



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estratégias para a diminuição da Diabetes Gestacional em mulheres de risco

Ana Raquel Borges Sousa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

Covilhã, junho de 2019

Dedicatória

Este trabalho é dedicado à minha família e aos meus amigos que me acompanharam durante estes anos de curso. Sem vocês nada disto seria possível.

Agradecimentos

Aos meus pais, por todos os sacrifícios e apoio incondicional durante esta longa viagem. Devolhes tudo o que sou. Obrigada por me darem a oportunidade de construir um futuro melhor, espero não vos desiludir nunca.

À minha irmã Inês, igualmente pelo apoio incondicional, por ser a alegria da casa e o alento nos momentos mais difíceis.

Aos meus avós, tios e primos, por me ensinarem o verdadeiro significado da palavra família, pela união, pelo apoio e por serem um pedacinho de mim.

Ao Alexandre Fonseca, por ser a minha âncora, por acreditar em mim quando eu não o faço. Por me incentivar a sair da zona de conforto e conhecer coisas novas. Por me completar de uma forma inacreditável e despertar o melhor de mim.

Às minhas musas, que tornam isto mais especial. À musa Inês, a melhor companheira de estágio de sempre, que tem sempre uma palavra amiga e está sempre pronta a ajudar. À musa Rita, pelas longas conversas, pela amizade incondicional e pelo carinho todo. À musa Marta, a minha beirã que me deixa sempre de sorriso na cara, pela sorte de ter uma amizade destinada pelas estrelas.

Ao Eduardo Cruz, meu “filho” da Covilhã e meu grande amigo, por me mostrar que apesar de longe se está perto. Pela companhia em longas viagens, por todas as aventuras, pelas conversas profundas até de madrugada e pelo companheirismo e amizade.

À restante família da Covilhã, aos meus Croquetes e às minhas colegas de casa, que tornam esta passagem por cá memorável, de quem vou ter (já tenho) saudades. Por me receberem de braços abertos e me fazerem sorrir todos os dias, por me fazerem levar no coração esta pequena cidade.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Moutinho, pela sugestão do tema e pela ajuda e paciência com que me foi guiando durante a realização deste trabalho. Por de certo modo me ter feito também crescer um pouco mais nesta fase.

Prefácio

*“We ourselves feel that what we are doing is just a drop in the ocean.
But the ocean would be less because of that missing drop.”*

Madre Teresa de Calcutá

Resumo

Introdução: A Diabetes Gestacional (DG) é uma condição definida como “qualquer nível de intolerância à glicose, com início durante a gravidez, que resulta em hiperglicemia de gravidade variável”. A prevalência em Portugal tem vindo a aumentar, sendo de 7,2% em 2015, segundo dados divulgados pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Sabe-se que está associada a complicações a curto e a longo prazo, quer para a grávida, quer para o recém-nascido. Na prática obstétrica, a atuação médica centra-se no rastreio/diagnóstico precoce da DG e no tratamento para controlo da glicemia ao longo da gravidez e prevenção da morbilidade fetal. Têm-se perspectivado atitudes clínicas que visam prevenir ou atrasar o surgimento da DG em mulheres com risco acrescido.

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão da literatura existente e reunir informação sobre as medidas farmacológicas e não farmacológicas que podem ser usadas para prevenir o aparecimento desta condição em mulheres de risco e diminuir a morbilidade associada.

Métodos: para a realização deste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Cochrane. Os critérios de inclusão foram: estudos realizados em mulheres com pelo menos 1 fator de risco para DG, sem diabetes prévia à gravidez, em mulheres já grávidas, com o intuito de prevenir o aparecimento de DG. Assim sendo, foram excluídos artigos referentes a abordagens com início antes da conceção, no pós-parto e para tratamento da DG já diagnosticada. Apenas artigos escritos em português, inglês e alemão foram incluídos.

Resultados: foram incluídos nesta revisão da literatura 54 publicações. Destas, 19 são referentes às intervenções de atividade física/exercício físico, 7 à alimentação e 8 combinação de ambos (intervenção estilo de vida). Além disso, das estratégias novas foram encontrados 2 estudos sobre o efeito da Vitamina D, 6 publicações sobre a suplementação com mio-inositol, 5 acerca do potencial dos probióticos, 1 sobre o uso de óleo de peixe e, finalmente, 6 com utilização de metformina para prevenção da DG. Das intervenções, apenas algumas parecem ter potencial para reduzir a incidência de DG em grávidas com fatores de risco, tendo ocorrido em alguns estudos com suplementação com mio-inositol e de probióticos, além dos associados à alimentação e estilo de vida.

Conclusão: algumas destas estratégias parecem ter potencial na prevenção da DG. No entanto, ainda não existem estudos suficientes nem de dimensão adequada que validem essas intervenções. Para além de apostar na prevenção e controlo pré-concepcional dos FR modificáveis, é importante identificar os subgrupos que terão maior benefício com estas novas

Estratégias para a diminuição da Diabetes Gestacional em mulheres de risco

intervenções estudadas e aperfeiçoar o diagnóstico e tratamento, quando não for possível preveni-la.

Palavras-chave

diabetes gestacional; gravidez; prevenção; estilo de vida; alimentação; atividade física; probióticos; mio-inositol; vitamina D; metformina; óleo de peixe.

Abstract

Introduction: Gestational Diabetes (GD) is a condition defined as "any level of glucose intolerance, with onset during pregnancy, resulting in hyperglycemia of varying severity". The prevalence in Portugal is increasing, being of 7.2% in 2015, according to data of the Portuguese Society of Diabetology. GD is known to be associated with short and long-term complications, for both mother and child. The clinical practice focuses only on early screening/diagnosis and treatment of GD for better glycemic control throughout pregnancy and prevention of fetal morbidity. There are some new clinical interventions that aim to prevent or delay DG in high risk women.

Goal: This study aims to review existing literature on this topic and gather information on pharmacological and non-pharmacological interventions that can be used to prevent this condition in pregnant women at risk, reducing associated complications.

Methods: for this literature review a research was carried out in PubMed and Cochrane databases. Inclusion criteria were: studies performed in pregnant women with at least 1 risk factor for GD, without overt diabetes, in order to prevent the onset of GD. Therefore, articles referring to approaches that started before conception, on the postpartum period or was referred to treatment of previously diagnosed DG were excluded. Only articles written in portuguese, english and german were included.

Results: 54 studies were included in this literature review. Out of these, 19 refer to physical activity/exercise interventions, 7 to diet only and 8 refer to the combination of both (also known as "lifestyle intervention"). In addition, 2 studies on the effect of Vitamin D, 6 publications on myo-inositol supplementation, 5 on the potential of probiotics, 1 on the use of fish oil and, finally, 6 on the use of metformin for the prevention of DG. Only a few seem to have the potential to reduce the incidence of GD in pregnant women with risk factors, like is shown in some studies with myo-inositol and probiotic supplementation and in those associated with diet and lifestyle interventions.

Conclusion: some of these strategies seem to have potential in DG prevention. However, there are still insufficient data to support their application in clinical practice. The existing studies vary immensely among themselves. In addition to focus on the pre-pregnancy prevention and control of modifiable risk factors, it is important to identify the subgroups that will most benefit from these new interventions and improve diagnosis and treatment when it is not possible to prevent gestational diabetes.

Keywords

Gestational diabetes; pregnancy; prevention; lifestyle; diet; physical activity; probiotics; myo-inositol; vitamin D; metformin; fish-oil.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Prefácio.....	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	x
Abstract.....	xi
Keywords	xii
Índice	xiii
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas.....	xvii
Lista de Acrónimos.....	xix
Capítulo 1. Introdução	1
1.1. Diabetes gestacional: definição e classificação	1
1.2. Epidemiologia	1
1.3. Fisiopatologia da Diabetes Gestacional	2
1.4. Fatores de Risco	2
1.5. Rastreio e Diagnóstico.....	3
1.6. Complicações Associadas	6
Capítulo 2. Objetivos.....	9
Capítulo 3. Metodologia	11
Capítulo 4. Atitudes médicas para prevenir a Diabetes Gestacional	13
4.1. Intervenções já recomendadas na prática atual.....	13
4.1.1. Alimentação Saudável.....	13
4.1.2. Atividade Física e Exercício	15
4.1.1. Estilo de Vida	17
4.2. Intervenções alternativas em estudo	18
4.2.1. Inositol	18
4.2.2. Vitamina D	20
4.2.3. Óleo de Peixe.....	20
4.2.4. Probióticos	21
4.2.5. Metformina.....	22
Capítulo 5. Conclusões e Perspetivas Futuras	25
Referências Bibliográficas	29

Lista de Figuras

Figura 1. Algoritmo do rastreio e diagnóstico de DG.	4
Figura 2. Morbilidade/Fisiopatologia.	7
Figura 3 Diagrama da seleção dos artigos.	12

Lista de Tabelas

Tabela 1. Prevalência da Diabetes Gestacional, em Portugal Continental 2010-2016	2
Tabela 2. Critérios de diagnóstico de DG segundo Carpenter e Coustan e a DGS - IADPSG	5
Tabela 3. Padronização da PTGO com 75g de glicose	5
Tabela 4. Ganho de peso recomendado de acordo com o IMC materno prévio à gravidez	14
Tabela 5. Contraindicações à prática de exercício aeróbio durante a gravidez.....	16

Lista de Acrónimos

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AF	Atividade física
DG	Diabetes Mellitus Gestacional/Diabetes Gestacional
DGS	Direção Geral de Saúde
DM1	Diabetes Mellitus do tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus do tipo 2
ECR	Ensaio Clínico Controlado Randomizado
HAPO	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome</i>
IADPSG	Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez
IDF	Federação Internacional da Diabetes
IMC	Índice de Massa Corporal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTOG	Prova de Tolerância Oral à Glicose
SOP	Síndrome do Ovário Poliquístico
UFC	Unidade Formadora de Colónias

Capítulo 1. Introdução

1.1. Diabetes gestacional: definição e classificação

A Diabetes Mellitus Gestacional ou Diabetes Gestacional (DG) é definida como qualquer grau de intolerância à glicose que resulta em hiperglicemia (ou seja, um nível de açúcar no sangue acima do valor de referência) e é detetado pela primeira vez durante a gravidez. Por ser muito abrangente, esta definição pode levar a alguma confusão. É importante prever a inclusão de duas categorias distintas: a diabetes prévia não diagnosticada que só é detetada durante a gravidez e a Diabetes Gestacional, que geralmente só se desenvolve no 2º trimestre da gravidez (1).

1.2. Epidemiologia

Durante os últimos anos verificou-se um aumento na prevalência da diabetes mellitus do tipo 1 (DM1) e do tipo 2 (DM2), inclusivamente entre mulheres em idade fértil (2). A incidência da DG também está a aumentar como resultado do aumento das taxas de obesidade na população em geral e do aumento das gravidezes em mulheres mais velhas (2).

A Federação Internacional da Diabetes (IDF) é uma das instituições cujo trabalho é feito no sentido de compreender melhor a epidemiologia da diabetes. É difícil obter informação sobre a prevalência mundial desta patologia, por isso a IDF criou uma metodologia que permite estimar esses valores e ter noção da gravidade do problema. Assim sendo, estimam que a hiperglicemia na gravidez tenha afetado 16,2% dos nascimentos em todo o mundo em 2017 e que aproximadamente 86,4% se devam à diabetes gestacional e a diabetes prévia à gravidez seja responsável por de cerca de 13,8% dos casos (3). Prevê-se que em 2045 o número de mulheres entre os 20 e 79 anos que têm diabetes (sendo que 1 em cada 3 está em idade reprodutiva) aumente para 308 milhões (3).

Outros autores referem que a diabetes complica aproximadamente 6% a 9% das gravidezes. Consideram que 2% de todas as mulheres grávidas têm diabetes prévia à gravidez (sendo a DM2 a mais comum) e que aproximadamente 90% dos casos de diabetes diagnosticados pela 1ª vez na gravidez sejam de DG (4).

A realidade do nosso país também reflete a tendência global. Os dados mais recentes sobre a prevalência da DG em Portugal (Tabela 1) foram divulgados pela Direção Geral de Saúde (DGS) em 2017, no Programa Nacional para a Diabetes, (5). É possível confirmar a tendência crescente com o aumento significativo do número de casos totais de DG de 2014 para 2015, com prevalência de 7,2% de em 2015. Em 2016, apesar de moderado, este número continuou a aumentar tendo-se apurado uma prevalência da DG de 7,5% nesse ano (5).

Tabela 1. Prevalência da Diabetes Gestacional, em Portugal Continental | 2010-2016

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016*
Casos totais	3.576	3.809	3.482	3.720	4.327	4.847	5.033
Prevalência da DG	4,4%	4,9%	4,8%	5,8%	6,7%	7,2%	7,5%
Prevalência DG - partos utentes < 20 anos	0,8%	1,3%	1,4%	1,4%	1,8%	1,9%	1,9%
Prevalência DG - partos utentes [20-29] anos	2,4%	2,8%	2,9%	3,6%	4,2%	4,6%	4,7%
Prevalência DG - partos utentes [30-39] anos	5,6%	6,2%	5,9%	6,9%	7,8%	8,4%	8,6%
Prevalência DG - partos utentes ≥ 40 anos	10,9%	14,3%	13,5%	15,3%	16,5%	15,9%	16,5%

Adaptado de DSIA/DGS, 2017

1.3. Fisiopatologia da Diabetes Gestacional

As alterações fisiológicas normais durante a gravidez provocam um certo grau de insulinoresistência mais para o final da gravidez. Esta pode ser explicada pelo aumento da produção de hormonas que se associam às alterações do metabolismo da glicose com o objetivo de promover o uso de nutrientes pelo feto (4). Uma das principais hormonas é o lactogénio placentário humano (hLP) que promove a lipólise com aumento dos ácidos gordos circulantes e a diminuição da absorção da glicose (6). Outras hormonas também parecem ter algum efeito anti-insulínico, como os estrogénios e a progesterona que interferem com a ligação insulina-glicose e a insulinase que é produzida pela placenta e degrada a insulina em certo grau (4). As mudanças na sensibilidade à insulina relacionam-se inversamente com mudanças na massa gorda materna (6). Algumas mulheres já têm um certo grau de resistência à insulina antes de engravidar e pensa-se que é isso que as faz desenvolver DG (7). Aumento de alguns fatores inflamatórios como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e a Interleucina 6 (IL6) e de outras citocinas (ex: leptina, principalmente relacionada com o peso materno antes da gravidez) podem estar na base dessa insulinoresistência pré-gestacional (7). Face a estes fatores, a DG ocorre porque há uma incapacidade de sintetizar a insulina suficiente para exceder a resistência.

1.4. Fatores de Risco

São vários os fatores de risco associados ao desenvolvimento da DG, entre os fatores maternos podemos incluir o excesso de peso e a obesidade, definidos por um Índice de Massa Corporal

>25 kg/m², o ganho excessivo de peso durante a gravidez e a idade materna progressivamente mais avançada (REF).

Os antecedentes obstétricos de morte fetal intrauterina inexplicada, de macrosomia (isto é, recém-nascido com peso ao nascer >P95 ou >4500 gramas), antecedentes pessoais de DG em gravidez prévia e os antecedentes de Diabetes Mellitus em familiar de primeiro grau, também predis põe ao desenvolvimento desta condição (8).

A interação entre fatores de risco genéticos e ambientais também tem um papel importante na DG, sendo que a etnia e a raça podem estar na origem do seu desenvolvimento. Por exemplo, Jenum et al. chegaram à conclusão de que ter origem numa minoria étnica, em particular na Sul-asiático, é um preditor independente para DG, quaisquer que sejam os critérios usados (9). Por outro lado, mulheres com origem afro-americana, hispânica e as provenientes do Médio Oriente, Marrocos e Egito também têm risco aumentado (8).

Assume-se que outros motivos que induzam uma elevação da insulinoresistência para além do normal e fisiológico relacionado com a gravidez tenham um papel no aparecimento da DG. Neste grupo incluem-se antecedentes pessoais de alterações metabólicas como a síndrome do ovário poliquístico (SOP), a hipertensão arterial sistémica associada à gravidez, o uso de medicação hiperglicemiante e a gravidez múltipla são outros a ser considerados.

Existem algumas escalas validadas para estimar o risco de desenvolver DG (10), sendo a Escala de Van Leeween é que tem melhor *performance* (11). Apesar de importantes, estas ferramentas de cálculo de risco são fundamentalmente utilizadas como critério para rastreio nos locais onde este não é universal.

1.5. Rastreio e Diagnóstico

Antigamente os critérios da OMS para diagnóstico de DG com a PTOG com 75g de glicose eram iguais para os indivíduos não grávidos, visto que a PTOG-75g era e é usada universalmente para o diagnóstico de diabetes e pré-diabetes nestes indivíduos.

A primeira vez que se estudou e propôs valores de referência para o diagnóstico usando a população grávida, foi aquando do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) (12). Uma coorte multinacional que incluiu mais de 23 mil grávidas. Neste estudo, utilizando a PTGO-75g, foi demonstrada uma correlação linear entre os valores da glicemia materna entre as 24 e 28 semanas de gestação, e o aumento do risco de complicações para a mãe, feto e recém-nascido (12).

Esse estudo conduziu a uma reformulação cuidada dos critérios de diagnóstico. Assim sendo, surgiram as recomendações da IADPSG (13), desenvolvidas numa tentativa de produzir *guidelines* e critérios para o diagnóstico da DG que se baseassem em evidência científica

relativa aos eventos adversos na gravidez e foram decididas em consenso de peritos a nível mundial.

Em Portugal, os critérios da IADPSG foram adotados pela Direção Geral de saúde em 2011 (14) e recomendadas pela OMS em 2013 e pelo Consenso sobre Diabetes e Gravidez (15).

Apesar da controvérsia na adoção internacional destas medidas, uma vez conseguida, permitirá comparações entre as diferentes populações no que diz respeito à prevalência da DG e à eficácia do tratamento (13). Apesar dos esforços nesse sentido, ainda não se alcançou um consenso internacional para o diagnóstico da DG.

É recomendado fazer uma avaliação da glicemia plasmática em jejum em todas as grávidas na primeira consulta pré-natal, para rastreio de potencial diabetes pré-existente (ver Figura 1). Contudo, há locais onde não se faz e este rastreio só é feito caso a mulher tenha fatores de alto risco para DG.

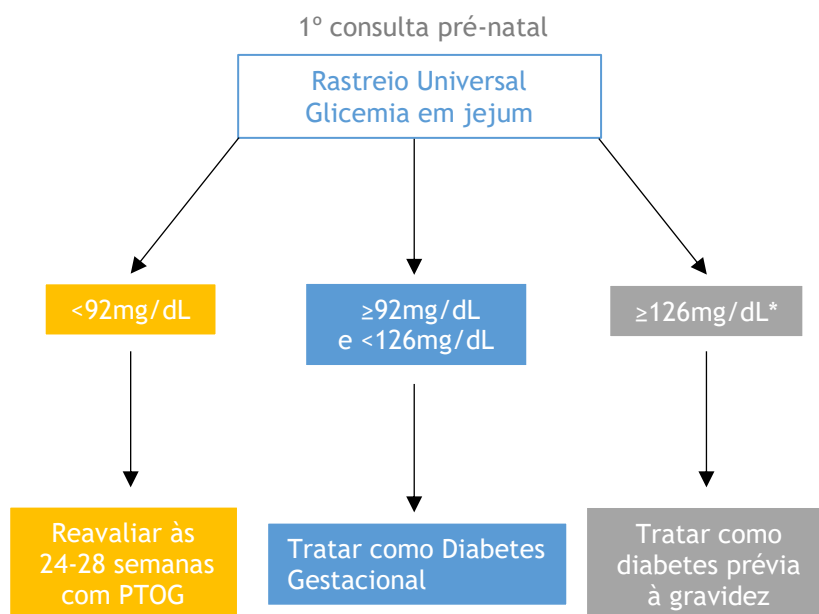


Figura 1. Algoritmo do rastreio e diagnóstico de DG.

* ou medição ocasional $>200\text{mg/dL}$ + confirmação

Apesar disso, as *guidelines* e os critérios de diagnóstico de GD variam entre países e entre as sociedades científicas em todo o mundo (ver Tabela 2), tornando as estimativas da sua prevalência difícil.

A *American Diabetes Association* (ADA) prevê essencialmente duas estratégias para o diagnóstico (16):

1. Abordagem em dois tempos, em que primeiro é realizada uma PTOG com 50g de glicose e, caso os valores se encontrem alterados, é feita outra PTOG com 100g de glicose (diluída em 400mL de água) e avaliação segundo os critérios de Carpenter e Coustan (Tabela 2.), com medições da glicemia plasmática às 0h, 1h, 2h e 3h. É bastante usada nos EUA e outros países, sendo os critérios para diagnóstico baseados na predição da mãe vir a desenvolver diabetes no futuro e não nas complicações associadas;

2. Abordagem em um só tempo: em que é feita uma PTOG com 75g de glicose (diluída em 250-300mL de água) e avaliação segundo critérios da DGS-IADPSG (Tabela 2.), com medições às 0h, 1h e 2h.

Tabela 2. Critérios de diagnóstico de DG segundo Carpenter e Coustan e a DGS - IADPSG

	PTOG com 100g (Carpenter e Coustan)	PTOG com 75g (IADPSG)
Glicemia em jejum mg/dL (mmol/L)	≥ 95 (5.3)	≥ 92 (5.1)
1h mg/dL (mmol/L)	≥ 180 (10.0)	≥ 180 (10.0)
2h mg/dL (mmol/L)	≥ 155 (8.6)	≥ 153 (8.5)
3h mg/dL (mmol/L)	≥ 140 (7.8)	-

Nota: PTOG-100g positiva quando 2 ou mais valores são atingidos ou ultrapassados; PTOG- É considerada positiva quando pelo menos 1 valor está alterado.

É importante ter em atenção que determinados fatores podem alterar o resultado da PTO. Por essa razão é importante obedecer a certas recomendações antes da sua realização (ver Tabela 3) (15).

Tabela 3. Padronização da PTGO com 75g de glicose

<i>Alimentação não restritiva, incluindo pelo menos 150g de hidratos de carbono e atividade física regular nos três dias que precedem a prova.</i>
<i>No dia da prova, manter jejum de 8h e não superior a 12h (ingestão de água é permitida; enfatizar que o café com açúcar prejudica o teste)</i>
<i>Não fumar ou caminhar durante o teste</i>
<i>Tomar nota de medicações e intercorrências que podem alterar o teste</i>
<i>Ingestão da solução de 75g de glicose dissolvidas em 250-300mL de água em, no máximo, 5 minutos.</i>
<i>O sangue colhido deve ser centrifugado imediatamente para separação do plasma e medida da glicémia. Caso não seja possível, colher o sangue em tubos fluoretados e mantê-los a 4°C até à centrifugação que deve ser feita rapidamente.</i>

1.6. Complicações Associadas

A diabetes na gravidez pode ter implicações a curto e a longo prazo para a saúde da mãe e do feto/recém-nascido, como foi demonstrado no estudo HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*) (12).

Aborto, pré-eclâmpsia e parto pré-termo são mais comuns em mulheres com diabetes prévia à gravidez. As grávidas com diabetes também têm mais risco de desenvolver infecções (4).

As complicações obstétricas que ocorrem com mais frequência em mulheres com DG incluem: parto pré-termo, polihidrâmnios, interrupção do trabalho de parto, associando-se a maiores taxas de parto induzido e de cesariana (2).

As complicações para o feto/recém-nascido incluem macrossomia, distocia do ombro, hipoglicemia neonatal e mortalidade perinatal (12). Além dessas podemos encontrar hiperbilirrubinemia, policitemia, hipocalcemia, resultando em um maior número de admissões na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal.

Hoje em dia, sabe-se também que a ocorrência de DG aumenta o risco futuro de vir a desenvolver DM2. Aproximadamente metade das mulheres com história de DG desenvolvem DM2 em 5 a 10 anos após o parto (17). Além disso, esta condição contribui para características da síndrome metabólica como é o caso da hipertensão, dislipidemia e microalbuminúria, que estão ligadas à doença cardiovascular (18). Os filhos de mães com DG também têm maior suscetibilidade para a obesidade infantil e desenvolver diabetes ao longo da vida (19).

A relevância da DG é mundialmente reconhecida pelos sistemas de saúde. As complicações a curto e a longo prazo são numerosas, mas até à data pouco se tem feito além das recomendações para uma alimentação saudável e exercício físico e orientação para diagnóstico e tratamento. Conhecendo os fatores de risco esta condição, haverá forma de prevenir o seu desenvolvimento?

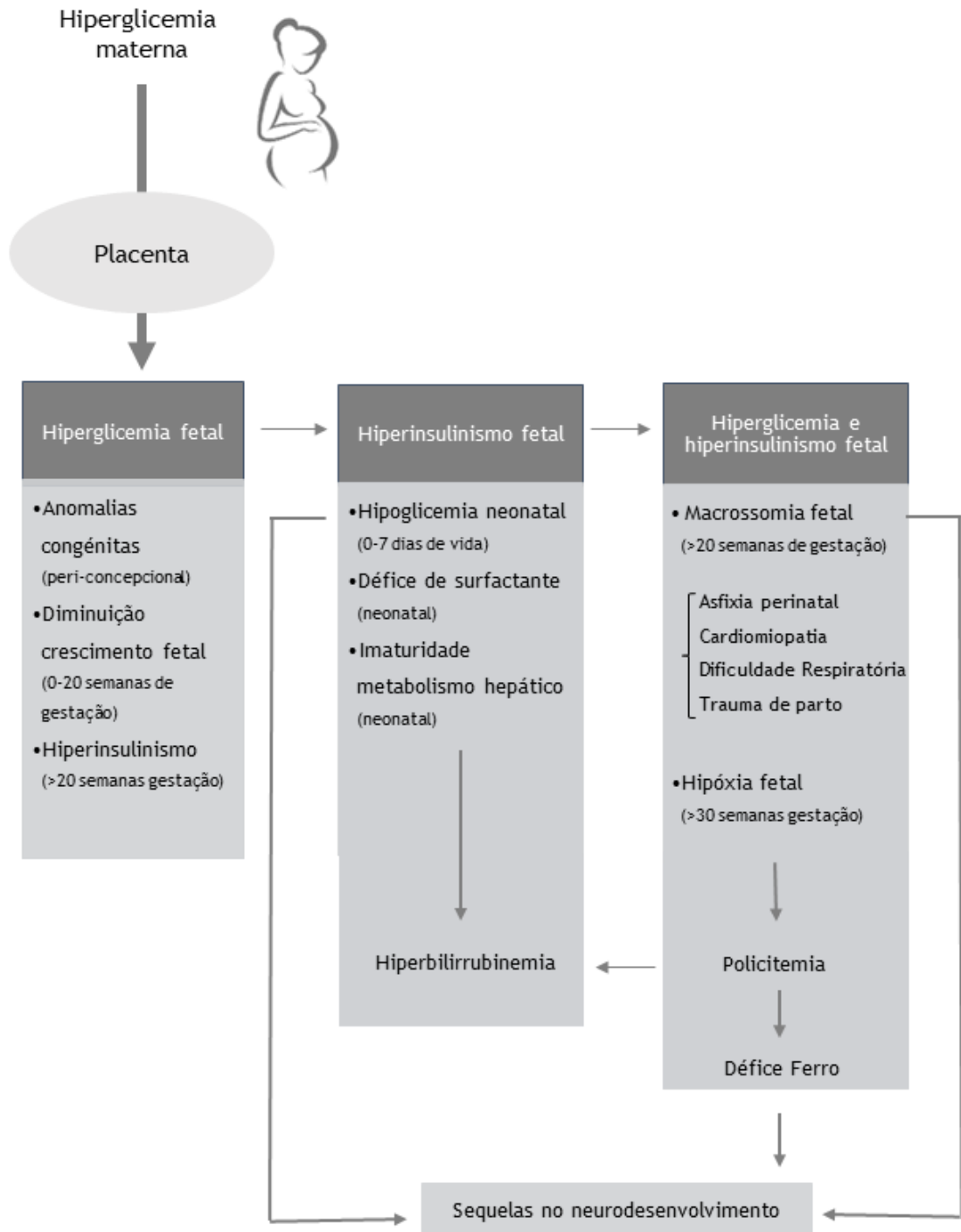


Figura 2. Morbilidade/Fisiopatologia.

Adaptado de Barthell, JE and Georgieff, MK (20)

Capítulo 2. Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é analisar a evidência científica atual sobre as intervenções obstétricas cuja finalidade é diminuir o risco de desenvolver Diabetes Gestacional, assim como identificar as vantagens e desvantagens de cada uma, conhecendo o seu potencial para remodelar o futuro da abordagem das mulheres com fatores de risco conhecidos.

Foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- Aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos e fatores de risco relacionados com o desenvolvimento da Diabetes Gestacional;
- Conhecer o perfil da diabetes gestacional em Portugal;
- Conhecer as estratégias de prevenção primária, já utilizadas de forma rotineira na prática médica, dirigidas aos fatores de risco conhecidos para a diabetes gestacional;
- Conhecer estratégias de prevenção alternativas, ainda sob investigação, que tenham potencial de aplicação na prática clínica;
- Sobre cada medida identificada saber qual a evidência atual, a sua eficácia e identificar as vantagens e desvantagens associadas.

Capítulo 3. Metodologia

A metodologia usada para a realização desta monografia consistiu na pesquisa de artigos científicos, no período compreendido entre setembro de 2018 e abril de 2019.

Para o efeito, recorreu-se à base de artigos científicos Pubmed e Cochrane, utilizando os seguintes termos de pesquisa (incluindo termos “MeSh” - *Medical Subject Headings*): “Diabetes, Gestacional” [Mesh] em combinação com termos “prevention”, “supplements”, “lifestyle”, “diet”, “physical activity”, “Inositol” [Mesh], “metformin”, “probiotics”, “vitamin D”. Não foi imposta limitação do ano de publicação nem da linguagem durante a pesquisa.

Apesar de parecer lógico que é essencial apostar no planeamento, prevenção e controlo de fatores de risco modificáveis antes da conceção, na grande maioria dos casos o seguimento clínico inicia-se após a mulher engravidar. Por essa razão, nesta monografia serão incluídos apenas estudos em mulheres que já se encontrem grávidas e que incidam principalmente naquelas que tenham fatores de risco e estudos que se reportem à prevenção do aparecimento de DG. Assim sendo, os que fazem referência a abordagens com início antes da conceção ou após o parto e os que se referem ao tratamento da DG serão excluídos.

Durante a pesquisa inicial foram encontradas 1336 publicações, sendo que após uma revisão dos títulos e resumos foram selecionados 126 artigos e, após avaliação de elegibilidade por texto completo, selecionaram-se 72 estudos para serem incluídas nesta monografia.

Foram ainda adicionadas 19 publicações identificadas através das referências nos estudos previamente selecionados e fazendo a pesquisa manual através de referências incluídas nas revisões sistemáticas/meta-análises.

As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, dando primazia a estudos mais recentes. Foram incluídas essencialmente publicações em língua inglesa e portuguesa, com data de publicação posterior a 2001 (inclusivé).

Foram ainda consultados o livro de texto “Beckmann and Ling’s Obstetrics and Gynecology” e os *websites* e bases de dados da *American Diabetes Association (ADA)*, *International Diabetes Federation (IDF)*, *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), Organização Mundial de Saúde (OMS) e Direção Geral de Saúde (DGS).

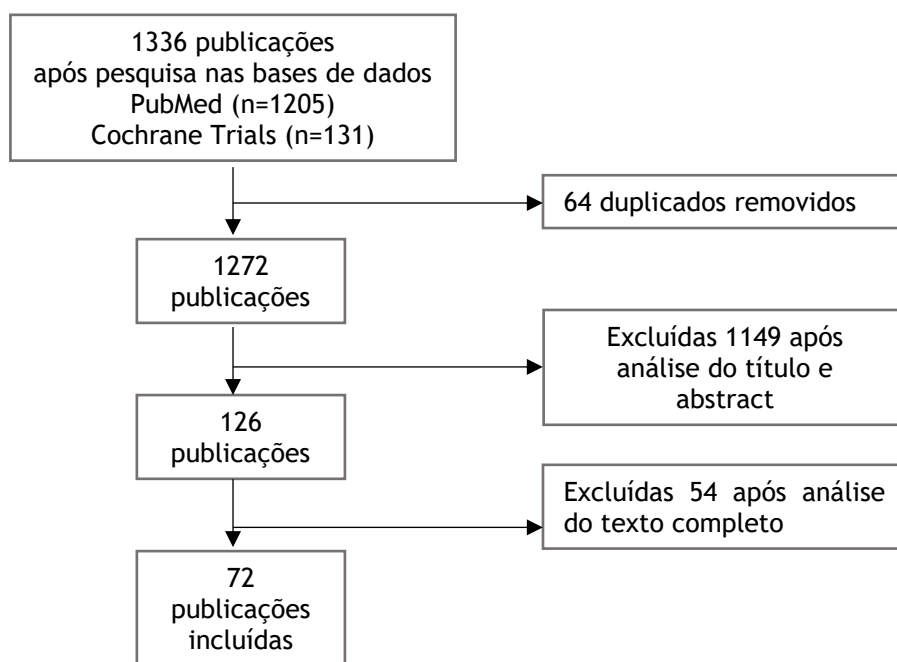


Figura 3 Diagrama da seleção dos artigos.

Capítulo 4. Atitudes médicas para prevenir a Diabetes Gestacional

4.1. Intervenções já recomendadas na prática atual

4.1.1. Alimentação Saudável

A alimentação é a principal fonte de nutrientes para o adequado desenvolvimento fetal na gravidez. Faz sentido conceber um plano alimentar que se enquadre nas recomendações de uma alimentação saudável para a grávida e que, sempre que possível, se adequa ao seu estado nutricional, hábitos e preferências alimentares (15).

As recomendações de acordo com o Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável da DGS (21) e da Organização Mundial da Saúde são as seguintes (22):

- O aporte calórico deve ser distribuído por 6 a 7 refeições por dia, sendo 3 delas principais, 2-3 intermédias e uma antes de deitar. A ceia deve conter hidratos de carbono complexos, de forma a evitar a hipoglicemia noturna e cetose matinal.

- O valor calórico total deverá obedecer à seguinte distribuição de macronutrientes:

- 50-55% de hidratos de carbono (aporte mínimo 175 gr/dia);
- 30% de gorduras;
- 15-20% de proteínas.

Deve também ter-se em consideração, na dieta da grávida, os micronutrientes fundamentais como os minerais (ferro, iodo e cálcio), vitaminas (ácido fólico, vitamina C e vitaminas lipossolúveis) e as fibras solúveis e insolúveis (15). Nas grávidas de risco as regras devem ser aplicadas com mais intensidade, com especial atenção ao índice e carga glicémica dos alimentos.

É também fundamental avaliar a progressão ponderal, aconselhando sobre o ganho de peso adequado durante a gravidez (Tabela 4). No 1º trimestre é esperado um aumento de peso total de 0,5 a 2kg (15).

São inúmeros os estudos encontrados sobre a alimentação nas grávidas como ferramenta para diminuir o risco de DG. Contudo, as evidências não parecem ser conclusivas sobre qual o melhor padrão alimentar seguir durante a gravidez nas mulheres de risco para DG.

Alguns autores demonstram que o aconselhamento intensivo tem benefícios, mas apenas para melhorar a qualidade da alimentação em grávidas de risco (23-25) ou auxiliar no controlo do peso.

Tabela 4. Ganho de peso recomendado de acordo com o IMC materno prévio à gravidez

Estado Nutricional	IMC antes de engravidar (Kg/m ²)	Ganho de peso total (Kg)	Ganho de peso médio por semana 2º e 3ºT (kg)
Baixo peso	<18,5	12,5 a 18	0,5
Peso normal	18,5 - 24,9	11,5 a 16	0,4
Excesso de peso	25 - 29,9	7 a 11,5	0,3
Obesidade	≥30	5 a 9	0,2

Adaptado de Institute of Medicine “Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines”. Washington, DC: National Academies Press; 2009.

Quinlivan et al (2011) relatam efeitos significativos na incidência de DG e no controlo do peso com a utilização de uma abordagem multidisciplinar em 4 passos em mulheres obesas (26). Esta estratégia consistia em: 1) continuidade do seguimento pelo mesmo médico; (2) pesagem à chegada a cada consulta; (3) uma intervenção de cinco minutos por um “tecnologista de alimentação” que perguntava os hábitos alimentares das mulheres do dia anterior, fornecia informações sobre a leitura de rótulos de alimentos, listas de compras de alimentos a preços acessíveis disponíveis nas lojas locais e receitas para uma dieta saudável de gravidez; e (4) apoio da psicologia clínica para avaliar sintomas de depressão e ansiedade, eventos de vida stressantes e determinar se fatores psicológicos estavam envolvidos nos padrões alimentares (26).

Relativamente ao tipo de alimentação, as principais intervenções opções estudadas são a dieta com baixo índice glicémico (27,28) comparada com a dieta convencional. Os estudos apresentaram resultados semelhantes, isto é, sem efeito significativo nos *outcomes*, exceto no controlo do ganho de peso (28).

Assaf-Balut et al (2018) sugere uma correlação linear inversa entre a aderência a 6 alvos da dieta mediterrânica desde o final do primeiro trimestre com o risco de vir a desenvolver DG e outros *outcomes* (29). Um total de 874 mulheres foram estratificadas em três grupos de acordo com o cumprimento no final do primeiro trimestre de seis alvos alimentares: >12 porções/semana de legumes, >12 porções/semana de frutas, <2 porções/semana de sumo, >3 porções/semana de nozes, >6 dias/semana de consumo de azeite extra-virgem (AEV) e ≥40mL/dia de AEV. Alta aderência (5 a 6 alvos); moderada (2-4 alvos); baixa (0-1 alvos). Os *odds ratios* (IC95%) para DMG e complicações materno-fetais em mulheres com alta adesão foram de 0,35 ((0,18-0,67), p = 0,002) e 0,23 ((0,11-0,48), p <0,001), respetivamente (29). As consequências a longo prazo da adoção desse perfil dietético durante a gravidez tanto na mãe como nas crianças estão a ser estudadas atualmente.

4.1.2. Atividade Física e Exercício

A atividade física e o exercício físico são muitas vezes confundidos, mas têm definições distintas. A primeira é definida como “qualquer movimento corporal produzido pela contração dos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético maior do que o gasto em repouso” (30). Já o segundo define-se como “a atividade física planeada que consiste em movimentos corporais repetitivos e estruturados, com o objetivo de melhorar ou manter um ou mais componentes da aptidão física” (30).

Para além de ser considerada uma prática saudável e com riscos mínimos até durante a gravidez, caso seja praticada com alguns cuidados e não haja contra-indicações (Tabela 5), o exercício físico parece ter um papel na melhoria do metabolismo da glicose, diminuindo consequentemente o risco de desenvolver DG. Assim, têm-se feito estudos sobre o seu efeito nas grávidas com fatores de risco associados, bem como a melhor forma de intervir neste sentido.

Mas os potenciais efeitos ainda não são bem compreendidos em relação à DG. Tobias et al. concluiu na sua revisão sistemática que a atividade física prévia ou no início da gravidez se associa a uma diminuição mais significativa do risco de DG (31).

O ACOG recomenda a prescrição de um Programa individualizado de Exercícios (32). Grande parte dos estudos encontrados sobre esta matéria utilizam programas de exercício físico baseados nas *guidelines* existentes de períodos de 35-45min 3 vezes/semana ou de 30min em pelo menos 5 dias da semana (32).

Atividades que incluam manobra de Valsalva, temperatura ambiente elevada ou ambientes húmidos (pelo risco de hipertermia), movimentos “balísticos” (exceto dentro de água) e posições de tensão muscular extrema devem ser evitados (33).

Nas mulheres saudáveis sem fatores de risco para DG, apesar de alguns estudos não comprovarem os benéficos do exercício físico regular, também não lhe associam efeitos negativos (34,35). Os que relatam benefícios, incluem a melhoria na tolerância à glicose, a limitação do ganho de peso excessivo durante a gravidez (independentemente de se desenvolvem DG ou não) e a redução do risco de eventos adversos relacionados com DG como a macrosomia e a cesariana eletiva (33,36,37).

A questão de que o exercício físico durante a gravidez impede a DG mantém-se controversa. Nos estudos realizados em mulheres com fatores de risco, os resultados são ambíguos.

Tabela 5. Contraindicações à prática de exercício aeróbio durante a gravidez

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
Doença cardíaca	Anemia (hemoglobina menor que 10 mg/dL)
Doença pulmonar restritiva	Arritmia cardíaca
Incompetência istmo-cervical	Bronquite Crónica
Gravidez múltipla (após 30 semanas)	Diabetes tipo 1 mal controlada
Hemorragia persistente no 2º ou 3ºT	Hipertensão arterial, epilepsia ou hipertiroidismo não controlado
Placenta prévia (após 26 semanas)	Obesidade ou desnutrição extremas
Trabalho de parto prematuro	Restrição de crescimento fetal
Rotura prematura de membrana	Fumadora “pesada”
Pré-eclâmpsia ou hipertensão induzida pela gravidez	Estilo de vida muito sedentário
Anemia grave	Limitação ortopédica

Adaptado de: ACOG Committee Obstetric Practice (32)

Dois estudos realizados na Finlândia (38-40) no âmbito dos cuidados de saúde primários, testam o efeito e a viabilidade em implementar o aconselhamento intensivo sobre o estilo de vida e exercício, com a finalidade de aumentar a atividade física em grávidas de alto risco para DG. Apesar de não terem força suficiente, reportam que esta medida apenas causa um ligeiro aumento da atividade física em geral. Consideram a medida viável, desde que incorporada nas rotinas da prática clínica.

Callaway et al. 2010 (41), com uma amostra de 25 grávidas por grupo (intervenção e controlo) e um programa de exercícios individualizado, por e-mail e por via telefónica desde a 12ª semana até ao parto em mulheres obesas. Este estudo piloto demonstrou uma melhoria na tolerância à glicose e a viabilidade da intervenção, promovendo um aumento modesto na AF. Contudo, não acreditam que seja o suficiente para prevenir o desenvolvimento de DG.

Embaby et al. (42) realizaram um estudo com 40 grávidas com pelo menos um fator de risco em que o grupo de intervenção participava num programa de exercício físico aeróbio supervisionado, de intensidade moderada, com 3 sessões de 45 minutos/semana, durante 4 meses (das 24 às 30 semanas). Quando comparado com o controlo que apenas recebeu as recomendações standard dadas pelos ginecologistas, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa da glicemia em jejum e do nível de insulina em jejum.

A associação entre exercícios de *cycling* iniciados precocemente na gravidez com duração de pelo menos 30 minutos, 3 vezes/semana e a redução da frequência de DG em mulheres com IMC > 25kg/m² foi demonstrada por Wang et al numa população chinesa (43), sendo

principalmente importante no controlo do ganho de peso na primeira metade da gravidez. Não relacionam o exercício com risco de parto pré-termo nem redução da idade gestacional média do parto (43). Já este mesmo plano, em mulheres com história de DG em gravidez anterior não parece ter efeito na recorrência a DG, contudo associa-se a importantes benefícios para o bem-estar físico e psicológico materno (44).

Já a combinação de exercícios aeróbios com condicionamento muscular, distribuídos em 60 minutos de exercício no solo e 50 minutos em meio aquático, três vezes por semana, reduziu a incidência de DG numa população de mulheres hispânicas, provavelmente por preservar a tolerância à glicose (45).

Outros estudos, como o FitFor2 (46), realizado na Holanda, com um programa de exercícios aeróbicos e de força/resistência, de 60 minutos 2 vezes/semana, iniciado no 2º T, não teve correlação com a melhoria da sensibilidade à insulina e nos níveis de glicémia nestas mulheres (47).

O estudo B.A.B.Y. (Behaviors Affecting Baby and You)(48) conseguiu que as mulheres se mantivessem perto de atingir as recomendações da ACOG, com um programa de 12 semanas, individualizado e adaptado à motivação. Após a análise estatística nesta população étnica e socioeconomicamente diversa, o impacto na redução da DG revelou-se não significativo (49).

4.1.1. Estilo de Vida

Comparando a promoção da alimentação saudável e da atividade física com apenas cada uma isoladamente, Broekhuizen et al chegaram à conclusão que a combinação é mais custo-efetiva, principalmente no que toca à diminuição do ganho de peso durante a gravidez (50).

Os estudos que se reportam às mudanças de estilo de vida, ou seja, a combinação da intervenção no exercício físico e na alimentação para além de serem apenas feitos em mulheres obesas ou com excesso de peso, comparam-se sempre com a prática standard.

O ensaio clínico UPBEAT no Reino Unido (Poston, 2013) (51) teve uma intervenção complexa para mudança comportamental na dieta e AF aplicada a grávidas obesas com finalidade de aumentar a atividade física e reduzir a carga glicémica e de gorduras saturadas na alimentação. A AF era controlada por um acelerómetro e a o questionário foi aplicado às 16-18s e às 27-28s. Apesar de tudo, notaram que com o avançar da gravidez, havia um declínio na atividade física, sendo difícil a manutenção do padrão estabelecido (51). Na questão da alimentação foi feita uma avaliação dos padrões alimentares prévios e no final do seguimento por Flynn et al. 2016 (52) usando o “*Food Frequency Questionnaire*”. Esta ferramenta ajudou a distinguir quatro padrões possíveis: “frutas e vegetais”, “afro-caribenho”, “processados” e “snacks”. No final, para além da redução do padrão alimentar “processados” e “snacks”, verificou-se que o padrão

inicial de “Afro-caribenho” e de “processados” se correlacionava como maior risco de DG, o que os torna nos padrões que mais podem beneficiar desta intervenção no futuro.

Hawkins et al. (2015) adequaram a intervenção do estilo de vida à motivação de grávidas hispânicas com excesso de peso (53). O objetivo da dieta era diminuir a quantidade de gordura saturada e aumentar a proporção de fibra, adicionando a estas a AF. Ao contrário do que aconteceu noutros estudos (51), estes autores não verificaram o decréscimo da AF de intensidade moderada associada à gravidez (53).

O ensaio clínico randomizado “*Lifestyle in Pregnancy*” (LiP), decorrido na Dinamarca, envolveu 304 grávidas com obesidade (Vinter, 2014) (54). No grupo da intervenção no estilo de vida ocorreu uma diminuição na resistência à insulina (estimada através do modelo HOMA-IR) e do ganho de peso durante a gravidez, mas sem efeitos no restante metabolismo da glicose e lipídico quando comparadas com o controlo (54).

Bruno et al. (2016), em Itália, incluíram 131 mulheres (I=69 e C=62) com IMC > 25kg/m² num programa de estilo de vida com AF e dieta hipocalórica, de baixo índice glicémico e com pouca gordura saturada e verificaram uma diminuição da incidência da DG, associada principalmente a uma menor IMC prévio à gravidez e a uma maior adesão ao programa (55), à semelhança de outros autores (29).

Já o estudo LIMIT, realizado na Austrália em mulheres com IMC > 25kg/m², não demonstrou associação nas taxas de DG ou do ganho de peso. Não demonstrou diferenças significativas nos *outcomes* entre as que beneficiaram de um programa de intervenção no estilo de vida (n=1075) e as que receberam o aconselhamento *standard* (n=1067) (56).

Alguns autores, consideram que a dieta e as intervenções no estilo de vida com intuito de prevenção são demoradas e nem sempre reduzem o número de mulheres que desenvolvem DG (39,57).

4.2. Intervenções alternativas em estudo

Neste subcapítulo são incluídos essencialmente os suplementos alimentares e os únicos estudos relacionados com a prevenção da DG encontrados com utilização de fármacos antidiabéticos orais referem-se apenas ao uso de METFORMINA.

4.2.1. Inositol

É um importante componente das vias metabólicas. Tem vários isómeros mas apenas dois são estudados para serem usados na gravidez: o d-chiro-inositol e mio-inositol (58). O mio-inositol

é o mais frequente no nosso organismo e está na base da formação do precursor do segundo mensageiro inositol-1,4,5-trisfosfato (59).

O mio-inositol está naturalmente presente em cereais, milho, legumes e carne, mas também pode ser sintetizado pelo nosso organismo, principalmente no fígado. Em vários países, encontra-se à venda como um suplemento alimentar (60).

Tem sido utilizado, por exemplo, em tratamentos para a infertilidade e para o tratamento de mulheres com SOP, que têm insulinoresistência. Nos últimos anos muitos estudos apontam para a sua eficácia. Mas relativamente à prevenção da DG, apenas 5 ECRs foram feitos até agora.

Matarrelli et al, 2013 (61) testaram a hipótese de que o suplemento dietético poderia melhorar a resistência à insulina e o desenvolvimento de DG em mulheres com alto risco para essa patologia. Um pequeno ensaio clínico prospetivo, randomizado, duplamente-cego, controlado por placebo no qual mulheres com elevação da glicemia de jejum elevada (pré-diabetes) no 1º ou 2ºT foram estudadas durante a gravidez. Comparando as que receberam mio-inositol com as que receberam placebo, a incidência da DG diminuiu de forma significativa ($p= 0.001$), e nas que desenvolvera DG, foi necessária menos insulina, a idade gestacional no momento do parto foi maior, verificou-se menor taxa de macrosomia e menos episódios de hipoglicémia neonatal. O mio-inositol não só reduziu a incidência da DG em mulheres de risco, como também melhorou os outcomes associados (61).

D'Anna e o seu grupo de investigadores foram os primeiros, em 2013, a testar o efeito da suplementação com mio-inositol num grupo de grávidas com história familiar de diabetes tipo 2 (62). O grupo de intervenção tomou 2g de mio-inositol +200ug de ácido fólico, 2vezes/dia, o placebo apenas os 200ug de ácido fólico, 2vezes/dia, desde o primeiro trimestre até ao parto. Os resultados foram animadores, verificando-se um potencial para prevenir a DG.

Mais tarde, em 2015, testaram a mesma intervenção mas agora em mulheres obesas (i.e. com IMC pré-gestacional $>30\text{kg}/\text{m}^2$) para avaliar o seu potencial em diminuir a resistência à insulina, característica destas mulheres, bem como a taxa de DG (63). Verificou-se no grupo de tratamento uma incidência de DG de 14,0% (vs. 33,6% no controlo, $p=0,001$) e uma redução significativa na avaliação do modelo homeostático de resistência à insulina em comparação com o grupo controle ($p=0.048$), considerando assim que os efeitos na DG se devem à melhoria da sensibilidade à insulina (63).

Santamaria, 2016 (64) incluíram apenas grávidas com excesso de peso (não obesas), usando a mesma intervenção que os anteriores, desde o primeiro trimestre até ao parto. Também demonstraram uma incidência significativamente mais baixa no grupo do mio-inositol do que no grupo de placebo (11.6% vs 27.4%, respetivamente, $p=0.004$).

A semelhança de D'anna et al, Farren et al 2017 (65) envolveram mulheres com história familiar de diabetes, mas investigaram desta vez o papel do inositol numa combinação de 1,100 mg mio-inositol + 27,6mg d-chiro-inositol + 400ug ácido fólico, no qual o grupo de controlo Mas a combinação de inositol com início precoce na gravidez não preveniu a DG em mulheres com história de diabetes na família.

Apesar destes resultados, em 2015, uma revisão da Cochrane afirmava ainda não haver evidência suficiente para suplementar as gravidezes de risco com mio-inositol com o objetivo de prevenir a DG (66).

Atualmente, decorre um estudo piloto no Reino Unido para testar os procedimentos e avaliar a aceitabilidade do estudo e da intervenção para as grávidas e profissionais de saúde, bem como identificar razões para não participarem e desistirem do estudo e barreiras no recrutamento e padronização do fluxo do cuidado para os médicos antes de realizar um ensaio clínico em grande escala. Ao mesmo tempo estimarão os efeitos da intervenção no *status* glicémico, nos custos e nas medidas de qualidade de vida (67).

4.2.2. Vitamina D

Alguns estudos reportam uma relação inversa entre o IMC e os níveis séricos de vitamina 25(OH)D em mulheres grávidas, assim sendo o défice de vitamina D, assim como a obesidade podem associar-se a um aumento do risco de DG (68).

Yap et al. (2014) fez comparação entre a dose de suplementação de vitamina D3. Em que 179 mulheres foram randomizadas para receber uma dose elevada de 5000 IU/dia ou a dose recomendada 400 UI/dia, começando às 14 semanas de gestação. Esta intervenção não melhorou os níveis de glicemia na gravidez, apenas contribuiu para prevenir o défice de vitamina D neonatal (69).

No estudo DALI (70) grávidas com obesidade foram randomizadas para receber um suplemento de 1600 IU/dia de Vitamina D3 ou placebo, para além dos suplementos multivitamínicos habituais. Praticamente toda as que receberam a suplementação atingiram os níveis alvo de Vitamina D e diminuíram ligeiramente a glicemia em jejum, contudo o seu potencial para a prevenção da DG em populações com níveis adequados de vitamina D parece ser limitado (70).

4.2.3. Óleo de Peixe

Estudos experimentais e epidemiológicos mostraram que o aumento da ingestão de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa n-3 pode diminuir o risco de várias doenças, podendo ter esse efeito na DG.

Apenas um estudo sobre o seu efeito na prevenção de DG, realizado em 2012, por Zhou et al (71). Neste estudo 1197 mulheres receberam um suplemento de óleo de peixe enriquecido com ácido docosahexanoico (800mg/d) e 1202 receberam o placebo (cápsulas de óleo vegetal) desde a entrada no estudo até ao parto, não se verificou efeito na diminuição da DG (71). Posteriormente foi confirmado por uma meta-análise que o efeito era consistente quer nas mulheres com baixo risco ou com alto (72).

4.2.4. Probióticos

O microbioma (a composição bacteriana) intestinal influencia as vias inflamatórias do hospedeiro, o metabolismo da glicose e dos lípidos, podendo ser considerado um determinante da saúde a nível metabólico (73). Sabe-se que o microbioma pode ser alterado e foi demonstrado que há uma grande variabilidade sobre que espécies bacterianas se tornam mais ou menos abundantes na gravidez (74).

Em 2009 foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado e duplamente-cego a sugerir o potencial benefício da suplementação com probióticos na redução da incidência da DG. Luoto et al. incluíram 256 mulheres, das quais 21% tinham excesso de peso e 7% eram obesas, sem outras doenças crónicas ou metabólicas. As intervenções dividiam-se em 3 grupos: probiótico (*Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium lactis*, com 10^{10} UFCs cada); placebo ou aconselhamento dietético intensivo visando adequar-se à dieta de gravidez atualmente recomendada (75). Como resultados, verificou-se que a intervenção com probióticos parece diminuir a incidência da DG 13% (dieta/probióticos) vs. 36% (dieta/placebo) e 34 % (controlo); $P = 0.003$ (76). Consideraram que o aconselhamento dietético suplementado com probióticos pode ser uma medida custo-efetiva e segura para lidar com esta epidemia metabólica.

Mais recentemente, foram publicados os resultados do SPRING trial (77) os resultados do estudo SPRING, um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e prospetivo, realizado na Austrália. examinando o papel dos probióticos na prevenção de DG num grupo de alto risco(78) e usando probióticos que demonstraram previamente ter efeitos para prevenir a DG (76). O estudo foi concluído com 411 mulheres com $IMC > 25.0$ kg/m² (probióticos=207 e placebo=204) que receberam cápsulas de probióticos, desde as 16 semanas de gestação até ao parto. Contudo, os resultados não foram positivos, não houve diferenças significativas na incidência de DG entre os dois grupos nem nos restantes *outcomes* (78). Apesar de assegurar a questão da segurança e das razões lógicas pelas quais os probióticos podem melhorar o metabolismo da glicose, este estudo claramente vai contra o princípio da sua eficácia na prevenção da DG.

Asemi et al (79) estudaram em 2012 o efeito do consumo diário, durante o 3º T (9 semanas), de um iogurte com probióticos vs iogurte convencional (200g), na insulinoresistência de mulheres grávidas do Irão. Iogurte de base contendo *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus*

bulgaricus, enriquecido com duas estirpes de lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus* LA5) e bifidobacterias (*Bifidobacterium animalis* BB12) com total de 1×10^7 UFCs. Comparando como o iogurte convencional, o consumo de iogurte com probióticos/dia durante 9 semanas não melhorou a glicemia em jejum, apesar de manter os níveis de insulina (79).

É possível que se os probióticos forem iniciados antes da gravidez ou numa fase muito precoce podem ter um efeito diferente. Isso foi testado por Wickens et al (2016) (80) com suplemento de *Lactobacillus rhamnosus* HN001 a partir das 14-16 semanas de gestação. No grupo de intervenção, taxas mais baixas de DG foram encontradas em mulheres com idade ≥ 35 anos e nas com história de DG, sendo a prevalência mais baixa no grupo do probiótico vs controlo (80). Isto pode significar que se administrados numa fase mais inicial podem ter mais benefício na prevenção da DG. Outras espécies de probióticos podem ser eficazes na prevenção de DG e a questão da dose pode também levar a resultados diferentes.

4.2.5. Metformina

Considerada a “aspirina do século XXI”, a metformina tem sido amplamente usada no tratamento da diabetes e já é aprovada como alternativa segura para o tratamento da DG. A metformina aumenta a sensibilidade à insulina e diminui a produção de glicose hepática (81). Com base nessa evidência e pelo facto de a fisiopatologia da DG ser semelhante à da DM2, foram realizados estudos para determinar se o seu efeito sensibilizante para a insulina poderia ter potencial na prevenção da DG, principalmente em mulheres com insulinoresistência prévia (82). Os resultados continuam a ser controversos, porque vários estudos apoiam e outros refutam esta hipótese (82)

Uma meta-análise (Zhuo et al, 2014) que incluiu um total de 13 estudos (5 ECRs e 8 não-ECRs) verificou o que o efeito da metformina na DG em mulheres com SOP não é significativo (83).

Em 2016, no Reino Unido, um ensaio clínico testou a capacidade da metformina prevenir a macrossomia e a DG em grávidas obesas. Neste estudo, as mulheres obesas sem DG tomaram metformina profilática durante 12 a 18 semanas até ao parto, que culminou num menor ganho de peso durante a gravidez no grupo da metformina (4.6 kg vs. 6.3kg (controlo), $p < 0.001$), sem diferença significativa na incidência da DG, no peso fetal ou eventos adversos neonatais (84).

Valdés et al (2017), estudaram esta hipótese em mulheres com insulinoresistência já documentada antes da gravidez, onde compararam o uso de Metformina na dose de 1700mg/dia com o placebo. Não houve redução significativa na incidência de DG (37.5% vs 25.4% controlo, $p=0.2$) e associou-se a uma intolerância significativa à Metformina quando comparada com o placebo (14.3% vs 1.8%, respetivamente; $p=0.02$). Chegaram à conclusão diminuiu o ganho de peso na gravidez nas tratadas também (85).

Mais recentemente, Sales et al (2018) (86) num ensaio clínico randomizado desenvolvido com grávidas com IMC > 30 kg/m², divididas em dois grupos controlo (n=82) e metformina (n=82) em que ambos receberam orientação sobre dieta e exercício físico. As participantes foram avaliadas em dois momentos, o primeiro na inclusão (com idade gestacional ≤20 semanas) e o segundo entre 24 e 28 semanas de gestação. Não houve diferença significativa na variação do IMC entre os grupos controlo e metformina. A DG foi diagnosticada em 15,9% (n = 13) das pacientes alocadas para o grupo metformina e em 19,5% (n = 16) das incluídas no grupo controle (p = 0,683). Consideram assim, que a combinação de metformina e mudanças no estilo de vida tem potencial para ser eficaz e segura no controlo da obesidade, contudo não houve alteração do IMC em nenhum dos grupos, entre as 20 e as 24-28 semanas e a metformina não preveniu a DG de forma significativa em mulheres obesas (86).

Mais recentemente, na Holanda, Brink et al (2018) testaram o efeito em mulheres classificadas como de alto risco pelos critérios baseados nas *guidelines* da Dutch Society of Gyn and OBS (8). Apesar da amostra ser mais pequena do que o previsto, chegaram à conclusão de que, de acordo com a literatura, o seu uso na gravidez é seguro MAS não mostrou alterações da taxa de DG (87).

Várias documentam a sua segurança e associado apenas a maior intolerância principalmente gastrointestinal que o placebo (77, 78). Apesar disso, a questão de poder passar para a placenta e ter efeitos deletérios no feto fazem com que a Metformina não seja uma das estratégias de primeira linha para ser usada na prevenção da DG.

Capítulo 5. Conclusões e Perspetivas Futuras

A DG está associada a grande morbimortalidade neonatal e infantil, bem como a complicações maternas e a sua prevalência está a aumentar de forma preocupante. Este aumento deve-se sobretudo à epidemia da obesidade e do estilo de vida sedentário que acomete toda a população, inclui as mulheres em idade fértil. A juntar a isto temos a tendência de as mulheres adiarem a maternidade para mais tarde. Torna-se difícil alterar esta questão cultural a este nível dos cuidados de saúde.

Por essa razão, as possíveis soluções para este problema são: desenvolver medidas para prevenir o surgimento da DG ou diagnosticá-la mais precocemente e tratá-la de forma mais eficiente. Os estudos encontrados estão em linha de conta com as recomendações de outros autores, descrevendo que a prevenção, deteção, controlo e acesso precoce à terapia são intervenções fundamentais e necessárias para reduzir a ocorrência de DMG (86).

Apesar de não ser abordado neste trabalho, é importante sensibilizar para a importância do planeamento antes da gravidez. De facto, parece ser no período peri-concepcional que valores de glicemia materna elevados mais influenciam o feto e nos estudos que, por exemplo, demonstram benefícios do exercício físico nesta patologia, correlacionam os melhores outcomes com um maior nível de atividade física prévio à gravidez (31). Um acompanhamento pré-concepcional é uma oportunidade única para esclarecer as mulheres, numa abordagem individualizada, sobre quais são os seus fatores de risco, as implicações que pode ter a DG pode ter para elas e para o recém-nascido e dar-lhes ferramentas para otimizar esses fatores de risco antes de engravidar.

Na mulher já grávida, para reduzir a probabilidade de vir a ter DG pode recorrer-se às alternativas referidas neste trabalho, como a suplementação com mio-inositol ou com os probióticos na alimentação, que oferecem uma nova perspetiva na prevenção desta patologia principalmente em mulheres de risco. No meu ponto de vista, estas estratégias podem ser consideradas o futuro da intervenção.

Para diagnosticar mais precocemente deve-se alargar o rastreio na primeira consulta às mulheres de todas as populações. Outra medida que poderá ajudar é o estudo de outras formas de rastreio que sejam mais sensíveis e eficazes que a PTOG, que tenham menos desvantagens, sejam mais rápidas ou mais fáceis de ser aplicadas. Já existem alguns estudos que propõem outras medidas de rastreio/diagnóstico que não o uso da glicemia plasmática em jejum. Mas é preciso comparar a sua custo-eficácia e saber quais os valores equivalentes para esses marcadores.

A melhoria do tratamento pode ser alcançada com, por exemplo, utilização de sensores de monitorização contínua da glicemia, que podem revelar-se mais eficazes que as medições no domicílio para o controlo glicémico na DG. Pode haver evidência de fármacos/suplementos que potenciem o tratamento atual e ajudem no controlo em casos mais difíceis, ou até aparecerem outras alternativas ao tratamento, como é o exemplo da recente aprovação do uso de antidiabéticos orais (por exemplo: a Metformina), por considerado seguro durante a gravidez e uma alternativa mais cómoda quando comparada com a insulina.

Eventualmente, com o avanço dos estudos sobre os fatores de risco genéticos para o desenvolvimento de DG, poderá ser considerada uma abordagem nutrigenética (88) em que, por exemplo, as orientações da nutrição serão guiadas pela componente genética das grávidas em questão (p.ex.: a presença de determinados polimorfismos genéticos que predisponham à DG).

Para também se alcançar uma diminuição das complicações associadas à DG, um seguimento multidisciplinar é fundamental durante toda a gravidez e a previsão de complicações deve ser assegurada inclusivamente na altura do parto. Para quando for preciso tomar decisões sobre a melhor via de parto e se tem de estar preparado para as eventuais complicações para o recém-nascido. Depois temos a parte da prevenção no pós-parto e a longo prazo, pois estas mulheres têm uma probabilidade superior de desenvolver DM2 e outras complicações cardiovasculares mais tarde. Alguns estudos relacionados com o Programa de Prevenção da Diabetes já testaram por exemplo o efeito da metformina para prevenir a DM2 em mulheres com antecedentes de DG que parece ter maior efeito em mulheres obesas e com maior glicémia em jejum (89,90).

Como é demonstrado nos artigos estudados, os principais pontos onde as intervenções iniciais (promoção do estilo de vida saudável e cumprimento de planos individualizados de dieta e exercício) falham é na baixa adesão, elevado número de desistências ou perdas do seguimento. É importante desenvolver formas de contrariar isso. Desmistificando, por exemplo, algumas crenças das mulheres grávidas sobre o exercício físico na gravidez. Um estudo tentou contornar esse problema da baixa adesão ao plano como a criação de uma aplicação no telemóvel (Kennelly et al. (91)). Foram os primeiros a testar a eficácia de uma intervenção de saúde assistida por tecnologias móveis, com a utilização de uma aplicação para que apoiava a mudança de comportamento com recomendações dietéticas e de exercício específicas e personalizadas. É necessária mais investigação sobre o tema.

No futuro é preciso avaliar a eficácia e a segurança das medidas discutidas, realizar estudos com uma população maior, para ter mais impacto e menor risco de viés.

Seria bom implementar programas de combate à obesidade, numa ação concertada e partilhada para atingir uma melhoria global da saúde na população.

Depois de tudo isto, é importante verificar se as medidas propostas se traduzem numa real diminuição da morbidade materna e neonatal, realizando estudos longitudinais/prospetivos, multicêntricos que façam o seguimento a longo prazo das grávidas e das crianças, analisando os *outcomes* associados.

Será interessante neste contexto auscultar a opinião dos obstetras sobre o que fazem na prática clínica. Que recomendações dão às grávidas, qual a sua perceção do cumprimento das recomendações e juntamente com eles criar metas para o cumprimento dos objetivos e das *guidelines* nesta população.

Sabendo que as mulheres que têm DG têm maior probabilidade de vir a desenvolver diabetes Mellitus anos mais tarde (17), alguns estudos testaram o efeito da metformina preventiva em mulheres com antecedentes de DG, mas não especificam o uso durante uma segunda gravidez para diminuir a reincidência ou os eventuais efeitos negativos da DG (Aroda e Ratner) (89,90) Estes estudos, relacionados com o Programa de Prevenção da Diabetes, revelam um maior efeito em mulheres obesas, com maior glicémia em jejum e com história de DG.

Referências Bibliográficas

1. United Nations. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. World Heal Organ [Internet]. 2013;1-63. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf
2. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy from pre-conception to the postnatal period. 2014;63(2008):1-42. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>
3. International Diabetes Federation (IDF). Eighth edition 2017. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. 2017. 1-150 p.
4. Casanova R, Chuang A, Goepfert A, Hueppchen N, Weiss P, Beckmann C, et al. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8th edition. Wolters Kluwer; 2018. 437-450 p.
5. Programa Nacional para a Diabetes. DGS - Programa Nacional p/ Diabetes 2017. Plano Nacional da Diabetes. 2017;9.
6. Ferreira AF, Silva CM, Antunes D, Sousa F, Lobo AC, Moura P. Diabetes Gestacional: Serão os Atuais Critérios de Diagnóstico Mais Vantajosos? Acta Med Port [Internet]. 2018;31(7-8):416. Available from: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/10135>
7. Baz B, Riveline J-P, Gautier J-F. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. Eur J Endocrinol. 2015;174(2):R43-51.
8. Reijnders-Klink MGJ, Eijpe DM. Diabetes mellitus en zwangerschap. Inf voor Voeding en Diëtetiek. 2014;55-67.
9. Jenum AK, Mrøkrud K, Sletner L, Vange S, Torper JL, Nakstad B, et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: A population-based cohort study. Eur J Endocrinol. 2012;166(2):317-24.
10. Thériault S, Forest JC, Massé J, Giguère Y. Validation of early risk-prediction models for gestational diabetes based on clinical characteristics. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(3):419-25.
11. Van Leeuwen M, Opmeer BC, Zweers EJK, Van Ballegooie E, Ter Brugge HG, De Valk HW, et al. Estimating the risk of gestational diabetes mellitus: A clinical prediction model based on patient characteristics and medical history. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2010;117(1):69-75.

12. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Sheridan B, Hod M, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: Associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 2009;58(2):453-9.
13. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
14. Direcção-Geral da Saúde. Norma Direcção Geral da Saúde 007/2011. 2011;(1):1-7.
15. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Consenso " Diabetes Gestacional " : Atualização 2017. *Rev Port Diabetes*. 2017;12(1):24-38.
16. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S13-28.
17. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2002;25(10):1862-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2845031&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):1-8.
19. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 2007;30(SUPPL. 2).
20. Barthell JE, Georgieff MK. Infants of Diabetic Mothers. In: *Neonatology A Practical Approach to Neonatal Diseases*. 2012.
21. Direcção-Geral da Saúde. Alimentação e Nutrição na Gravidez. Programa Nac para a Promoção da Aliment Saudável. 2015;
22. Organization WH. Healthy Eating during Pregnancy and Breastfeeding. 2001; Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/120296/E73182.pdf
23. Roine R, Andersson S, Lindström J, Stach-Lempinen B, Eriksson JG, Pöyhönen-Alho M, et al. The effect of dietary counselling on food intakes in pregnant women at risk for gestational diabetes: a secondary analysis of a randomised controlled trial RADIEL. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2015;70(8):912-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2015.205>
24. Heinonen S, Linjama H, Schwab U, Laaksonen DE, Korpi-Hyövälti E, Niskanen L. Effect of intensive counselling on the quality of dietary fats in pregnant women at high risk of gestational diabetes mellitus. *Br J Nutr*. 2011;108(05):910-7.
25. Opie RS, Neff M, Tierney AC. A behavioural nutrition intervention for obese pregnant women: Effects on diet quality, weight gain and the incidence of gestational diabetes. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2016;56(4):364-73.

26. Quinlivan JA, Lam LT, Fisher J. A randomised trial of a four-step multidisciplinary approach to the antenatal care of obese pregnant women. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2011;51(2):141-6.
27. Markovic TP, Muirhead R, Overs S, Ross GP, Louie JCY, Kizirian N, et al. Randomized Controlled Trial Investigating the Effects of a Low-Glycemic Index Diet on Pregnancy Outcomes in Women at High Risk of Gestational Diabetes Mellitus: The GI Baby 3 Study. Vol. 39, *Diabetes Care.* 2016. p. 31-8.
28. Walsh JM, McAuliffe FM. Impact of maternal nutrition on pregnancy outcome - Does it matter what pregnant women eat? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015;29(1):63-78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.08.003>
29. Assaf-Balut C, de la Torre NG, Fuentes M, Durán A, Bordiú E, Del Valle L, et al. A high adherence to six food targets of the mediterranean diet in the late first trimester is associated with a reduction in the risk of materno-foetal outcomes: The st. carlos gestational diabetes mellitus prevention study. *Nutrients.* 2019;11(1):1-17.
30. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.
31. Tobias DK, Zhang C, Van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011;34(1):223-9.
32. ACOG Committee Obstetric Practice. Committee opinion: physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. 2015;(650). Available from: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co650.pdf?dmc=1&ts=20190208T0613359996>
33. Barakat R, Cordero Y, Coteron J, Luaces M, Montejo R. Exercise during pregnancy improves maternal glucose screen at 24-28 weeks: A randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2012;46(9):656-61.
34. da Silva SG, Hallal PC, Domingues MR, Bertoldi AD, Silveira MF da, Bassani D, et al. A randomized controlled trial of exercise during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: Results from the PAMELA study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(1):1-11.
35. Stafne SN, Salvesen KÅ, Romundstad PR, Eggebø TM, Carlsen SM, Mørkved S. Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012;119(1):29-36.

36. Lopez C, Perales M, Pelaez M, Coteron J, Barakat R, Mottola MF, et al. Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;214(5):649.e1-649.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.039>
37. Barakat R, Pelaez M, Lopez C, Lucia A, Ruiz JR. Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2013;47(10):630-6.
38. Korpi-Hyövälti E, Heinonen S, Schwab U, Laaksonen DE, Niskanen L. Effect of intensive counselling on physical activity in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. A clinical study in primary care. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2012;6(4):261-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2012.07.004>
39. Luoto R, Kinnunen TI, Aittasalo M, Kolu P, Raitanen J, Ojala K, et al. Primary Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Large-for-Gestational-Age Newborns by Lifestyle Counseling: A Cluster-Randomized Vontrolled Trial. *PLoS Med*. 2011;8(5).
40. Aittasalo M, Raitanen J, Kinnunen TI, Ojala K, Kolu P, Luoto R. Is intensive counseling in maternity care feasible and effective in promoting physical activity among women at risk for gestational diabetes? Secondary analysis of a cluster randomized NELLI study in Finland. Vol. 9, *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2012.
41. Callaway LK, Colditz PB, Lingwood BE, Foxcroft K, McIntyre HD, Rowlands IJ, et al. Prevention of Gestational Diabetes: Feasibility issues for an exercise intervention in obese pregnant women. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1457-9.
42. Embaby H, Elsayed E, Fawzy M. Insulin sensitivity and plasma glucose response to aerobic exercise in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus. *Ethiop J Health Sci*. 2016;26(5):409.
43. Wang C, Feng Y, Newnham JP, Shou C, Zhang X, Wei Y, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):340-51.
44. Guelfi KJ, Ong MJ, Crisp NA, Fournier PA, Wallman KE, Grove JR, et al. Regular Exercise to Prevent the Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):819-27.
45. Cordero Y, Mottola MF, Vargas J, Blanco M, Barakat R. Exercise is associated with a reduction in gestational diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(7):1328-33.
46. Oostdam N, van Poppel MNM, Eekhoff EMW, Wouters MGAJ, van Mechelen W. Design of FitFor2 study: The effects of an exercise program on insulin sensitivity and plasma glucose levels in pregnant women at high risk for gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9.

47. Oostdam N, van Poppel MNM, Wouters MGAJ, Eekhoff EMW, Bekedam DJ, Kuchenbecker WKH, et al. No effect of the FitFor2 exercise programme on blood glucose, insulin sensitivity, and birthweight in pregnant women who were overweight and at risk for gestational diabetes: results of a randomised controlled trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(9):1098-107.
48. Chasan-Taber L, Marcus B, Markenson G, Hawkins M, Stanek E, Braun B, et al. Impact of an Exercise Intervention on Physical Activity During Pregnancy: The Behaviors Affecting Baby and You Study. *Am J Public Health.* 2014;104(10):e74-81.
49. Nobles C, Marcus BH, Braun B, Chasan-Taber L, Solomon CG, Manson JE. Effect of an Exercise Intervention on Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Obs Gynecol.* 2015;125(5):1195-204.
50. Broekhuizen K, Simmons D, Devlieger R, van Assche A, Jans G, Galjaard S, et al. Cost-effectiveness of healthy eating and/or physical activity promotion in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus: Economic evaluation alongside the DALI study, a European multicenter randomized controlled trial. Vol. 15, *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.* 2018.
51. Poston L, Briley AL, Barr S, Bell R, Croker H, Coxon K, et al. Developing a complex intervention for diet and activity behaviour change in obese pregnant women (the UPBEAT trial); Assessment of behavioural change and process evaluation in a pilot randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth [Internet].* 2013;13(1):1. Available from: BMC Pregnancy and Childbirth
52. Wardle J, Bell R, Poston L, Briley AL, Barr S, Godfrey KM, et al. Dietary patterns in obese pregnant women; influence of a behavioral intervention of diet and physical activity in the UPBEAT randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act [Internet].* 2016;13(1):1-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12966-016-0450-2>
53. Hawkins M, Hosker M, Marcus BH, Rosal MC, Braun B, Stanek EJ, et al. A pregnancy lifestyle intervention to prevent gestational diabetes risk factors in overweight Hispanic women: A feasibility randomized controlled trial. Vol. 32, *Diabetic Medicine.* 2015. p. 108-15.
54. Beck-Nielsen H, Ovesen P, Vinter CA, Jensen DM, Skytthe A, Jørgensen JS. Metabolic effects of lifestyle intervention in obese pregnant women. Results from the randomized controlled trial 'Lifestyle in Pregnancy' (LiP). *Diabet Med.* 2014;31(11):1323-30.
55. Bruno R, Petrella E, Bertarini V, Pedrielli G, Neri I, Facchinetti F. Adherence to a lifestyle programme in overweight/obese pregnant women and effect on gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Matern Child Nutr.* 2017;13(3):1-11.

56. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN, et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(6):311-3.
57. Barrett HL, Dekker Nitert M, Conwell LS, Callaway LK. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;2014(2):2-4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620551509%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009951.pub2>
58. Malvasi A, Minervini MM, Kosmas I, Mynbaev OA, Pacella E, Condesnitt VM, et al. Myo-inositol, D-chiro-inositol, folic acid and Manganese in second trimester of pregnancy : a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;270-4.
59. Schneider S. Inositol transport proteins. *FEBS Lett* [Internet]. 2015;589(10):1049-58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2015.03.012>
60. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie* [Internet]. 2013;95(10):1811-27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2013.05.011>
61. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'Angelo M, Pavone G, Mattei PA, Liberati M, et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: A randomized controlled trial. Vol. 26, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2013. p. 967-72.
62. D'Anna R, Scilipoto A, Giordano D, Caruso C, Cannata ML, Interdonato ML, et al. myo-Inositol Supplementation and Onset of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women With a Family History of Type 2 Diabetes [Internet]. Vol. 36, *Diabetes care.* 2013. p. 854-8. Available from: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.endeavour.edu.au:2048/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=bebf0f13-2ac9-4a59-b391-42931f935d6f%40sessionmgr4004&vid=1&hid=4105>
63. D'Anna R, Di Benedetto A, Scilipoti A, Santamaria A, Interdonato ML, Petrella E, et al. Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):310-5.
64. Santamaria A, Di Benedetto A, Petrella E, Pintaudi B, Corrado F, D'Anna R, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(19):3234-7.
65. Farren M, Daly N, McKeating A, Kinsley B, Turner MJ, Daly S. The prevention of gestational diabetes mellitus with antenatal oral inositol supplementation: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2017;40(6):759-63.

66. Brown J, Crawford TJ, Alsweiler J, Crowther CA. Dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for treating gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(9):1-2.
67. Amaefule CE, Drymoussi Z, Dodds J, Sweeney L, Pizzo E, Daru J, et al. Effectiveness and acceptability of myo-inositol nutritional supplement in the prevention of gestational diabetes (EMmY): a protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022831.
68. Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(7):784-93.
69. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A, et al. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1837-44.
70. Corcoy R, Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Adelantado JM, Chico A, et al. The DALI vitamin D randomized controlled trial for gestational diabetes mellitus prevention: No major benefit shown besides vitamin D sufficiency. *Clin Nutr.* 2019;(April):1-9.
71. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr [Internet].* 2012;95(6):1378-84. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364899354%0Ahttp://www.ajcn.org/content/95/6/1378.full.pdf+html%0Ahttp://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.033217>
72. Chen B, Ji X, Zhang L, Hou Z, Li C, Tong Y. Fish Oil Supplementation does not Reduce Risks of Gestational Diabetes Mellitus, Pregnancy-Induced Hypertension, or Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit.* 2015;21:2322-30.
73. Barrett HL, Dekker Nitert M, Conwell LS, Callaway LK. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2014;2014(2). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620551509%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009951.pub2>
74. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150(3):470-80.
75. Laitinen K, Pousa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: A randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2009;101(11):1679-87.

76. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: A double-blind, placebo-controlled study. Vol. 103, *British Journal of Nutrition*. 2010. p. 1792-9.
77. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert MD, et al. Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. *Diabetes*. 2016;65(8):2214-23.
78. Callaway LK, McIntyre HD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Lingwood BE, et al. Probiotics for the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women: Findings from the SPRING double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2019;42(3):364-71.
79. Asemi Z, Samimi M, Rahimi Foroushani A, Khorammian H, Asemi Z, Esmailzadeh A, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr [Internet]*. 2012;67(1):71-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2012.189>
80. Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: A randomised controlled trial. Vol. 117, *British Journal of Nutrition*. 2017. p. 804-13.
81. Romero R, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, Pacora P, et al. Metformin, the aspirin of the 21 st century: its role in gestational diabetes, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity HHS Public Access. *Am J Obs Gynecol [Internet]*. 2017;217(3):282-302. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6084482/pdf/nihms896386.pdf>
82. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril [Internet]*. 2002 Mar [cited 2019 Apr 15];77(3):520-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872206>
83. Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of Metformin Intervention during Pregnancy on the Gestational Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2014;2014:1-13.
84. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin Versus Placebo in Obese Pregnant Women Without Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(6):324-6.
85. Valdés E, Sepúlveda-Martínez A, Candía P, Abusada N, Orellana R, Manukian B, et al. Metformin as a prophylactic treatment of gestational diabetes in pregnant patients with pregestational insulin resistance: A randomized study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(1):81-6.

86. Sales WB, Baptistella Do Nascimento I, Dienstmann G, Ramos De Souza ML, Dutra Da Silva G, Silva JC. Effectiveness of Metformin in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Obese Pregnant Women Efetividade da metformina na prevenção do diabetes mellitus gestacional em gestantes obesas. *Rev Bras Ginecol Obs* [Internet]. 2018;40:180-7. Available from: <https://doi.org/>
87. Brink HS, Alkemade M, van der Lely AJ, van der Linden J. Metformin in women at high risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2018;44(3):300-2.
88. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics* [Internet]. 2019;14(3):215-35. Available from: <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1582277>
89. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, Perreault L, Edelstein SL, Jeffries SL, et al. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1601-11.
90. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: Effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774-9.
91. Kennelly MA, Ainscough K, Lindsay KL, O'Sullivan E, Gibney ER, McCarthy M, et al. Pregnancy Exercise and Nutrition With Smartphone Application Support. *Obstet Gynecol*. 2018;0(0):1.