966.
44. Paul JC, Fitzpatrick JJ. Postpartum glucose screening among women with gestational diabetes. *Appl Nurs Res*. 2020 Dec;56:151341.

45. Battarbee AN, Yee LM. Barriers to Postpartum Follow-Up and Glucose Tolerance Testing in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Perinatol*. 2018 Mar;35(4):354–60.
46. Cosson E, Bihan H, Vittaz L, Khiter C, Carbillon L, Faghfour F, et al. Improving postpartum glucose screening after gestational diabetes mellitus: a cohort study to evaluate the multicentre IMPACT initiative. *Diabet Med*. 2015 Feb;32(2):189–97.
47. Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, Oken E. Postpartum screening for diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis*. 2011 Nov;8(6):A124–A124.
48. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S34–9.
49. Brunton SA. Blame and Shame: The Stigma of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2022 Jan 1;40(1):9–9.
50. Puhl RM, Himmelstein MS, Speight J. Weight Stigma and Diabetes Stigma: Implications for Weight-Related Health Behaviors in Adults With Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2022 Jan 1; 40(1):51–61.
51. Hunt D, Lamb K, Elliott J, Hemmingsen B, Slama S, Scibilia R, et al. A WHO key informant language survey of people with lived experiences of diabetes: Media misconceptions, values-based messaging, stigma, framings and communications considerations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Nov;193:110109.
52. Puhl RM, Himmelstein MS, Hateley-Browne JL, Speight J. Weight stigma and diabetes stigma in U.S. adults with type 2 diabetes: Associations with diabetes

- self-care behaviors and perceptions of health care. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Oct;168.
53. Pedrero V, Manzi J, Alonso LM. A Cross-Sectional Analysis of the Stigma Surrounding Type 2 Diabetes in Colombia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 1;18(23).
54. Li Z, Cheng Y, Wang D, Chen H, Chen H, Ming WK, et al. Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. *J Diabetes Res.* 2020;2020.
55. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *The BMJ.* 2020 May 13 [cited 2020 Aug 7];369. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1361>.
56. Moon JH, Kwak SH, Jang HC. Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med.* 2017 Jan 1;32(1):26–41.
57. Sanderson H, Loveman E, Colquitt J, Royle P, Waugh N, Tan BK. Improving uptake of postnatal checking of blood glucose in women who had gestational diabetes mellitus in universal healthcare settings: A systematic review. *J Clin Med.* 2018 Dec;8(1):E4.
58. Halperin IJ, Sehgal P, Lowe J, Hladunewich M, Wong BM. Increasing Timely Postpartum Oral Glucose Tolerance Test Completion in Women with Gestational Diabetes: A Quality-Improvement Initiative. *Can J Diabetes.* 2015 Dec;39(6):451–6.

59. Hamel MS, Werner EF. Interventions to Improve Rate of Diabetes Testing Postpartum in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2017 Feb;17(2).
60. Bianchi C, de Gennaro G, Brocchi A, Minaldi E, del Prato S, Bertolotto A. Risk factors associated with postpartum impaired glucose regulation in women with previous gestational diabetes. *J Diabetes Complications*. 2021 Apr 1;35(4).
61. Köhler M, Ziegler AG, Beyerlein A. Development of a simple tool to predict the risk of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2016 Jun 1;53(3):433–7.
62. Poola-Kella S, Steinman RA, Mesmar B, Malek R. Gestational Diabetes Mellitus: Post-partum Risk and Follow Up. *Rev Recent Clin Trials*. 2017 Sep 11;12.
63. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002 Dec 1;25(12):2165–71.

**ANEXOS**

---

A – Parecer Consubstanciado do CEP

---



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Repercussões materno-fetais do diabetes gestacional após adoção dos critérios diagnósticos propostos pela International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG):  
Um estudo de coorte

**Pesquisador:** Rossana Pulcineli Vieira Francisco

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 48868915.9.0000.0068

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.903.804

#### **Apresentação do Projeto:**

Estudo que tem como proposta acompanhar pacientes com diabetes gestacional, que é uma das complicações mais frequentes durante a gravidez, porém os pesquisadores informam que foram necessárias alterações no projeto do estudo.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar fatores clínicos e laboratoriais como ferramentas de predição do diagnóstico de DM tipo 2, intolerância a carboidratos ou síndrome metabólica após o parto em mulheres que tiveram DMG; avaliar fatores clínicos e laboratoriais como ferramentas de predição da necessidade do uso de insulina na gestação; avaliar fatores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos como ferramentas preditoras de desfechos perinatais adversos<sup>3</sup>. avaliar fatores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos como ferramentas preditoras de obesidade e hipertensão nos filhos de mães que tiveram DMG.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Risco mínimo, trata-se de busca de resultados do tratamento empregado.

Benefício para melhora da assistência da saúde da mulher nos anos subsequentes ao parto, poderão trazer benefícios para o atendimento de outras gestantes, como a adequação do

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 1.903.804

tratamento, diminuição de eventos adversos perinatais e melhor aplicação de recursos da saúde pública, racionalizando o ônus com exames, consultas de pré-natal e tratamento das gestantes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo abrangente, onde a amostra será de 2800 pacientes, o que causará impacto na identificação de gestantes que necessitam de diagnóstico e tratamento adequado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não há necessidade de TCLE na manipulação de dados retrospectivos de prontuários.

O TCLE esclarece para a paciente o convite para uma reavaliação clínica e laboratorial.

**Recomendações:**

Nada a declarar

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_833447_E2.pdf	28/11/2016 11:39:37		Aceito
Outros	CARTA_ENVIO_EMENDA_30_09_16.pdf	28/11/2016 11:35:43	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2_30_09_16.doc	28/11/2016 11:34:03	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE1_30_09_2016.doc	28/11/2016 11:33:42	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	EMENDA_BROCHURA_30_09_16.pdf	28/11/2016 11:33:23	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_30_09_16.doc	28/11/2016 11:32:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	INCLUSAO_PESQUISADOR_01_07_2016.pdf	01/07/2016 17:16:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_03_09_15.pdf	03/09/2015 10:17:13	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 1.903.804

Justificativa de Ausência	TCLE_03_09_15.pdf	03/09/2015 10:17:13	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_27_08_15.pdf	27/08/2015 13:10:18	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	APROVA_CIAPP.pdf	26/08/2015 11:12:18	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	APROVA_DOG.pdf	26/08/2015 11:11:44	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CAPPESQ.pdf	26/08/2015 11:11:13	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_DMG_30_07_15.pdf	26/08/2015 11:10:15	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 01 de Fevereiro de 2017

---

**Assinado por:**  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

**Bairro:** Cerqueira Cesar

**CEP:** 05.403-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)2661-7585

**Fax:** (11)2661-7585

**E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

B – Artigo publicado na revista *BMC Pregnancy and Childbirth*

---

RESEARCH

Open Access



# WHO criteria for diabetes in pregnancy: a retrospective cohort

Tatiana A. Zaccara<sup>1\*</sup>, Cristiane F. Paganoti<sup>2</sup>, Fernanda C. F. Mikami<sup>2</sup>, Rossana P. V. Francisco<sup>1</sup> and Rafaela A. Costa<sup>2</sup>

## Abstract

**Background:** Recognizing that hyperglycemia in pregnancy can impact both individually a patient's health and collectively the healthcare system and that different levels of hyperglycemia incur different consequences, we aimed to evaluate the differences and similarities between patients who met the diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus (GDM) or diabetes in pregnancy (DIP) according to the World Health Organization diagnostic criteria based on the 75 g oral glucose tolerance test (OGTT).

**Methods:** This retrospective study included a cohort of 1064 women followed-up at the Gestational Diabetes Unit of Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo (Sao Paulo, Brazil). Patients were classified into GDM and DIP groups, according to their OGTT results. Their electronic charts were reviewed to obtain clinical and laboratory data for all participants.

**Results:** Women in the DIP group had a higher pre-pregnancy body mass index (30.5 vs 28.1 kg/m<sup>2</sup>, odds ratio [OR] 1.07, 95% confidence interval [CI] 1.02–1.11), more frequently experienced GDM in a previous pregnancy (25% vs. 11%, OR 2.71, 95% CI 1.17–6.27), and were more likely to have chronic hypertension (43.1% vs. 23.5%, OR 2.46, 95% CI 1.47–4.11), a current twin pregnancy (10.8% vs. 2.9%, OR 4.04, 95% CI 1.70–9.61), or require insulin (46.1% vs. 14.3%, OR 5.14, 95% CI 3.06–8.65) than those in the GDM group. Patients in the DIP group also had a higher frequency of large-for-gestational-age infants (12.3% vs. 5.1%, OR 2.78, 95% CI 1.23–6.27) and abnormal postpartum OGTT (45.9% vs. 12.6%, OR 5.91, 95% CI 2.93–11.90) than those in the GDM group. Nevertheless, in more than half of the DIP patients, glucose levels returned to normal after birth.

**Conclusions:** Diabetes in pregnancy is associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes but does not equate to a diagnosis of diabetes post-pregnancy. It is necessary to identify and monitor these women more closely during and after pregnancy. Keeping patients with hyperglycemia in pregnancy engaged in healthcare is essential for accurate diagnosis and prevention of complications related to abnormal glucose metabolism.

**Keywords:** Diabetes in pregnancy, Gestational diabetes mellitus, World Health Organization, Glucose Tolerance Test

## Background

Hyperglycemia is one of the most common complications in pregnancy, affecting an estimated 15.8% of live births in 2019 [1]. Of these, 83.6% were due to gestational diabetes mellitus (GDM), and 8.5% were due to diabetes first

recognized during pregnancy [1]. All forms of hyperglycemia in pregnancy are associated with worse perinatal outcomes, but there are a few complications and different ways of management that are particular to each type of diabetes [2, 3].

In 2013, the World Health Organization (WHO) adopted the GDM criteria proposed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (fasting plasma glucose [FPG]  $\geq 5.1$  mmol/L, and/or 1-h plasma glucose [1 h-PG]  $\geq 10.0$  mmol/L, and/

\*Correspondence: tatiana.assuncao@hc.fm.usp.br

<sup>1</sup> Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da, Universidade de São Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



or 2-h plasma glucose [2h-PG]  $\geq 8.6$  mmol/L in the 75 g oral glucose tolerance test [OGTT]), with the caveat that the diagnostic criteria for non-pregnant adults should also apply to pregnant women [4]. According to this recommendation, patients with FPG  $\geq 7$  mmol/L at any time during pregnancy and/or 2h-PG  $\geq 11.1$  mmol/L in the OGTT are diagnosed with diabetes in pregnancy (DIP), rather than with GDM. By definition, these pregnancies are associated with a greater risk of congenital malformations and diabetes-related complications, and these women would not require repeat testing postpartum to confirm a diagnosis of diabetes. Nevertheless, in our clinic, patients with abnormal OGTT are considered to have GDM, rather than DIP, irrespective of their glucose levels.

Studies on this population are scarce. This study compared the characteristics and outcomes of women with GDM or DIP, classified according to the OGTT levels, as proposed by the WHO.

## Methods

This was a single-center, cohort study of women from the Gestational Diabetes Unit in the Obstetrics Department of Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo (Sao Paulo – Brazil), a tertiary hospital and reference center for high-risk pregnancies and fetal medicine. We analyzed the medical records of all patients, regardless of the number of fetuses, who were seen between 04/01/2012 and 03/26/2020 and diagnosed with GDM based on abnormal OGTT glucose levels (as defined by the IADPSG criteria). We aimed to evaluate the differences and similarities between patients who met the diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus (GDM) or diabetes in pregnancy (DIP) according to the World Health Organization diagnostic criteria based on the 75 g oral glucose tolerance test (OGTT). Patients with diagnosis of type 1 or type 2 diabetes were not included in this study.

Pregnant women who visit our Obstetrics Department, are offered an FPG test at the first appointment. If the FPG level is  $\geq 5.1$  mmol/L and  $< 7$  mmol/L, the patient is diagnosed with GDM and is followed up in the Gestational Diabetes Unit. If the FPG level is  $\geq 7$  mmol/L, the patient is diagnosed with overt diabetes and is followed up in the Antenatal Care Unit for Pregnant Women with Type 1 and Type 2 Diabetes. Universal screening with an OGTT is offered between 24 and 28 weeks to all patients who have an FPG level  $< 5.1$  mmol/L at the first appointment and the thresholds proposed by the IADPSG are used to identify GDM cases (FPG  $\geq 5.1$  mmol/L, and/or 1h-PG  $\geq 10.0$  mmol/L, and/or 2h-PG  $\geq 8.6$  mmol/L). Even if, in this test, FPG is  $\geq 7$  mmol/L or 2h-PG is

$\geq 11.1$  mmol/L, these patients are managed as GDM and are attended to in the corresponding unit.

All patients diagnosed with GDM in this study were followed up by a multidisciplinary antenatal team consisting of doctors, nurses, and dietitians. The patients received lifestyle change and nutritional recommendations and were also instructed to perform self-monitoring blood glucose measurements at least four times/day. If adequate glycemic control was not achieved with diet and exercise, insulin was used as the first option for pharmacological treatment. In our clinic, we follow patients with GDM until the gestational age of 39–40 weeks, when we offer labor induction or elective cesarean section, according to the fetus' and patient's health conditions and obstetric history. We do not perform elective cesarean section based only on the GDM diagnosis.

All patients diagnosed with GDM during pregnancy were offered an OGTT 6–12 weeks after delivery, and the American Diabetes Association criteria [3] were used to identify abnormal results, which included impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), and diabetes mellitus (DM). Impaired fasting glucose was defined as FPG levels of 5.6–6.9 mmol/L and IGT was defined as 2h-PG levels of 7.8–11 mmol/L. Diabetes mellitus was diagnosed at FPG  $\geq 7$  mmol/L or 2h-PG  $\geq 11.1$  mmol/L after a 75-g glucose load.

Electronic charts were reviewed, and the following data were obtained for each participant: age, pre-pregnancy body mass index (BMI), parity, history of GDM, family history of DM, connective tissue disease, chronic hypertension, asthma, smoking habit, history of polycystic ovary syndrome (PCOS), multiple pregnancy, FPG at the first appointment, gestational age at the screening OGTT, glucose levels on the OGTT, insulin requirements during pregnancy, as well as the fetus' gestational age at birth, sex, weight, congenital malformations, stillbirth, and 5-minute Apgar score. The return rate for follow-up appointments and postpartum OGTT glucose levels were also recorded.

The study was conducted with the approval of the Ethics Committee of Hospital das Clinicas – FMUSP, Sao Paulo, Brazil (CAAE: 48868915.9.0000.0068). Informed consent was waived because of its retrospective nature. All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations.

## Statistical analysis

Patients were classified into two groups according to the results of the OGTT, based on the WHO proposal [4]: the GDM group (FPG 5.1–6.9 mmol/L, and/or 1h-PG  $\geq 10$  mmol/L, and/or 2h-PG 8.6–11 mmol/L) and the DIP group (FPG  $\geq 7$  mmol/L and/or 2h-PG  $\geq 11.1$  mmol/L). Clinical and laboratory data were compared between

the two groups. Data were presented as medians (interquartile ranges), or absolute numbers and percentages, as appropriate.

For quantitative variables, the Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of the data distribution. As the data did not have a normal distribution, the Mann–Whitney U test was used to compare the groups. Association analysis for categorical variables was performed using the chi-squared test or Fisher's exact test, as applicable.

Since the persistence of hyperglycemia is a particular concern in cases with GDM and because patients with DIP could be permanently labeled as diabetic, we further classified patients according to the results of the puerperal OGTT, into normal ( $FPG \leq 5.5$  mmol/L and  $2h-PG \leq 7.7$  mmol/L) and abnormal ( $FPG \geq 5.6$  mmol/L or  $2h-PG \geq 7.8$  mmol/L) groups, and compared clinical and laboratory data, including the diagnosis of GDM or DIP, as dependent variables.

Univariate logistic regression was used to estimate the odds ratios (OR) and their respective 95% confidence intervals (CI) for comparison between the GDM and DIP groups and between normal and abnormal puerperal OGTT groups.

A multivariable logistic regression analysis was performed, which included statistically significant variables from the univariate logistic regression analysis and clinically relevant variables, to identify independent factors associated with the persistence of hyperglycemia after delivery (normal vs. abnormal puerperal OGTT groups). A log-linear function was used to estimate the probability of an abnormal postpartum OGTT (including IFG, IGT, and DM).

Statistical software SPSS version 26 (IBM SPSS Inc., Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis, and a  $P$ -value  $< 0.05$ , was considered statistically significant.

## Results

Overall, 2150 patients were followed-up at the gestational diabetes unit during the aforementioned period. Of these, 1065 had abnormal FPG levels early in pregnancy and 1085 had abnormal OGTT results. Twenty-one patients were excluded because they did not complete the OGTT and therefore could not be classified as having DIP or GDM. The remaining 1064 patients were included in this study and were classified into two groups according to their OGTT glucose levels: 999 in the GDM group and 65 in the DIP group. In five patients of the DIP group, only the FPG value was above the threshold; in 54, only the 2h-PG value exceeded the threshold, and in six, both values were above the thresholds.

The baseline, birth, and newborn characteristics of each group are presented in Table 1. Women in the DIP

group had higher pre-pregnancy BMI values, a more frequent history of GDM in a previous pregnancy, and were more likely to have chronic hypertension, a current twin pregnancy, and require insulin. There were no statistically significant differences in terms of a family history of diabetes, asthma, or history of PCOS.

In the DIP group, patients delivered earlier than those in the GDM group ([weeks+days]  $37 + 1$  vs  $38 + 2$ , OR 0.98, 95% CI 0.97–1.00), and delivery by cesarean section was more frequent (80.3% vs. 63.3%, OR 2.37, 95% CI 1.24–4.52). Moreover, the patients in the DIP group delivered large-for-gestational-age (LGA) and macrosomic newborns more often than the GDM group (12.3% vs. 5.1%, OR 2.78, 95% CI 1.23–6.27; 7.7% vs. 2.4%, OR 3.34, 95% CI 1.21–9.22, respectively). No other statistically significant differences were observed in other birth or neonatal characteristics. We defined LGA as a birthweight greater than the 90th percentile for the gestational age and small-for-gestational-age (SGA) as a birthweight less than the 10th percentile for the gestational age.

Regarding postpartum evaluation and screening, 522 patients returned for a follow-up appointment after parturition, corresponding to 49.06% of our cohort. There were no statistically significant differences between the groups in terms of the return rate for postpartum follow-up and screening. Approximately six-fold more patients in the DIP group had an abnormal postpartum OGTT. Table 2 summarizes the available postpartum screening data. Comparisons between patients who returned for postpartum evaluation and those who did not return for postpartum evaluation showed that only the age and usage of insulin at birth were statistically different, as seen in Table 3.

We then divided the 522 women into two groups according to their puerperal 75g-OGTT results. The first group comprised 444 women with normal postpartum glucose levels, while the second group comprised 78 women with abnormal postpartum OGTT results. Women with abnormal postpartum OGTT results were older (35 vs. 34, OR 1.06, 95% CI 1.02–1.11) and more frequently classified as DIP (21.8% vs. 4.5%, OR 5.91, 95% CI 2.93–11.90). Their characteristics are compared in Table 4.

Multivariable logistic regression analysis was performed, including age and DIP, which were independent risk factors for an abnormal postpartum OGTT. Insulin use during pregnancy was also included because of its clinical relevance and because it was statistically significantly different between patients who did and did not return for the postpartum evaluation. The probability of having an abnormal postpartum OGTT was then calculated using the equation that is given below and graphically represented in Fig. 1.

**Table 1** Baseline, birth, and newborn characteristics of women followed up in the Gestational Diabetes Unit

Variable (n of recorded data)	GDM (n = 999) Median (IQR) N (%)	DIP (n = 65) Median (IQR) N (%)	Odds ratio (95% CI)
Age, years (n = 1064)	33 (29–37)	33 (28–37)	1.00 (0.96–1.04)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (n = 1042)	28.1 (23.8–31.3)	30.5 (26.2–33.9)	<b>1.07 (1.02–1.11)</b>
Nullipara at first appointment (n = 1064)	394/999 (39.4%)	33/65 (50.8%)	1.58 (0.96–2.61)
Family history of DM (n = 1064)	542/999 (54.3%)	35/65 (53.8%)	0.98 (0.60–1.63)
Previous GDM (n = 637) (for non-nullipara patients)	66/604 (10.9%)	8/32 (25.0%)	<b>2.72 (1.18–6.29)</b>
Connective tissue disease (n = 1043)	39/978 (4.0%)	2/65 (3.1%)	0.76 (0.18–3.24)
Chronic hypertension (n = 1064)	235/999 (23.5%)	28/65 (43.1%)	<b>2.46 (1.47–4.11)</b>
Asthma (n = 865)	42/800 (5.3%)	4/65 (6.2%)	1.18 (0.41–3.41)
Smoking habit (n = 1057)	61/992 (6.1%)	5/65 (7.7%)	1.27 (0.49–3.28)
Twin pregnancy (n = 1064)	29/999 (2.9%)	7/65 (10.8%)	<b>4.04 (1.70–9.61)</b>
History of PCOS (n = 1002)	77/937 (8.2%)	5/65 (7.7%)	0.93 (0.36–2.39)
Fasting glucose at first appointment (mmol/L) (n = 907)	4.5 (4.2–4.7)	4.6 (4.2–4.8)	1.02 (0.98–1.06)
Gestational age at OGTT (weeks) (n = 1064)	26 + 4 ([25 + 0] – [28 + 3])	27 + 1 ([25 + 4] – [28 + 4])	1.00 (0.99–1.01)
Fasting plasma glucose-OGTT (mmol/L) (n = 1064)	5.0 (4.6–5.3)	5.4 (5.0–6.3)	<b>1.09 (1.06–1.11)</b>
1-h plasma glucose (mmol/L) (n = 1044)	9.0 (7.9–10.2)	11.5 (10.5–12.8)	<b>1.05 (1.04–1.06)</b>
2-h plasma glucose (mmol/L) (n = 1064)	8.6 (7.3–9.3)	11.9 (11.3–13.0)	<b>1.12 (1.09–1.14)</b>
Insulin use during pregnancy (n = 1045)	140/980 (14.3%)	30/65 (46.1%)	<b>5.14 (3.06–8.65)</b>
Gestational age at birth (weeks + days) (n = 854)	38 + 2 ([37 + 1] – [39 + 3])	37 + 1 ([36 + 0] – [38 + 6])	0.98 (0.97–1.00)
Cesarean section (n = 865)	509/804 (63.3%)	49/61 (80.3%)	<b>2.37 (1.24–4.52)</b>
Newborn sex = female (n = 893) <sup>a</sup>	416/828 (50.2%)	30/65 (46.2%)	1.18 (0.11–6.75)
Congenital malformation (n = 923) <sup>a</sup>	46/852 (5.4%)	5/71 (7.0%)	1.33 (0.51–3.45)
Stillbirth (n = 889) <sup>a</sup>	14/822 (1.7%)	1/67 (1.5%)	0.87 (0.11–6.75)
Birth weight (g) (n = 887) <sup>a</sup>	3069 (2640–3402)	2960 (2382–3420)	1.00 (0.99–1.00)
SGA <sup>a</sup> (n = 860)	114/795 (14.3%)	12/65 (18.4%)	1.50 (0.77–2.92)
LGA <sup>a</sup> (n = 860)	41/795 (5.1%)	8/65 (12.3%)	<b>2.78 (1.23–6.27)</b>
Macrosomia (birthweight > 4000 g) <sup>a</sup> (n = 887)	20/822 (2.4%)	5/65 (7.7%)	<b>3.34 (1.21–9.22)</b>
5-min Apgar < 7 <sup>a</sup> (n = 904)	64/839 (7.6%)	3/65 (4.6%)	0.59 (0.18–1.92)

OGTT Oral glucose tolerance test, GDM Gestational diabetes mellitus, DIP Diabetes in pregnancy, BMI Body mass index, DM Diabetes mellitus, PCOS Polycystic ovary syndrome, SGA Small for gestational age, LGA Large for gestational age, IQR Interquartile range, CI Confidence interval

<sup>a</sup> Due to twin pregnancies, there were 1100 fetuses; the denominator refers to the number of fetuses/neonates

**Table 2** Postpartum evaluation of women diagnosed with gestational diabetes

Variable (n of recorded data)	GDM Median (IQR) N (%)	DIP Median (IQR) N (%)	Odds ratio (95% CI)
Returned for postpartum OGTT	485/999 (48.5%)	37/65 (56.9%)	1.41 (0.85–2.33)
Abnormal OGTT	61/485 (12.6%)	17/37 (45.9%)	<b>5.91 (2.93–11.90)</b>
Fasting plasma glucose-OGTT (mmol/L) (n = 522)	4.7 (4.4–5.0)	5.0 (4.7–5.3)	<b>1.06 (1.03–1.09)</b>
2-h plasma glucose-OGTT (mmol/L) (n = 519)	5.6 (4.7–6.5)	6.8 (5.6–8.6)	<b>1.02 (1.01–1.03)</b>

GDM Gestational diabetes mellitus, DIP Diabetes in pregnancy, OGTT Oral glucose tolerance test, Three patients did not complete the test, IQR Interquartile range, CI Confidence interval

**Table 3** Comparison between patients who returned and who did not return for postpartum evaluation

Variable (n of recorded data)	Returned for postpartum evaluation Median (IQR) N (%)	Did not return for postpartum evaluation Median (IQR) N (%)	Odds ratio (95% CI)
Age (n = 1064)	34 (30–38)	32 (27–37)	<b>1.05 (1.03–1.07)</b>
BMI (n = 1042)	27.5 (24.3–31.5)	27.2 (23.5–31.9)	1.00 (0.98–1.02)
Nullipara (n = 1064)	204/522 (39.0%)	221/542 (40.8%)	0.93 (0.73–1.19)
Family history of DM (n = 1064)	293/522 (56.1%)	284/542 (52.4%)	1.16 (0.91–1.48)
Previous GDM (n = 643) (for non-nullipara patients)	41/322 (12.7%)	34/321 (10.6%)	1.23 (0.76–2.00)
Connective tissue disease (n = 1043)	24/511 (4.7%)	17/532 (3.2%)	1.49 (0.79–2.81)
Chronic hypertension (n = 1064)	119/522 (22.8%)	144/542 (26.6%)	0.82 (0.62–1.08)
Asthma (n = 865)	21/441 (4.8%)	25/424 (5.9%)	0.80 (0.44–1.45)
Smoking habit (n = 1057)	33/519 (6.4%)	33/538 (6.1%)	1.04 (0.63–1.71)
Twin pregnancy (n = 1064)	13/522 (2.5%)	23/542 (4.2%)	0.58 (0.29–1.15)
PCOS history (n = 1002)	41/493 (8.3%)	41/509 (8.1%)	1.04 (0.66–1.63)
Hyperglycemia classification = DIP (n = 1064)	37/522 (7.1%)	28/542 (5.2%)	1.40 (0.84–2.32)
Congenital malformation (n = 887)	19/419 (4.5%)	30/468 (6.4%)	0.69 (0.38–1.25)
Stillbirth (n = 1064)	7/522 (1.3%)	6/542 (1.1%)	1.21 (0.41–3.64)
Insulin use at birth (n = 1045)	100/521 (19.2%)	70/524 (13.4%)	<b>1.54 (1.10–2.15)</b>

BMI Body mass index, DM Diabetes mellitus, GDM Gestational diabetes mellitus, PCOS Polycystic ovary syndrome, DIP Diabetes in pregnancy

**Table 4** Clinical characteristics of women who received postpartum follow-up in the Gestational Diabetes Unit

Variable (n of recorded data)	Normal postpartum OGTT Median (IQR) N (%)	Abnormal postpartum OGTT Median (IQR) N (%)	Odds ratio (95% CI)
Age, years (n = 522)	34 (30–38)	35 (32–39)	<b>1.06 (1.02–1.11)</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup> (n = 515)	27.5 (24.4–31.6)	27.5 (24.1–30.8)	0.99 (0.94–1.03)
Family history of DM (n = 522)	250/444 (56.3%)	43/78 (55.1%)	0.95 (0.59–1.55)
Previous GDM (n = 323)	31/278 (11.2%)	9/45 (20%)	1.99 (0.88–4.52)
Chronic hypertension (n = 522)	100/444 (22.5%)	19/78 (24.4%)	1.11 (0.63–1.95)
Connective tissue disease (n = 511)	20/433 (4.6%)	4/78 (5.1%)	1.12 (0.37–3.36)
PCOS (n = 493)	31/418 (7.4%)	10/75 (13.3%)	1.92 (0.90–4.10)
Hyperglycemia classification = DIP (n = 522)	20/444 (4.5%)	17/78 (21.8%)	<b>5.91 (2.93–11.90)</b>
Twin pregnancy (n = 522)	12/444 (2.7%)	1/78 (1.3%)	0.47 (0.06–3.65)

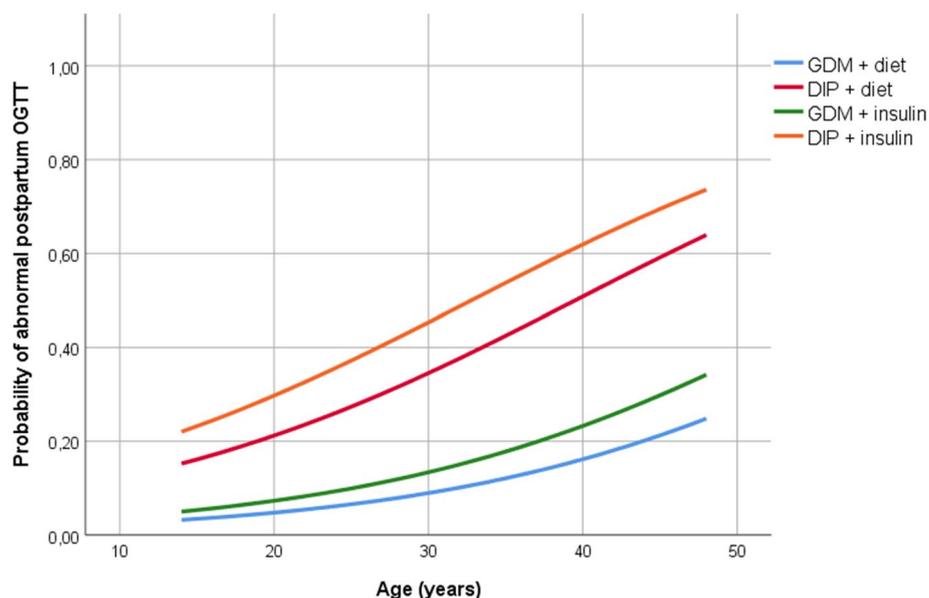
OGTT 75-g oral glucose tolerance test, BMI Body mass index, DM Diabetes mellitus, GDM Gestational diabetes mellitus, PCOS Polycystic ovary syndrome, DIP Diabetes in pregnancy, IQR Interquartile range, CI Confidence interval

$$p = \frac{\text{Exp}[-4.79 + (1.68, \text{if DIP}) + (0.067 * \text{age}) + (0.453, \text{if insulin})]}{1 + \text{Exp}[-4.79 + (1.68, \text{if DIP}) + (0.067 * \text{age}) + (0.453, \text{if insulin})]}$$

## Discussion

In our comparison of women with DIP and those with GDM, the DIP group had more frequent histories of GDM, had higher pre-pregnancy BMIs, and were more likely to have chronic hypertension, current twin

pregnancies, an insulin requirement, LGA infants, and abnormal postpartum OGTT results. Nevertheless, glucose levels normalized postpartum in more than half of these patients. This implies that meeting the WHO criteria for diabetes during pregnancy is associated with increased risk for some adverse



**Fig. 1** Probability of abnormal postpartum oral glucose tolerance test (OGTT) according to patient age and hyperglycemia classification during pregnancy (gestational diabetes mellitus [GDM] or diabetes in pregnancy [DIP]). The model also takes into account whether the patient's blood sugar levels were managed by diet alone (diet) or whether insulin was required (+insulin). An abnormal result included diagnoses of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus

perinatal outcomes but does not equate to a diagnosis of diabetes.

Pregnancy is a diabetogenic period characterized by hyperinsulinemia and increased insulin resistance, usually attributed to the effects of placenta-released hormones [2, 5]. Screening for hyperglycemia using the OGTT is typically performed late in the second gestational trimester when these pregnancy-related metabolic changes are more marked. Therefore, labeling a patient as diabetic because of an abnormal OGTT result during this period may be arguable.

The findings of higher BMIs, a more frequent history of GDM in a previous pregnancy, and a greater proportion of chronic hypertension in the DIP group agreed with previous reports that overweight/obesity, history of GDM, and hypertension are risk factors for elevated blood glucose [1].

Interestingly, more patients in the DIP group were carrying twins. The literature on GDM and multiple-pregnancies is inconclusive and even contradictory [6–8]. Of the 36 patients with twin pregnancies in this cohort, only 13 returned for the puerperal follow-up and screening. Only one of these, from the GDM group, had an abnormal puerperal OGTT result (IGT), confirming that pregnancy (and particularly multiple pregnancies) is associated with a metabolic challenge, and may not be a proper window for establishing a chronic diabetes diagnosis.

The rate of insulin use during pregnancy was significantly higher in the DIP group, with 46.1% requiring pharmacological treatment to achieve adequate glycemic control, compared to 14.3% of the GDM patients. The insulin-use frequency in our cohort was lower than that described by Sugiyama et al. [9] in a Japanese multicentric study. However, different criteria for GDM diagnosis were used in that study. As there are no globally accepted criteria, different boards and colleges suggest distinct tests and glucose thresholds for diagnosing GDM [3, 10–12], hampering comparison between studies. Other studies have suggested that 15–30% of women diagnosed with GDM cannot control glycemic levels with lifestyle modifications only and will require pharmacological treatment [3, 13].

Patients with DIP had more LGA and macrosomic newborns. Hyperglycemia in pregnancy is associated with an increased frequency of LGA, with an almost linear association between glucose levels and LGA newborns [14].

There was no significant difference between the groups in terms of the rates of infants who were SGA, congenital malformations, stillbirth and 5-minute Apgar score < 7. Congenital malformations are a well-established complication of pre-pregnancy diabetes, particularly in women with poor glycemic control during the peri-conceptional and fetal organogenesis periods [3, 10]. Thus, a higher incidence of fetal abnormalities in

the DIP group might have been expected but was not observed. Our patients had normal first appointment FPG levels and therefore were not hyperglycemic during the peri-conceptual period. The high frequency of associated morbidity, particularly chronic hypertension, among our patients may explain the rates of SGA newborns above 10%.

Of the 522 patients with follow-up, only three were diagnosed with DM: one from the GDM and two from the DIP groups. In the GDM group, 12.6% had abnormal postpartum OGTT results (DM, IFG, and IGT), whereas, in the DIP group, the frequency was 45.9%. These numbers were lower than those described by Wong et al. [15] and comparable to those reported by Tovar et al. [16]. Importantly, although the DIP group had a six-fold higher rate of abnormal OGTT than the GDM group, more than half of the women in this group had normal OGTTs 6–12 weeks postpartum.

The strength of this study was the large number of cases reviewed and the fact that they were all treated as GDM, following the same protocol throughout the study, thus minimizing the effect of treatment protocols on the pregnancy outcomes. This study also had limitations, such as the relatively small number of patients who returned for postpartum evaluation (49.06%). Nevertheless, this rate is comparable to those described previously [17–19].

## Conclusions

Recognizing women with DIP and keeping them engaged in healthcare is necessary for closer monitoring during and post-pregnancy. This should include active puerperal follow-up, proper screening, and counseling. However, pregnant patients should not be labeled as diabetic based only on the glucose levels of the pregnancy OGTT, as this may inflict an unnecessary burden on the patients and the healthcare system.

Future studies should explore ways to increase the postpartum follow-up and screening rates and should prospectively study populations of women with hyperglycemia in pregnancy as well as women expecting twins.

## Abbreviations

GDM: Gestational diabetes mellitus; WHO: World Health Organization; IADSPG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups; FPG: Fasting plasma glucose; 2h-PG: 2-h plasma glucose; OGTT: Oral glucose tolerance test; DIP: Diabetes in pregnancy; IFG: Impaired fasting glucose; IGT: Impaired glucose tolerance; DM: Diabetes mellitus; BMI: Body mass index; PCOS: Polycystic ovary syndrome; OR: Odds ratios; CI: Confidence intervals.

## Acknowledgments

None.

## Authors' contributions

TZ: conceptualized the study, designed the study, collected patient data, interpreted the data, drafted the initial manuscript, critically reviewed the manuscript. CP: collected patient data, critically reviewed the manuscript. FM: collected patient data, critically reviewed the manuscript. RF: conceptualized the study, designed the study, critically reviewed the manuscript. RC: conceptualized the study, designed the study, collected patient data, interpreted the data, critically reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

None.

## Availability of data and materials

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

### Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of Hospital das Clínicas – FMUSP, Sao Paulo, Brazil (CAAE: 48868915.9.0000.0068). The need for informed consent was waived because of the retrospective nature of the study. All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations.

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da, Universidade de São Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil. <sup>2</sup>Divisão de Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.

Received: 18 February 2022 Accepted: 22 April 2022

Published online: 03 May 2022

## References

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. <https://www.diabetesatlas.org>.
- McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S15–33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>.
- World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization; 2013. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85975>. Accessed 17 Aug 2021.
- Weissman A, Drugan A. Glucose tolerance in singleton, twin and triplet pregnancies. *J Perinat Med*. 2016;44:893–7. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0186>.
- Buhling KJ, Henrich W, Starr E, Lubke M, Bertram S, Siebert G, et al. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;269:33–6. <https://doi.org/10.1007/s00404-003-0483-z>.
- Hiersch L, Berger H, Okby R, Ray JG, Geary M, McDonald SD, et al. Incidence and risk factors for gestational diabetes mellitus in twin versus singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298:579–87. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4847-9>.
- Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, Wang A, Cohen B, Cohen A, et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:293–9. <https://doi.org/10.1080/14767050802663194>.

9. Sugiyama T, Saito M, Nishigori H, Nagase S, Yaegashi N, Sagawa N, et al. Comparison of pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy: a retrospective multi-institutional study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:20–5. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.020>.
10. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, et al. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S255–82. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.038>.
11. NICE. guideline. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
12. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131:S173–211. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30033-3).
13. Oskovi-Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Management of gestational diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:257–72. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2020\\_552](https://doi.org/10.1007/5584_2020_552).
14. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358:1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
15. Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Flack JR. The clinical significance of overt diabetes in pregnancy. *Diabet Med.* 2013;30:468–74. <https://doi.org/10.1111/dme.12110>.
16. Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, Oken E. Postpartum screening for diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis.* 2011;8:A124 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22005617>.
17. Battarbee AN, Yee LM. Barriers to postpartum follow-up and glucose tolerance testing in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Perinatol.* 2018;35:354–60. <https://doi.org/10.1055/S-0037-1607284>.
18. Paul JC, Fitzpatrick JJ. Postpartum glucose screening among women with gestational diabetes. *Appl Nurs Res.* 2020;56:151341. <https://doi.org/10.1016/J.APNR.2020.151341>.
19. Cosson E, Bihan H, Vittaz L, Khiter C, Carbillon L, Faghfour F, et al. Improving postpartum glucose screening after gestational diabetes mellitus: a cohort study to evaluate the multicentre IMPACT initiative. *Diabet Med.* 2015;32:189–97. <https://doi.org/10.1111/dme.12631>.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)

