

Dieta Mediterrânica e Diabetes Gestacional

Elisa Stuart Proença Themudo Gilman

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

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

março 2022

Folha em branco

Agradecimentos

Queria agradecer aos meus pais por terem sempre acreditado infinitamente em mim, apoiando-me em todas as fases da minha vida. Queria também agradecer às minhas irmãs, ao meu irmão, ao meu padrasto e ao Quim que, apesar de longe, sempre me apoiaram em todas as jornadas. À minha tia Elisa, por ser um exemplo de profissional que quero seguir no futuro e por ter revisto a minha dissertação. Ao resto da minha família, um muito obrigado.

Ao Rafa, deixo um agradecimento especial por me ter apoiado incondicionalmente durante este longo curso e na vida, ter acreditado sempre no meu potencial e por me dar confiança para enfrentar os desafios que me vão surgindo.

Agradeço profundamente à Cata, à Inês e à Sara por todos os muito bons momentos que desde cedo vivemos, ultrapassando adversidades juntas e que me apoiaram e apoiarão em tudo.

Agradeço também aos amigos que fiz na Covilhã, que vou levar para a vida e que foram fulcrais na minha integração e desenvolvimento no longo percurso que todos fizemos desde o primeiro ano do curso.

Por fim, um agradecimento especial à Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira pela disponibilidade para ser minha orientadora, pelo tempo dispensado a apoiar-me na realização desta dissertação e pelo conhecimento transmitido.

Folha em branco

Resumo

Introdução: A Diabetes Gestacional é um problema de saúde pública com prevalência crescente e consequências adversas para a mãe e o recém-nascido a curto e longo prazo. A *International Diabetes Federation* estimou que, em 2017, 14% das grávidas a nível mundial, ou seja, cerca de 18 milhões de mulheres eram afetadas pela Diabetes Gestacional. É essencial atuar na prevenção desta patologia, sendo que uma das formas é a promoção de estilos de vida saudáveis, onde a Dieta Mediterrânea se destaca. Esta dieta é caracterizada pelo consumo abundante de produtos vegetais e utilização preferencial de azeite como fonte de gordura, tendo propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes potencialmente benéficas na prevenção da Diabetes Gestacional. Neste trabalho pretende-se descrever a fisiopatologia da Diabetes Gestacional, o conceito de Dieta Mediterrânea e o modo como os componentes desta dieta têm influência neste quadro clínico, respondendo à seguinte questão: a adoção da Dieta Mediterrânea pode prevenir o desenvolvimento da Diabetes Gestacional?

Metodologia: Foi feita uma pesquisa na *Publisher Medline* com as palavras-chave “mediterranean diet” AND “gestational diabetes”, com especificação de artigos publicados entre janeiro de 2016 e setembro de 2021 e, após a leitura dos resumos, foram escolhidos aqueles que abordavam a influência da adoção da Dieta Mediterrânea no desenvolvimento de Diabetes Gestacional. Foram também lidas e analisadas publicações em revistas científicas, normas e *websites*.

Resultados: A análise dos artigos indica que a Dieta Mediterrânea tem capacidade de reduzir o estado pró-inflamatório, o stress oxidativo e a hiperglicemia associados à Diabetes Gestacional e, portanto, reduzir o risco do seu desenvolvimento. O azeite extra-virgem, os frutos secos e os alimentos com polifenóis na sua constituição são essenciais nestes resultados, no entanto, é o efeito sinérgico de todos os elementos constituintes desta dieta que mostra melhores resultados.

Conclusão: A adoção de uma Dieta Mediterrânea, no início da gravidez, diminui o risco de desenvolvimento de Diabetes Gestacional, reduz a necessidade de farmacoterapia nas grávidas que desenvolveram este quadro e tem capacidade de redução de algumas das complicações associadas a esta. Assim, deverá ser feita a sua implementação como estratégia preventiva na abordagem às grávidas no início da gestação e, se possível, mesmo antes da concepção.

Folha em branco

Palavras-chave

Dieta Mediterrânea; Diabetes Gestacional; Azeite; Prevenção; Estilo de Vida

Folha em branco

Abstract

Introduction: Gestational Diabetes is a public health problem with rising prevalence and adverse outcomes to the mother and the baby both in short and long term. The International Diabetes Federation, in 2017, has estimated that 14% of world pregnant women had gestational diabetes, which means 18 million pregnancies were affected by this. It's crucial to act on behalf of preventing this disease, bringing up the promotion of healthy lifestyles, where the Mediterranean Diet fits. This diet is characterized by the abundant consumption of vegetable products and the use of olive oil as the main source of fat, having anti-inflammatory and antioxidant properties which can be beneficial in the prevention of Gestational Diabetes. This thesis intends to describe the pathophysiology of Gestational Diabetes, the concept of Mediterranean Diet and the way in which the components of this diet exert influence in Gestational Diabetes, answering the following question: can the adoption of Mediterranean Diet prevent the development of Gestational Diabetes?

Methodology: A research was made in Publisher Medline with the key words "Mediterranean diet" and "gestational diabetes", with specification to articles published since January of 2016 until September of 2021, and after reading all the abstracts, the ones that adressed the influence of the adoption of the Mediterranean Diet and the development of Gestational Diabetes were chosen. Publications in scientific journals, guidelines and websites were read and analyzed.

Results: After careful analysis of the articles, they indicate that the Mediterranean Diet has the capacity of reducing the pro-inflammatory state, the oxidative stress and the hyperglycemia related to Gestational Diabetes and, so, reducing the risk of its development. Extra virgin olive oil, nuts and polyphenols enriched foods are essential to these results, however, the synergic effect of all elements has the highest value.

Conclusion: Following a Mediterranean diet since early in pregnancy lowers the risk of developing gestational diabetes, lowers the need for pharmacotherapy in pregnant women that had already developed gestational diabetes during that pregnancy and has the ability of reducing some of the complications associated to the disease. Thereby, it should be implemented as a preventive strategy in the approach of pregnant women since early pregnancy and, if possible, even before conception.

Folha em branco

Keywords

Mediterranean Diet; Gestational Diabetes; Olive Oil; Prevention; Lifestyle

Folha em branco

Índice

| | |
|--|------|
| Agradecimentos | iii |
| Resumo | v |
| Palavras-chave | vii |
| Abstract..... | ix |
| Keywords | xi |
| Índice | xiii |
| Lista de Figuras..... | xv |
| Lista de Tabelas | xvii |
| Lista de Acrónimos | xix |
| 1- Introdução..... | 1 |
| 2- Metodologia..... | 3 |
| 3- Desenvolvimento | 5 |
| 3.1 A Diabetes Gestacional..... | 5 |
| 3.1.1. Definição, Epidemiologia e Diagnóstico..... | 5 |
| 3.1.2. Patofisiologia e Fatores de Risco..... | 6 |
| 3.1.3. Complicações obstétricas, fetais e futuras | 8 |
| 3.1.4. Tratamento..... | 9 |
| 3.2 A Dieta Mediterrânea..... | 10 |
| 3.2.1. Polifenóis..... | 12 |
| 3.2.2. Frutos Secos e Pescado | 13 |
| 3.2.3. Azeite..... | 14 |
| 3.3 Os Efeitos da Dieta Mediterrânea na Diabetes Gestacional | 15 |
| 4- Conclusões e Perspetivas Futuras | 27 |
| 5- Bibliografia | 29 |

Folha em branco

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura I – Fluxograma do processo de seleção dos estudos | 3 |
| Figura II – Pirâmide da DiMed efetuada pela Fundación Dieta Mediterránea | 11 |
| Figura III – Roda da DiMed proposta por uma equipa da Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto | 11 |

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela I – Efeitos DiMed na DG

21

Folha em branco

Lista de Acrónimos

| | |
|-------------------|---|
| DG | Diabetes Gestacional |
| DGra | Diabetes na Gravidez |
| DiMed | Dieta Mediterrânea |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DNCT | Diabetes Nutrition and Complications Trial |
| ESTEEM | Effect of Simple, Targeted Diet in Pregnant Women with Metabolic Risk Factors on Pregnancy Outcomes |
| ESTEEM Q | Effect of Simple, Targeted Diet in Pregnant Women with Metabolic Risk Factors on Pregnancy Outcomes Questionnaire |
| FFQ | Food Consumption Frequency Questionnaire |
| GC | Grupo de Controle |
| GI | Grupo de Intervenção |
| GLUT-2 | Glucose transporter type 2 |
| GLUT-4 | Glucose transporter type 4 |
| HAPO | Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome |
| HbA _{1c} | Hemoglobina Glicada |
| HOMA-IR | Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance |
| IADPSG | International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups |
| IGF-1 | Insulin-like Growth Factor 1 |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| InR | Insulinorresistência |
| IL-6 | Interleucina-6 |
| MDS | Mediterranean Dietary Score |
| MEDAS | Mediterranean Diet Adherence Screener |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PF | Polifenóis |
| PTGO | Prova de Tolerância à Glicose Oral |
| PUBMed | Publisher Medline |
| RN | Recém-Nascido |
| SGLT | Sodium-dependent Glucose Cotransporters |
| TF | Terapêutica Farmacológica |
| TNF | Terapêutica Não Farmacológica |
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral α |

UNESCO The United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

1- Introdução

A Diabetes Gestacional (DG) é um problema de saúde pública cada vez mais prevalente e que ganha especial relevância tendo em consideração as suas consequências obstétricas e fetais não só a curto prazo, como também as possíveis consequências a longo prazo. Um estudo da Revista Portuguesa de Diabetes publicado em 2020 concluiu que, em 2018, a prevalência em Portugal de DG foi de 8,8%, uma subida de mais do dobro comparativamente a 2009 (3,9%). Além disso, foi também estimado, em 2017, pela *International Diabetes Federation* que 14% das gravidezes mundiais já são afetadas pela DG, o que representa cerca de 18 milhões de nascimentos anualmente (1,2).

A DG é definida como um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono com diagnóstico inaugural na gravidez e que se distingue de uma entidade mais grave que é a Diabetes na Gravidez (DGra), por ter valores glicémicos que se situam entre os valores considerados normais na gravidez e os considerados diagnósticos de diabetes mellitus (DM) na população não grávida (3). A sua fisiopatologia ainda não está bem esclarecida, no entanto, acredita-se que resulte de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais (3,4). Estima-se que o sobrepeso e a obesidade podem explicar cerca de metade dos casos, estando, portanto, estas mulheres em maior risco de vir a desenvolver DG. Para além disso, a gravidez em idade mais tardia e a adoção, pela Associação de Diabetes Americana, pela Sociedade de Endocrinologia e pela Organização Mundial de Saúde (OMS), de critérios diagnósticos mais específicos definidos pela *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) baseados no estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) contribuem também para este aumento da prevalência (5,6).

Tendo em conta que o sobrepeso e a obesidade materna têm um papel primordial na fisiopatologia da DG, a base de tratamento desta patologia assenta no controlo do perfil glicémico da grávida através de mudanças no estilo de vida, como a adoção de uma alimentação saudável e a prática regular de exercício físico. A terapêutica apenas escala para o nível farmacológico quando os objetivos glicémicos não forem atingidos com as medidas não farmacológicas (3,5).

Devido à prevalência crescente da DG e os seus riscos maternos, fetais, neonatais inerentes, é imperioso que se atue na prevenção do desenvolvimento desta patologia. Estudos indicam que como muitas das doenças crónicas não transmissíveis,

tais como DM tipo II e doenças oncológicas, podem ser prevenidas por adoção preferencial de estilo de vida saudável com alimentação saudável e prática regular de exercício físico, a DG também poderá (7,8,9). Assim, a dieta tem vindo a ganhar popularidade no prisma da prevenção da DG e vários estudos demonstram o potencial da Dieta Mediterrânea (DiMed) na diminuição da prevalência desta entidade (3,5,6).

A DiMed rege-se pela simplicidade da cozinha e pelo consumo preferencial de produtos pouco processados, frescos e sazonais da região e tem como princípios o consumo abundante de produtos de origem vegetal (produtos hortícolas, fruta, frutos secos, entre outros), a utilização de azeite como principal gordura, o consumo frequente de pescado, baixo a moderado de laticínios e de vinho e o consumo baixo e pouco frequente de carnes vermelhas (10). O sinergismo destes princípios da DiMed proporciona propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes benéficas na prevenção da DG (5).

Este trabalho pretende descrever a fisiopatologia da DG, o conceito de DiMed e o modo como os componentes desta dieta têm influência na DG. Assim, pretendemos responder à seguinte questão: a adoção da DiMed pode prevenir o desenvolvimento da DG?

2- Metodologia

Este trabalho consiste numa revisão sobre Dieta Mediterrânea e Diabetes Gestacional, para a qual se recorreu a uma pesquisa bibliográfica na base de dados PUBMed com especificação para publicações feitas entre janeiro de 2016 e setembro de 2021. A pesquisa foi efetuada em inglês e os artigos lidos estavam redigidos em inglês. As palavras-chave utilizadas foram: “mediterranean diet” AND “gestational diabetes”. Após a leitura dos 36 títulos dos resultados obtidos, selecionaram-se 10 artigos, excluindo-se os restantes pelo foco do artigo se desviar do âmbito dos objetivos deste trabalho e a abordagem de apenas um constituinte da Dieta Mediterrânea ao invés de falar na sua globalidade. Da leitura dos resumos dos restantes 10 artigos excluíram-se 4 pelo foco do artigo se desviar do âmbito dos objetivos deste trabalho, amostras populacionais não representativas, abordagem de um constituinte da Dieta Mediterrânea ao invés de falar na sua globalidade e pelo facto de serem artigos de revisão, restando 6 artigos.

Para além disso, foram também consultadas normas nacionais e internacionais, *websites* e outros artigos em revistas científicas para o complemento de informação.

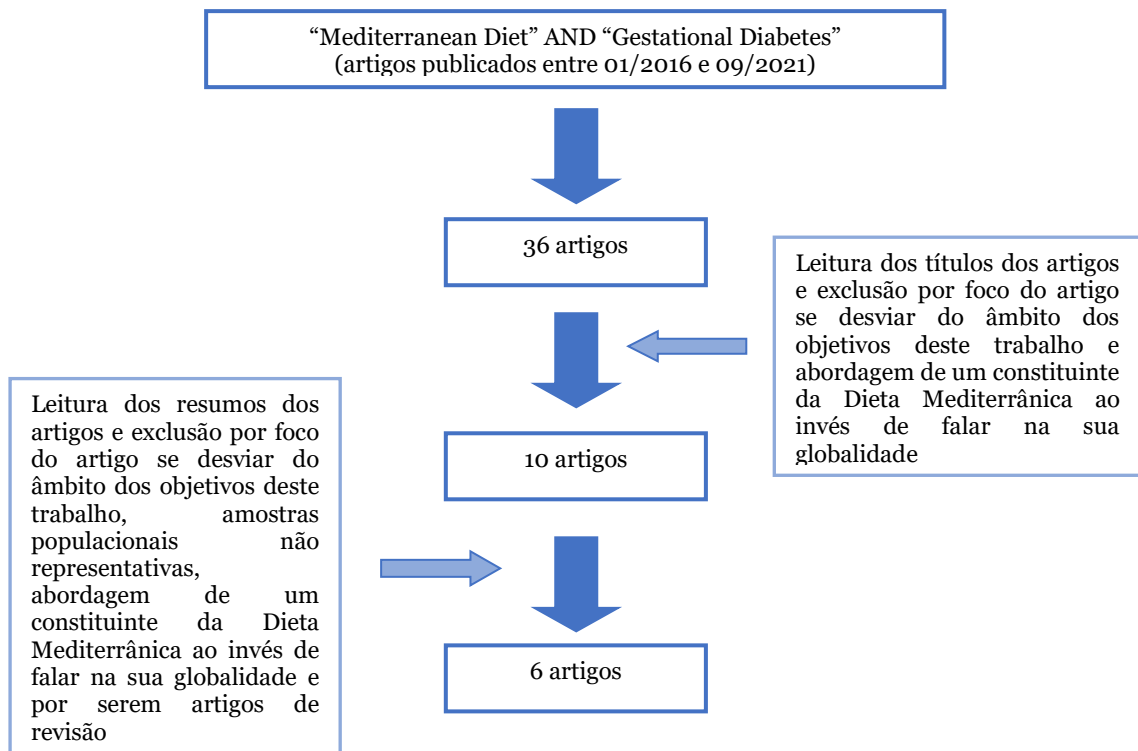


Figura I – Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Folha em branco

3- Desenvolvimento

3.1 A Diabetes Gestacional

3.1.1. Definição, Epidemiologia e Diagnóstico

A DG é definida como um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono com diagnóstico inaugural na gravidez, com níveis glicémicos intermédios entre os valores considerados normais na gravidez e os considerados diagnósticos de DM na população em geral. A OMS diferencia este subtipo de intolerância aos hidratos de carbono da DGra, uma vez que apesar de ambos constituírem ameaças tanto para a mãe como para o filho, a DGra é uma entidade mais grave. Esta poderá indicar uma DM não diagnosticada antes da gravidez, necessitando de um controlo obstétrico mais exigente e uma maior atenção aos rastreios de complicações microvasculares e malformações no feto (3,4).

Tem-se assistido a um aumento expressivo da prevalência de DG não só em Portugal, como também a nível mundial afetando cerca de 14% das grávidas no mundo anualmente, devido às maiores taxas de sobrepeso e obesidade maternas, à idade tardia em que as mulheres engravidam e à adoção dos critérios da IASPSG baseados no estudo HAPO. De facto, apesar de se fazer distinção da gravidade destas duas entidades de diabetes diagnosticadas na grávida, designando a DGra como sendo pior comparativamente à DG, não se podem descuidar os riscos desta última, uma vez que, de acordo com o estudo realizado pelo grupo *The HAPO Study Cooperative Research Group* e designado de “*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*” existe uma relação linear entre valores da glicémia materna crescentes e o aumento das morbidades materna, fetal e neonatal, ou seja, níveis glicémicos acima dos valores considerados normais mesmo que não sejam diagnósticos de DM, têm repercussões maternas, fetais e a longo prazo na progenitora e no filho (1,3,6,11).

Para o diagnóstico da DG, todas as mulheres grávidas efetuam um rastreio, na sua primeira visita pré-natal, através da medição da glicémia em jejum. Se o valor glicémico em jejum for superior ou igual a 126 mg/dL ou superior ou igual a 200 mg/dL numa medição ocasional, efetuando uma nova confirmação do valor em jejum, a mulher fica com o diagnóstico de DGra. Se na medição glicémica em jejum se obtiver um valor superior ou igual a 92 mg/dL e inferior a 126 mg/dL tem-se o diagnóstico de

DG. Por outro lado, se o valor glicémico neste primeiro rastreio for inferior a 92 mg/dL, ou seja, normal, é essencial proceder à realização da Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO) com 75 gramas de glicose. A PTGO é realizada entre as 24 e 28 semanas de gestação e se a glicemia em jejum for ≥ 126 mg/dL ou na 2^a hora ≥ 200 mg/dL é diagnóstico de DGra. Se a glicemia em jejum for ≥ 92 mg/dL mas <126 mg/dL ou na 1^a hora for ≥ 180 mg/dL ou à 2^a hora ≥ 153 mg/dL e <200 mg/dL faz-se diagnóstico de DG (3,4).

3.1.2. Patofisiologia e Fatores de Risco

As razões pelas quais a DG se desenvolve ainda não estão totalmente esclarecidas, no entanto, há um conjunto de mecanismos fisiopatológicos, nomeadamente desregulações hormonais e metabólicas que influenciam o normal funcionamento de adipocitocinas, que levam ao aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias e ao aumento da insulinoresistência (InR). Paralelamente a estas alterações, há fatores de risco associados ao desenvolvimento desta patologia que nos ajudam a perceber aspetos essenciais da fisiopatologia da DG. De facto, o fenótipo desta patologia é muito heterogéneo, dependendo da interação de fatores genéticos e ambientais, mas estima-se que cerca de metade dos casos poderá ser explicada pelo sobrepeso e obesidade maternos (5,12,13).

A gravidez é um estado de múltiplas alterações fisiológicas, endócrinas e metabólicas dos diferentes sistemas do corpo da mulher para que este se adapte às crescentes e diversas exigências por parte do feto (2,5). Efetivamente, a necessidade de insulina varia ao longo deste período, dependendo do trimestre em questão. O primeiro trimestre caracteriza-se pelo aumento da sensibilidade à insulina levando ao aumento das reservas energéticas maternas que suprimam as necessidades do feto nos trimestres subsequentes. No segundo e terceiro trimestres, há uma vaga de mudanças hormonais maternas e placentárias, das quais se destacam a leptina, adiponectina, cortisol, lactogénio placentário humano, estrogénio, que favorecem a InR, que regredirá após o parto (2,5,12,14,15).

Na DG estas alterações endócrinas e metabólicas estão alteradas, podendo, em parte, ser explicadas por desregulações hormonais. Estudos indicam que, em cerca de 80% dos casos de DG, a InR é causada pelas mudanças normais da gravidez associadas a uma disfunção das células β pancreáticas que já apresentariam, eventualmente, uma

resistência crônica a esta hormona, o que resulta na incapacidade regulatória endócrino-metabólica normal da grávida saudável (14,16).

Por outro lado, sabe-se que cerca de metade das grávidas com DG apresentam sobrepeso ou obesidade, estados associados a alterações no tecido adiposo, um órgão endócrino produtor de adipocitocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (2,15).

A adiponectina é uma adipocitocina secretada pelos adipócitos quando há uma baixa quantidade de tecido adiposo, tendo como efeitos o aumento da sensibilidade à insulina e propriedades anti-inflamatórias. Portanto, a sua quantidade está diminuída não só em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, como também na DG relacionada a estes, aumentando a InR nestes casos (2,14).

A leptina, uma das hormonas secretadas pelos adipócitos, é caracteristicamente uma hormona da saciedade que, em resposta a níveis elevados de gordura, é secretada e sinaliza o hipotálamo para o aumento do gasto energético e diminuição da ingestão calórica através da diminuição do apetite. A obesidade é caracterizada por hiperleptinemia e por um estado inflamatório, mas os níveis elevados de leptina não atingem o seu efeito de saciedade, por existir resistência a esta hormona. Na gravidez, existe também aumento dos níveis de leptina pelo aumento da sua produção fetal e por haver uma ligeira resistência central à leptina que, juntamente com o estado inflamatório da obesidade materna, se agrava e poderá ser um dos fatores contribuintes para o desenvolvimento da DG. Esta hormona tem um papel pró-inflamatório e parece facilitar o transporte para a placenta de nutrientes e aumentar a síntese proteica no feto (2,5,14,15).

Para além das alterações destas adipocitocinas na DG, há um predomínio de um estado inflamatório com a secreção de várias citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α). Estas citocinas prejudicam as vias de sinalização da insulina inibindo a sua libertação pelas células β pancreáticas. Mais ainda, o stress oxidativo associado a um ambiente hiperglicémico pode também interferir na patogénese da DG (2,14,15).

Os principais fatores de risco descritos para vir a desenvolver DG são o sobrepeso e obesidade, história familiar ou pessoal de DG, ter filho anterior que nasceu grande para a idade gestacional, mãe ter nascido pequena ou grande para a idade gestacional, idade materna avançada, dieta ocidental (ingestão excessiva de gorduras saturadas, de açúcar, carnes vermelhas, alimentos processados), etnia (mulheres

afroamericanas, hispânicas ou asiáticas) e intolerância à glicose prévia à gravidez (2,16).

3.1.3. Complicações obstétricas, fetais e futuras

A DG merece especial consideração tendo em conta as numerosas complicações obstétricas, fetais e neonatais que desta poderão resultar a curto prazo bem como as que a longo prazo podem surgir na saúde da mãe e do filho. No entanto, é de referir que a maioria dos filhos de mãe com DG, que recebam cuidados perinatais adequados, apresentam um percurso pré e neonatal sem incidentes (2,3).

A nível obstétrico, a gravidez com DG pode ter complicações como pré-eclâmpsia ou parto prematuro e associar-se a maiores taxas de depressão pré-natal (2,3). Além disso, as mães com história de DG têm um risco aumentado de vir a desenvolver DM tipo 2 no futuro, calculando-se que cerca de 60% das mulheres com antecedentes de DG venham a desenvolver esta patologia, sendo que este risco aumenta com o número de gravidezes da mulher (2,15). Apresentam também risco acrescido de desenvolver doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial e doença coronária isquémica, explicado não só pela alteração da vasculatura provocada pela DG, mas também pelo índice de massa corporal (IMC) aumentado de grande parte destas mulheres (2,17,18). A DG poderá também indicar maior probabilidade de numa eventual gravidez subsequente, a grávida sofrer da mesma patologia e, por isso, história prévia de DG implica a realização de uma avaliação glicémica pré-concepcional (3).

O feto é altamente afetado pela DG quando a grávida não apresenta um bom controlo glicémico. O estado de hiperglicemia da grávida resulta num aumento do transporte para a placenta de glicose, ácidos gordos e aminoácidos que estimulam a produção de insulina e de insulin-like growth factor-1 (IGF-1) fetais, induzindo hiperglicemia e conseqüente hiperinsulinismo fetais. Quanto melhor for o controlo metabólico da DG, melhor será o prognóstico (2,3,16).

Por um lado, a hiperglicemia fetal leva a um crescimento excessivo do feto que pode resultar em macrossomia ao nascimento. A macrossomia define-se como peso ao nascimento ≥ 4000 g e é um fator de risco para asfixia perinatal, cardiomiopatia, dificuldade respiratória, trauma durante o parto (distocia de ombros, lesões do plexo braquial), prematuridade, parto por cesariana, entre outras complicações (2,3,16).

Por outro lado, o hiperinsulinismo fetal aumenta a probabilidade de hipoglicemia neonatal (0-7 dias de vida), déficit de surfactante neonatal e imaturidade do metabolismo hepático neonatal aumentando o risco de hiperbilirrubinemia. A ocorrência de hipoglicemia neonatal juntamente com a possível asfixia perinatal, cardiomiopatia, dificuldade respiratória e/ou trauma durante o parto podem resultar em sequelas no neurodesenvolvimento do recém-nascido (RN) (3).

A DG tem repercussões a longo prazo em filhos de grávidas com DG, apesar da etiologia ainda não ser totalmente conhecida. Pensa-se que alterações como hiperglicemia, hiperinsulinismo e alterações hormonais em períodos críticos, como o pré-natal e pós-natal imediatos, podem levar a uma programação metabólica em que um estímulo ou agressão (fisiológico e metabólico) condicionam alterações que levam ao aparecimento de doença na idade adulta (3,15). Estes RN têm um risco aumentado de vir a desenvolver obesidade em adultos ou mesmo em crianças, DM tipo 2, doenças cardiovasculares e doenças metabólicas (2,16). Os eventuais défices neurológicos a longo prazo parecem estar associados a trauma no parto, a hipoglicemia e hiperbilirrubinemia graves no período neonatal e a alterações do metabolismo *in utero*, estando inversamente relacionados com a hiperglicemia materna (3).

3.1.4. Tratamento

Sabe-se que o sobrepeso e a obesidade maternos são fatores importantes no desenvolvimento da DG e, portanto, o tratamento desta patologia baseia-se em alterações do estilo de vida com o objetivo de obter um bom controlo glicémico, sendo que cerca de 70% das mulheres com DG consegue obter um bom controlo apenas com tais medidas. De entre estas, destacam-se a alimentação saudável e a prática de exercício físico (3,13).

A grávida é aconselhada a realizar uma autovigilância glicémica efetuando, diariamente, 4 determinações da glicemia capilar, 1 em jejum e outras 3 uma hora após o início das 3 principais refeições para avaliar o seu perfil de glicemias e eventual necessidade de escalar para terapêutica farmacológica (TF) (3).

A terapêutica não farmacológica (TNF) baseia-se num plano alimentar individualizado, feito por nutricionista ou dietista, constituído por uma distribuição do valor calórico total diário, tendo em conta o IMC pré-gravidez, em 50-55% de hidratos de carbono, de 30% de gorduras e 15-20% de proteínas. Concomitantemente, é essencial garantir o aporte correto de minerais, vitaminas e fibras. Além da

alimentação, a atividade física é essencial e deve ser aconselhada marcha durante pelo menos 30 minutos, diariamente (3).

A adição de TF à TNF é realizada quando os objetivos glicémicos estabelecidos não sejam alcançados dentro de 1 a 2 semanas depois do início da TNF (3,13). As opções de tratamento são a metformina, glibenclamida e insulina (3).

3.2 A Dieta Mediterrânica

A definição de DiMed surgiu, entre 1950 e 1960, após se terem estudado os hábitos alimentares de populações gregas e sul italianas. Apesar dos princípios básicos deste conceito terem sido definidos, há várias variantes da DiMed dependendo da localidade em questão (8). Esta dieta não promove apenas um padrão nutricional, mas também promove um padrão cultural, histórico, de convivência e de preservação do meio ambiente. A UNESCO definiu, em 2013, a DiMed como património cultural imaterial da humanidade, abrangendo Portugal e outros países de toda a bacia do Mediterrâneo (9,10,19,20).

A DiMed associada a uma prática regular de atividade física está relacionada com a prevenção do desenvolvimento de doenças crónicas não transmissíveis e maior grau de proteção contra mortalidade por todas as causas. O sinergismo entre todos os elementos da dieta e as suas interações entre compostos químicos, não apenas o efeito isolado de cada um dos produtos alimentares, resulta nos efeitos protetores desta dieta (10,19).

O padrão de ingestão alimentar mediterrânico baseia-se na utilização de produtos sazonais e produzidos localmente. O consumo abundante de produtos vegetais deve prevalecer em relação ao consumo de carnes vermelhas que deve ser feito em baixa quantidade. Além disso, é essencial a utilização de azeite como principal fonte de gordura (ácidos gordos insaturados) e o consumo frequente de pescado e moderado de frutos secos (fontes de ácidos gordos insaturados), em detrimento do consumo de ácidos gordos saturados e trans. O consumo baixo a moderado de vinho e laticínios e preferência por ervas aromáticas para diminuir o consumo de sal (10,19). A distribuição do balanço energético diário deverá ser 55 a 60% de hidratos de carbono, 25 a 30% de lípidos e 10 a 15% de proteína, nomeadamente proteína vegetal (leguminosas e cereais) (10).

3.2.1. Polifenóis

Na DiMed os polifenóis (PF) estão largamente difundidos, devido ao padrão de alimentação preconizada por esta. Os PF são componentes bioativos das plantas que provêm, maioritariamente, do composto intermediário fenilalanina e se subdividem em flavonóides, ácidos fenólicos, estilbenos e lignanas. Os flavonóides são os mais comumente presentes na nossa dieta, seguidos pelos ácidos fenólicos. Os PF encontram-se naturalmente em alimentos como produtos hortícolas, leguminosas, frutas, azeite e cereais (10,23).

Por um lado, os PF são potentes antioxidantes que terão a capacidade de neutralizar a atividade das espécies reativas de oxigénio que contribuem para um estado inflamatório, tendo, portanto, um papel anti-inflamatório na prevenção da DG (5,7,23).

Por outro lado, alimentos ricos em PF, como cereais, legumes, frutos secos, azeitonas, uvas e azeite favorecem uma redução da glicémia pós-prandial e da glicémia em jejum, assim como estimulam a secreção de insulina e aumentam a sensibilidade a esta (7). Estes efeitos podem ser explicados, em parte, através do aumento da absorção de glicose pelos GLUT-4 presentes nos adipócitos e nas células musculoesqueléticas. Mais ainda, a inibição dos GLUT-2, presentes nos hepatócitos, intestino delgado e rins e dos SGLT, presentes no intestino delgado e nos rins contribuirão também para estes achados (24).

Para além disso, os PF são de extrema importância na modulação da leptina, uma hormona envolvida na patogénese da DG. Estes têm uma ação importante em certos mecanismos do sistema imunitário que são fulcrais para os processos inflamatórios, exercendo um efeito anti-inflamatório em processos mediados pelas interações entre a leptina e a insulina. Alguns PF parecem diminuir a expressão placentária de leptina que diminui a hiperleptinemia característica da DG, resultando na diminuição da resistência central à hormona e na otimização do transporte de nutrientes para a placenta. O resveratrol tem a capacidade de diminuir os níveis de leptina, aumentar a sensibilidade a esta e reduzir o *intake* calórico (5).

Um estudo concluiu que grávidas tinham maior probabilidade de desenvolver DG se, no primeiro trimestre, tivessem níveis baixos de adiponectina. O resveratrol mostrou conseguir aumentar os níveis desta adipocitocina que se caracteriza pelo aumento da sensibilidade à insulina e propriedades anti-inflamatórias, tendo uma função preventiva na DG (12).

Assim, os PF são componentes bioativos com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e hipoglicemiantes que, na DG intrinsecamente associada a hiperinsulinismo, InR e hiperleptinemia, são essenciais na prevenção e no controle glicêmico (5).

3.2.2. Frutos Secos e Pescado

A DiMed é caracterizada por ser rica em gordura vegetal mas não só, predominando a monoinsaturada proveniente do azeite e frutos secos e a polinsaturada, incluindo os ácidos gordos ômega-6 e ômega-3, disponíveis no pescado e frutos secos. A ingestão dos ácidos gordos insaturados deve ser priorizada em relação à dos ácidos gordos saturados e trans, prejudiciais para a saúde (7,10).

Os frutos secos e o pescado são fontes alimentares de ácidos gordos polinsaturados ômega-3, que são ácidos gordos essenciais, obtidos exclusivamente através da alimentação. Dos três tipos de ácidos ômega-3, ácido linolénico, ácido eicosapentaenoico e ácido docosaenoico, o primeiro é encontrado naturalmente em alimentos de origem vegetal, no entanto, os dois últimos apenas são encontrados em óleos de peixe e no pescado, reforçando a necessidade do consumo de peixe. Os frutos secos e o peixe são alimentos essenciais ricos nestes ácidos, que na gravidez ajudam na redução da resposta inflamatória através da destruição de moléculas pró-inflamatórias e promovendo a formação de moléculas anti-inflamatórias. Este potencial anti-inflamatório juntamente com a capacidade de diminuição da InR, são essenciais na prevenção e controle da DG (5,25,26).

Adicionalmente, o consumo adequado de ácidos gordos polinsaturados, incluindo o ômega-3 e ômega-6, associado ao consumo diminuto de ácidos gordos saturados e trans, é fundamental para apoiar o rápido e saudável crescimento celular do feto (5,10).

Para além da abundância em ácidos gordos insaturados e dos seus benefícios para a saúde da grávida, o pescado é um recurso importante de aquisição de aminoácidos essenciais, como a lisina e isoleucina, pela riqueza em proteínas com elevado valor biológico. É também uma fonte de vitaminas lipossolúveis, vitamina B12 e minerais com ação antioxidante (10,26).

Tal como acima referido, os frutos secos são ricos em ácidos gordos insaturados. A tal acresce a diversidade de outros componentes com propriedades antioxidantes e

com capacidade hipoglicemiante. Destes, é possível destacar as fibras, proteína de origem vegetal, PF, vitaminas e minerais. Estudos revelam que o consumo moderado de frutos secos tem a capacidade de reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) e a glicemia em jejum (6,10,27).

Dentro dos frutos secos, os pistáchios demonstraram ser benéficos na gravidez. São ricos em ácidos gordos insaturados, magnésio e outros constituintes fotoquímicos e apresentam mais propriedades antioxidantes e hipoglicemiantes que os outros frutos secos (28).

3.2.3. Azeite

A DiMed está intrinsecamente ligada aos países de toda a bacia do Mediterrâneo, onde a produção de oliveiras é uma tradição (29).

Assim, o azeite é um dos pilares da DiMed sendo utilizado como a principal fonte de gordura. Realmente, o azeite é caracterizado pela elevada concentração de ácidos gordos monoinsaturados com o ácido oleico a perfazer cerca de 75% do total de ácidos gordos, tem também ácidos gordos polinsaturados com o ácido linoleico a atingir cerca de 15 % do total de ácidos gordos e apresenta ácidos gordos saturados em baixa quantidade (7,10,29).

Por um lado, a abundância em ácidos gordos monoinsaturados e a baixa quantidade de ácidos gordos saturados fornece ao azeite a capacidade de melhorar o perfil inflamatório da DG, de estimular o aumento da sensibilidade à insulina, diminuir os níveis glicémicos pós-prandiais e, por isso, ter potencial de prevenção de DG e de melhor controlo glicémico (5,7,28,29).

Por outro lado, este produto é fonte de vitamina E, carotenóides e PF, componentes com propriedades antioxidantes favoráveis na prevenção e controlo da DG (27,30). Alguns estudos indicam que o azeite poderá aumentar o consumo de vegetais favorecendo a ação conjunta dos componentes destes alimentos (28).

Estudos científicos recentes têm vindo a demonstrar o papel de um tipo de azeite, o azeite extra-virgem. A literatura indica que este é mais rico que outros tipos de azeite em compostos fenólicos com maior capacidade não só antioxidante como de diminuição do estado inflamatório (27,28).

A junção de todos estes componentes essenciais da DiMed mostra a capacidade hipoglicemiante, anti-inflamatória e anti-oxidante desta dieta.

3.3 Os Efeitos da Dieta Mediterrânica na Diabetes Gestacional

A DiMed, em todo o mundo, tem vindo a ser descrita como um dos estilos mais equilibrados e saudáveis de dieta, como o exemplar de modelo alimentar a seguir com poder preventivo de doença e de manutenção de saúde. Isto porque uma alimentação inapropriada juntamente com outros hábitos pouco saudáveis, atua como um dos principais determinantes no desenvolvimento das doenças crónicas não transmissíveis. Vários estudos apontaram a DiMed como a dieta mais consistente na diminuição do risco de DG (8,18,24).

Simultaneamente, a DiMed parece fornecer algum nível de proteção contra complicações maternas e da criança a curto e longo prazo que estão relacionadas com estados de hiperglicemia e processos pró-inflamatórios. Isto sucede-se uma vez que a DiMed tem capacidades hipoglicemiantes, anti-inflamatórias e anti-oxidantes (10,13,24,32).

Um estudo caso-controlo importante designado “*Pre-Pregnancy Adherence to the Mediterranean Diet and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study*”, (33), tentou perceber o papel preventivo da adesão a uma DiMed, previamente à gravidez, com o risco de vir a ter DG. Neste, os 1175 controlos eram grávidas sem diagnóstico de DG e os casos eram 291 grávidas com diagnóstico de DG, que foram seguidas no Hospital de Granada, em Espanha.

O padrão de dieta das grávidas foi avaliado através de um questionário Food Consumption Frequency Questionnaire (FFQ) desenvolvido por Martín-Moreno et al., através do qual se recolheu a frequência e a quantidade média de consumo de diferentes grupos de alimentos durante o ano anterior à gravidez. A adesão à DiMed foi avaliada através do Mediterranean Dietary Score (MDS), criado por Trichopoulou et al., através do qual se avaliam nove componentes da DiMed (vegetais, legumes, frutas, frutos secos, cereais, peixe, carne, lacticínios, o rácio entre os ácidos gordos monoinsaturados relativamente aos saturados e o consumo de álcool). Se a mulher tivesse um consumo de um alimento típico da DiMed superior à mediana dos controlos, era atribuído um ponto; se tivesse um consumo de um alimento típico de uma dieta não mediterrânica inferior à mediana dos controlos também lhe era atribuído um ponto.

Pontuações entre 0-2 e pontuações entre 3-4 eram de baixa adesão e média adesão, respetivamente, entre 5-6 eram de alta adesão e de ≥ 7 eram de muito alta.

Constatou-se que nos casos a idade média era maior do que nos controlos, tinham com maior frequência antecedentes de DM ou de DG prévia e o IMC era mais elevado.

Por um lado, comparando-se o consumo médio de cada componente da DiMed e o desenvolvimento de DG, apenas é possível estabelecer uma associação estaticamente significativa entre o consumo de carne e seus derivados com o maior risco de desenvolvimento de DG. Assim, deve ser aconselhado o baixo consumo de carnes. Por outro lado, verificou-se que os níveis de adesão à DiMed médio-alto e muito alto eram similares nos casos e controlos, no entanto, após análise ajustada constatou-se que a associação entre a adesão à DiMed e o seu nível de proteção face à DG era cada vez maior à medida que se subia no nível de adesão.

Deste modo, o estudo conseguiu demonstrar que a adesão à DiMed prévia à gravidez previne a DG, sendo que se demonstrou que quanto mais elevada a adesão a este padrão alimentar, mais efeitos protetores se conseguem.

Um estudo prospetivo randomizado controlado importante, “*A Mediterranean diet with additional extra virgin olive oil and pistachios reduces the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM): A randomized controlled trial: The St. Carlos GDM prevention study.*” (28), foi realizado com o objetivo de verificar a influência de seguir, na gravidez, uma DiMed reforçada com frutos secos e azeite extra-virgem e a incidência de DG às 24-28 semanas e das complicações maternas e neonatais.

As grávidas eram seguidas no Hospital Clínico de San Carlos em Madrid e foram incluídas no estudo desde janeiro a dezembro de 2015. Das 2418 grávidas que se apresentaram entre a 8^a e 12^a semana de gestação com glicémia em jejum < 92 mg/dL, as que cumpriam critérios e aceitaram foram estratificadas por idade, IMC (média de < 25 kg/m²), número de partos anteriores e etnicidade e foram alocadas 440 no grupo de controlo e 434 no grupo de intervenção. Aos GC e GI foram dadas as recomendações dos pilares da DiMed e de fazerem caminhadas diárias de 30 minutos. Enquanto que as grávidas do GI tiveram consulta com um dietista, na altura da primeira ecografia, que lhes aconselhou o consumo diário mínimo de 40 mL de azeite extra-virgem e de 25-30g de pistáchios e lhes foram fornecidos os meios para seguirem este conselho específico, as grávidas do GC foram aconselhadas a restringirem o consumo de gordura, incluindo azeite e frutos secos.

As grávidas foram avaliadas clínica e analiticamente na consulta da primeira ecografia, às 24-28 semanas gestacionais, às 36-38 semanas e no momento do parto. Em cada visita preenchiam o questionário Diabetes Nutrition and Complications Trial (DNCT) que avalia hábitos alimentares saudáveis gerais e o Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) que avalia a adesão à DiMed.

Os níveis de hidroxitirosol urinário, biomarcador do consumo de azeite extra-virgem e o γ -tocoferol sérico, biomarcador do consumo de pistáchio foram medidos, na altura da primeira ecografia e às 24-28 semanas, em 10% das pacientes escolhidas aleatoriamente de ambos os grupos. Na primeira medição, as concentrações de ambos os biomarcadores eram semelhantes nos dois grupos. Às 24-28 semanas, após mudanças na dieta, os níveis de hidroxitirosol urinário tinham subido 281 $\mu\text{g/L}$ e os de γ -tocoferol 6 nmol/L no GI. Já no GC tinham diminuído 66 $\mu\text{g/L}$ e 56 nmol/L, respetivamente, relativamente ao inicial. A pontuação dos questionários DNCT e MEDAS eram semelhantes ao início, mas mostraram-se superiores às 24-28 semanas no GI. Este resultado, juntamente com os níveis de hidroxitirosol urinário e de γ -tocoferol sérico indicam uma boa adesão ao consumo reforçado de azeite extra-virgem e pistáchios pelo GI.

Os resultados obtidos neste estudo, em geral, foram a favor do consumo intensificado, pelas grávidas, de azeite extra-virgem e pistáchios na DiMed. Das 874 grávidas, foram diagnosticadas com DG 103 de 440, correspondentes a 23,4% mulheres do GC e 74 de 434, correspondentes a 17,1% do GI. Às 24-28 semanas, o GI apresentava níveis de glicémia em jejum, valores na PTGO com 75 g de glicose, HbA1c e Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) inferiores ao GC, sendo que os valores de glicémia em jejum e HbA1c permaneceram inferiores às 36-38 semanas. Das mulheres com DG, 19% (14 em 74) do GI precisaram de insulino terapia, em contraste com 32% (33 em 103) do GC.

O GI também apresentou vantagens no que toca aos resultados adversos maternos e neonatais relativamente ao GC, tendo as grávidas ganho menos peso na gestação, tido menos episódios de infeção do trato urinário, houve redução significativa das taxas de prematuridade, de RN grandes ou pequenos para a idade gestacional e a menor quantidade de cesarianas de urgência juntamente com menos traumas perinatais dos RN, provavelmente devidos à menor taxa de RN grande para a idade gestacional.

Destes, os resultados neonatais mais relevantes do GI são a melhoria das taxas de RN grandes ou pequenos para a idade gestacional, uma vez que retratam a redução

da glicemia materna. Os primeiros estão relacionados com a hiperglicemia materna que aumenta o transporte placentário de glicose resultando num aumento do peso e, portanto, um melhor controlo glicémico especialmente com início precoce na gravidez, reduz esta consequência. Os segundos estão relacionados com insuficiência placentária e o seguimento desta dieta está associado a uma melhor saúde placentária e a uma menor necessidade de insulino-terapia com diminuição do risco de sobretratamento, diminuindo a taxa deste efeito adverso neonatal.

Assim, com este estudo pode concluir-se que o seguimento de uma DiMed com aumento do consumo de azeite extra-virgem e pistáchios comparativamente à DiMed regular com restrição do consumo de gorduras tem um maior potencial preventivo da DG com redução do risco de 23,4% para 17,1%, assim como algumas das complicações a esta associada. Apesar disso, não se podem transpor os resultados para populações de etnia não caucasiana, uma vez que, a maioria das mulheres participantes neste estudo era pertencente a esta etnia. Por um lado, estes resultados estão associados ao facto do azeite extra-virgem, fonte de ácidos gordos monoinsaturados, diminuir a glicemia pós-prandial, diminuir o estado pró-inflamatório e de estar associado ao aumento do consumo de vegetais. Por outro lado, os pistáchios são ricos em ácidos gordos polinsaturados, PF e fibra e têm a capacidade de aumentar a sensibilidade à insulina e diminuir tanto a glicemia em jejum como a inflamação.

Com base neste estudo, foi realizada uma análise (34) na qual se concluiu que mulheres mais jovens, com níveis de educação mais baixos, múltiparas, obesas ou com sobrepeso poderão beneficiar mais de intervenções nutricionais e de mudanças na dieta, uma vez que são as que apresentam piores hábitos alimentares e, por isso, maior margem para mudança. Concluiu-se também que um nível elevado de adesão à DiMed está associado a uma diminuição de 65% do risco de desenvolvimento de DG e diminuição de 77% do risco de complicações maternas e fetais e que quanto maior o grau de adesão à DiMed maior o grau preventivo de DG e de complicações materno-fetais e que, mesmo que a adesão à DiMed não seja a maior, já há benefícios em termos de prevenção.

Com base no estudo 28, foi realizada uma outra análise (30) em que se consideraram todas as 697 grávidas do estudo que não desenvolveram DG, sendo que destas 337 pertenciam ao GC e 360 ao GI. Neste estudo concluiu-se que a DiMed com aumento do consumo de azeite extra-virgem e pistáchios está associada a uma redução do risco de mais de 50% de, pelo menos, um dos resultados adversos maternos e fetais em grávidas normoglicémicas. Para além disso, a DiMed com aumento do consumo de

azeite extra-virgem e pistáchios demonstrou melhores resultados maternos e fetais comparando com a DiMed com restrição de gordura.

Outro estudo prospetivo e de intervenção importante, “*Effectiveness of following mediterranean diet recommendations in the real world in the incidence of gestational diabetes mellitus (Gdm) and adverse maternal-foetal outcomes: A prospective, universal, interventional study with a single group. the st carlos study*” (6), na sequência do *The St. Carlos GDM prevention study* e em comparação com esse, foi realizado com o objetivo de avaliar o efeito, no mundo real, da DiMed com consumo reforçado de azeite extra-virgem e frutos secos na DG e nas suas complicações, mas sem o fornecimento destes elementos às grávidas. As 932 grávidas incluídas no estudo, desde novembro de 2016 até novembro de 2017, entre as 8 e 10 semanas gestacionais, tinham glicémia em jejum < 92 mg/dL, idade média de 32.4 ± 5.2 anos e IMC pré-gestacional de 22.5 ± 3.5 kg/m². Tiveram uma entrevista motivacional de estilo de vida com uma dietista, uma semana após ingressarem no estudo, onde lhes foram explicados os princípios básicos a seguir na DiMed e dadas receitas, com particular enfoque na utilização exclusiva de azeite extra-virgem para cozinhar e o consumo diário de uma mão cheia de frutos secos. Estas mulheres foram seguidas clinicamente, analiticamente e através de respostas aos questionários MEDAS e DNCT às 24-28, às 34-36 semanas e às 12-14 semanas pós-parto.

A DG foi diagnosticada em 130 grávidas o que retrata 13,9%, incidência que não difere do GI do estudo anterior, depois dos ajustes de variáveis, mas que é menor que a do GC do estudo anterior. Isto significa que foi possível a mesma taxa de DG que o GI do estudo de *St. Carlos*, mesmo sem fornecer o azeite e os frutos secos. A HbA_{1c} apresentou-se maior em mulheres com DG às 24-28 semanas comparativamente com as mulheres normoglicémicas deste estudo, mas não havia diferenças entre estes dois grupos às 36-38 semanas, o que indica que a adoção da DiMed, mesmo em grávidas que venham a desenvolver DG tem benefício na redução e controlo da glicémia.

Adicionalmente, verificou-se que a implementação da DiMed até às 12 semanas de gestação, a grávidas normoglicémicas, diminui os resultados adversos maternos e neonatais tanto nas mulheres normoglicémicas como nas que desenvolveram DG, o que pode indicar que a DG poderá vir a não ser considerada como uma gravidez de alto risco. Isto tudo reforça o benefício de implementar a DiMed como medida preventiva para o desenvolvimento de DG e para diminuir as suas complicações.

Um estudo multicêntrico e randomizado, intitulado de “*Mediterranean-style diet in pregnant women with metabolic risk factors (ESTEEM): A pragmatic multicentre randomised trial*”, (35), foi realizado com o objetivo de avaliar a adesão a

uma DiMed reforçada com frutos secos e azeite extra-virgem e os seus efeitos nas complicações maternas e fetais em mulheres com fatores de risco metabólicos. As grávidas recrutadas, entre setembro de 2014 e fevereiro de 2016, eram seguidas em 5 maternidades de Londres e Birmingham em Inglaterra e apenas foram randomizadas as que apresentavam fatores de risco metabólicos, obesidade, hipertensão arterial crónica e/ou hipertrigliceridemia, 553 para o GI e 585 para o GC. Cerca de um terço era primigrávida, 60% eram de raça negra ou asiática, 69% eram obesas, 47% tinham hipertrigliceridemia e 5% hipertensão arterial crónica.

A intervenção ESTEEM, no GI, baseou-se na DiMed com consumo reforçado de frutos secos e azeite extra-virgem através do fornecimento destes elementos às grávidas. Estas tinham planeadas 3 sessões presenciais e 2 via telefone com dietistas, em que na primeira procederam à nomeação de tudo o que haviam ingerido nas últimas 24 horas para que lhes fossem dados conselhos e receitas para adaptarem os seus hábitos alimentares à DiMed. Como forma de verificar o nível de adesão à ESTEEM, foram usados o número de sessões às quais as grávidas compareceram e foi utilizado o questionário *Effect of Simple, Targeted Diet in Pregnant Women with Metabolic Risk Factors on Pregnancy Outcomes Questionnaire* (ESTEEM Q) para verificar os alimentos consumidos. As grávidas do GC receberam as recomendações dietéticas universais dadas às grávidas no Reino Unido.

Constatou-se que no GI cerca de 70% das grávidas consumiu frutos secos e 93,2% consumiu azeite extra-virgem, enquanto que no GC apenas 22,9% e 49% terá consumido os produtos, respetivamente. O GI aumentou o consumo de peixe, carnes brancas e leguminosas, diminuindo o consumo de carnes vermelhas, manteiga e natas, não se tendo verificado diferença nos outros grupos de alimentos ou na atividade física.

Por um lado, este estudo demonstrou que uma DiMed reforçada com frutos secos e azeite extra-virgem implementada em grávidas com fatores de risco metabólicos tem a capacidade de reduzir o risco de DG em 35% comparando com a dieta preconizada pelo Reino Unido para grávidas. As grávidas do GI também ganharam menos peso que as do GC. Não obstante, esta intervenção não demonstrou ser capaz de reduzir todos os outros resultados adversos maternos e fetais comparativamente com a conduta habitual.

Com a interpretação dos 6 artigos selecionados na pesquisa e explicados na metodologia, apresenta-se a tabela I com as principais conclusões retiradas destes.

Tabela I – Efeitos DiMed na DG

| Estudo | Tipo de Estudo | Número de participantes | Intervenção | Principais resultados e conclusões |
|--|--|---|--|---|
| Olmedo-Requena R, Gómez-Fernández J, Amezcua-Prieto C, Mozas-Moreno J, Khan KS, Jiménez-Moleón JJ (2019) (33) | Caso-controlo | Casos de DG: 291 Controlo: 1175 | Foi verificado o padrão de dieta dos casos e controlos. | <ul style="list-style-type: none"> - Idade média e IMC dos casos maior comparativamente aos controlos; - Maior frequência de antecedentes de DM ou de DG prévia nos casos; - Maior consumo de carnes e seus derivados aumenta risco de DG; - Quanto maior nível de adesão à DiMed, maior proteção face ao desenvolvimento de DG. |
| Assaf-Balut C, García de la Torre N, Durán A, Fuentes M, Bordiú E, Del Valle L, Familiar C, Ortola A, Jiménez I, Herraiz MA, Izquierdo N, Perez N, Torrejon MJ, Ortega MI, Illana FJ, Runkle I, de Miguel MP, Montañez C, Barabash A, Cuesta M, Rubio MA, Calle-Pascual AL (2017) (28) | Estudo prospetivo randomizado controlado | Grupo de controlo: 440 Grupo de intervenção: 434 | <p>GC: recomendações sobre princípios da DiMed, caminhadas diárias de 30 minutos e aconselhamento para restrição do consumo de gorduras (incluindo azeite e frutos secos).</p> <p>GI: recomendações sobre princípios da DiMed, caminhadas diárias de 30 minutos e aconselhamento para consumo diário mínimo de 40 mL de azeite extra-virgem e de 25-30g de pistáchios e fornecimento dos meios para seguirem este conselho específico.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Às 24-28 semanas, o GI apresentava níveis de glicémia em jejum, valores na PTGO com 75 g de glicose, HbA1c e HOMA-IR inferiores ao GC, sendo que os valores de glicémia em jejum e HbA1c permaneceram inferiores às 36-38 semanas; - Das mulheres com DG, 19% do GI precisaram de insulino-terapia, em contraste com 32% do GC; - GI com menos resultados adversos maternos e neonatais; - DiMed com aumento do consumo de azeite extra-virgem e pistáchios comparativamente à DiMed com restrição de gorduras tem maior potencial preventivo da DG com redução do risco de 23,4% para 17,1%, assim como algumas das complicações a esta associada, em populações de etnia caucasiana. |

Dieta Mediterrânea e Diabetes Gestacional

| | | | | |
|---|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| <p>Assaf-Balut C, García de la Torre N, Fuentes M, Durán A, Bordiú E, Del Valle L, Valerio J, Jiménez I, Herraiz MA, Izquierdo N, Torrejón MJ, de Miguel MP, Barabash A, Cuesta M, Rubio MA, Calle-Pascual AL (2017) (34)</p> | <p>Subanálise do estudo 28</p> | <p>Mesmo que estudo 28</p> | <p>Mesmo que estudo 28</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Mulheres mais jovens, com níveis de educação mais baixos, com multiparidade, obesas ou com sobrepeso poderão beneficiar mais de intervenções nutricionais e de mudanças na dieta; - Nível elevado de adesão à DiMed está associado a uma diminuição de 65% do risco de desenvolvimento de DG e diminuição de 77% do risco de complicações maternas e fetais; - Quanto maior o grau de adesão à DiMed maior o grau preventivo de DG e de complicações materno-fetais e que, mesmo que a adesão à DiMed não seja a maior, já há benefícios em termos de prevenção. |
|---|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--|---|
| <p>García de La Torre N, Assaf-Balut C, Jiménez Varas I, del Valle L, Durán A, Fuentes M, del Prado N, Bordiú E, Valerio JJ, Herraiz MA, Izquierdo N, Torrejón MJ, Cuadrado MA, de Miguel P, Familiar C, Runkle I, Barabash A, Rubio MA, Calle-Pascual AL (2019) (6)</p> | <p>Estudo prospetivo e de intervenção na sequência do 28 e em comparação com esse</p> | <p>Grupo de intervenção: 932</p> | <p>Foram dadas recomendações às grávidas sobre os princípios básicos da DiMed e receitas, com particular enfoque na utilização exclusiva de azeite extra-virgem para cozinhar e o consumo diário de uma mão cheia de frutos secos.</p> | <p>- DG foi diagnosticada em 130 grávidas, ou seja, 13,9%, incidência que não difere do GI do estudo 28, indicando que foi possível a mesma taxa de DG que o GI do estudo de St. Carlos, mesmo sem fornecer o azeite e os frutos secos; - A HbA1c era maior em mulheres com DG às 24-28 semanas comparativamente com as mulheres normoglicémicas, mas não havia diferenças entre estes dois grupos às 36-38 semanas, o que indica que a adoção da DiMed, mesmo em grávidas que venham a desenvolver DG tem benefício na redução e controlo da glicémia; - A implementação da DiMed até às 12 semanas de gestação, a grávidas normoglicémicas, diminui os resultados adversos maternos e neonatais tanto nas mulheres normoglicémicas como nas que desenvolveram DG, o que pode indicar que a DG poderá vir a não ser considerada como uma gravidez de alto risco.</p> |
|--|---|----------------------------------|--|---|

| | | | | |
|--|---|---|--|---|
| <p>Assaf-Balut C, García de la Torre N, Duran A, Fuentes M, Bordiú E, Del Valle L, Familiar C, Valerio J, Jiménez I, Herraiz MA, Izquierdo N, Torrejon MJ, Cuadrado MÁ, Ortega I, Illana FJ, Runkle I, de Miguel P, Moraga I, Montañez C, Barabash A, Cuesta M, Rubio MA, Calle-Pascual AL (2019) (30)</p> | <p>Sub-análise estudo 28</p> | <p>697 grávidas do estudo 28 que não desenvolveram DG; Grupo de controlo: 337 Grupo de intervenção: 360</p> | <p>Mesmo que estudo 28</p> | <p>- DiMed com aumento do consumo de azeite extra-virgem e pistáchios está associada a uma redução do risco de mais de 50% de, pelo menos, um dos resultados adversos maternos e fetais em grávidas normoglicémicas; - DiMed com aumento do consumo de azeite extra-virgem e pistáchios demonstrou melhores resultados maternos e fetais comparando com a DiMed com restrição de gordura.</p> |
| <p>H Al Wattar B, Dodds J, Placzek A, Beresford L, Spyreli E, Moore A, Gonzalez Carreras FJ, Austin F, Murugesu N, Roseboom TJ, Bes-Rastrollo M, Hitman GA, Hooper R, Khan KS, Thangaratinam S; ESTEEM study group (2019) (35)</p> | <p>Estudo multicêntrico e randomizado</p> | <p>Grupo de controlo: 585 Grupo de Intervenção: 553</p> | <p>GC: recomendações dietéticas universais dadas às grávidas do Reino Unido. GI: grávidas tinham 5 sessões com dietistas, em que na primeira nomearam tudo o que haviam ingerido nas últimas 24 horas para que lhes fossem dados conselhos e receitas para adaptarem os seus hábitos alimentares à DiMed; foi-lhes fornecido azeite extra-virgem e frutos secos.</p> | <p>- GI aumentou o consumo de peixe, carnes brancas e leguminosas, diminuindo o consumo de carnes vermelhas, manteiga e natas; - A DiMed reforçada com frutos secos e azeite extra-virgem implementada em grávidas com fatores de risco metabólicos tem a capacidade de reduzir o risco de DG em 35% comparando com a dieta preconizada pelo Reino Unido para grávidas; - Menor ganho ponderal no GI.</p> |

Assim, 5 destes estudos demonstram que a adoção de uma DiMed com consumo reforçado de azeite extra-virgem e frutos secos é protetora relativamente ao risco de desenvolvimento de DG, tanto em mulheres com fatores de risco metabólicos como em mulheres sem estes, comparativamente com uma DiMed com redução da ingestão de gordura (incluindo azeite e frutos secos) ou com uma dieta hipolipídica. Isto pode reforçar o papel essencial hipoglicemiante, antioxidante e anti-inflamatório dos ácidos gordos mono e polinsaturados, dos PF, entre outros componentes presentes no azeite e nos frutos secos.

Adicionalmente, demonstrou-se a redução de complicações maternas e neonatais em mulheres com DG sem fatores de risco metabólicos e em mulheres normoglicémicas, que nos indica que estas complicações podem ser reduzidas com a diminuição da glicémia materna. No entanto, tal não se verificou em mulheres com DG e fatores de risco metabólicos.

Para além disso, poderá haver alguma influência da dieta adotada na gravidez e o risco de atopia durante a infância do feto, no entanto, este campo de investigação ainda é muito contraditório (32). Um estudo terá demonstrado que a adoção da DiMed durante a gravidez poderá ter efeitos protetores em relação a atopia e sintomas de asma aos 6 anos e meio de idade (36). Contudo, mais nenhum estudo conseguiu demonstrar esta associação, o que poderá significar que a adoção da DiMed na gravidez nem sempre terá efeitos protetores relativamente a doenças atópicas e asma, no entanto, a adoção pela grávida e, após a gravidez, pelo filho desta dieta poderá associar-se a uma redução destas doenças. Está também descrito o efeito protetor da DiMed na redução de defeitos cardíacos congénitos e neurológicos (32).

De facto, o azeite e os frutos secos parecem ter um papel superior aos outros componentes da DiMed na prevenção da DG e das suas complicações, sendo que dietas hipolipídicas com restrição de azeite e frutos secos deverão ser reconsideradas e a DiMed deve ser adotada em detrimento destas dietas (5,12,17,34). Contudo, a DiMed é um conjunto complexo de componentes e os seus efeitos na saúde não podem ser atribuídos a alimentos ou componentes isolados. Parece que a junção de todos os componentes e das suas características leva a um sinergismo de efeitos, devendo-se realçar os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e hipoglicémicos. Estes concretizam os mais variados benefícios para a saúde e, mais especificamente, o potencial para a prevenção da DG (15,30).

Folha em branco

4- Conclusões e Perspetivas Futuras

No decorrer deste trabalho foi reunida informação sobre a fisiopatologia da DG, sobre a DiMed e o modo como os componentes desta dieta têm influência na DG.

Apesar da fisiopatologia da DG ser muito heterogénea, resultando de complexas interações entre determinantes ambientais e genéticos, cerca de metade dos casos pode ser atribuída ao sobrepeso e obesidade maternos. O sobrepeso e obesidade condicionam um certo grau de InR que agrava a já existente numa gravidez saudável, associam-se a alterações na produção de adipocitocinas pelo tecido adiposo levando a uma predominância das pró-inflamatórias relativamente às anti-inflamatórias, relacionam-se também com stress oxidativo. O conhecimento de todos estes mecanismos é essencial para se perceber a influência da DiMed na DG.

A DiMed caracteriza-se pelo consumo abundante de produtos vegetais, incluindo os frutos secos, o uso do azeite como principal gordura, o consumo frequente de pescado, baixo a moderado de laticínios e de vinho e o consumo baixo de carnes vermelhas. Alguns destes alimentos e componentes biológicos foram evidenciados pelas suas capacidades de redução de risco de DG e das suas complicações.

Os frutos secos e o pescado são fontes alimentares de ácidos gordos polinsaturados que têm propriedades anti-inflamatórias e de diminuição da InR na DG. Mais ainda, os frutos secos apresentam elementos com propriedades antioxidantes e hipoglicemiantes, sendo que estudos indicam que os pistáchios parecem ter estas capacidades mais ativas na redução do risco de DG.

O azeite é rico em ácidos gordos monoinsaturados que apresentam qualidades anti-inflamatórias, aumento da sensibilidade à insulina e diminuição da glicémia pós-prandial. O azeite extra-virgem é mais rico em compostos fenólicos com maior capacidade antioxidante e anti-inflamatória.

Na DiMed é também de destacar a quantidade de alimentos ricos em PF como cereais, legumes, frutos secos, azeitonas, uvas e azeite, e as suas capacidades antioxidantes, anti-inflamatórias, hipoglicemiantes e sensibilizadoras da insulina.

Contudo, não se pode inferir que componentes individuais são os responsáveis pelos efeitos benéficos da DiMed, mas antes o efeito sinérgico de todos os componentes juntamente com a prática de atividade física.

Em suma, com a realização deste trabalho pode depreender-se que a adoção de uma DiMed, no início da gravidez, tem capacidade de redução do risco de DG, redução da necessidade de TF nas mulheres com DG e redução de algumas das complicações associadas a esta. Assim, deverá ser ponderada a sua implementação como estratégia preventiva na abordagem às grávidas no início da gestação e, se possível, mesmo antes da concepção. A gravidez é considerada uma altura em que as mulheres estão mais motivadas a fazerem mudanças de estilo de vida, para conseguirem fornecer o melhor meio de desenvolvimento ao seu futuro filho. Por isso, este deve ser um período aproveitado pelos profissionais de saúde para implementar a DiMed com vista à prevenção da DG e das suas complicações, como também para incentivar as grávidas a continuarem a seguir a DiMed, mesmo após a gestação e para o resto das suas vidas, para prevenção de doenças e manutenção da saúde. Esta estratégia preventiva deverá ser implementada em todas as grávidas, todavia, nas mulheres com sobrepeso e obesidade deve ser reforçada pois estes fatores de risco para o desenvolvimento de DG poderão ser diminuídos com a adoção da DiMed.

Embora haja já alguma evidência científica sobre a influência da adoção de uma DiMed e a redução do risco de DG e de complicações neonatais e futuras do RN, são necessários efetuar mais estudos. Por um lado, para se compreender e delinear melhor o modo como estas complicações podem ser prevenidas e, por outro, definir quais as complicações potencialmente preveníveis, uma vez que alguns estudos indicam que a DiMed consegue evitar algumas complicações associadas à DG, no entanto, outros não conseguiram demonstrar este efeito.

5- Bibliografia

1. Raposo JF. Diabetes: Factos e Números 2016, 2017 e 2018*. Rev Port Diabetes [Internet]. 2020 Mar [cited 2022 Jan 17];15(1):19-27. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2020/05/RPD-Mar%C3%A7o-2020-Revista-Nacional-p%C3%A1gs-19-27.pdf>
2. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3342. doi:10.3390/ijms19113342
3. Almeida M, Dores J, Ruas L, Vicente L, Paiva S, Neves A, Simões JA. Consenso “Diabetes Gestacional”: Atualização 2017. Rev Port Diabetes [Internet]. 2016 Dec [cited 2022 Jan 17]; 12(1):24-38. Available from: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/documentos-e-comunicacoes/consenso-diabetes-gestacional-atualizacao-2017-pdf.aspx>
4. Organização Mundial da Saúde. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 17]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf.
5. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Guadix P, Dueñas JL, Sánchez-Margalet V. (2020). Leptin and Nutrition in Gestational Diabetes. *Nutrients.* 2020;12(7):1970. doi:10.3390/nu12071970
6. García de La Torre N, Assaf-Balut C, Jiménez Varas I, del Valle L, Durán A, Fuentes M, del Prado N, Bordiú E, Valerio JJ, Herraiz MA, Izquierdo N, Torrejón MJ, Cuadrado MA, de Miguel P, Familiar C, Runkle I, Barabash A, Rubio MA, Calle-Pascual AL. Effectiveness of Following Mediterranean Diet Recommendations in the Real World in the Incidence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Adverse Maternal-Foetal Outcomes: A Prospective, Universal, Interventional Study with a Single Group. The St Carlos Study. *Nutrients.* 2019;11(6):1210. doi:10.3390/nu11061210
7. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr.* 2016 Apr; 146(4):920S-927S. doi:10.3945/jn.115.218487
8. Mijatovic-Vukas J, Capling L, Cheng S, Stamatakis E, Louie J, Cheung NW, Markovic T, Ross G, Senior A, Brand-Miller JC, Flood VM. Associations of Diet and Physical Activity with Risk for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(6):698. doi:10.3390/nu10060698
9. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1189-96. doi:10.3945/ajcn.2010.29673.
 10. Direção Geral da Saúde. Dieta Mediterrânica [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/dieta-mediterranica/>
 11. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943.
 12. Santangelo C, Zicari A, Mandosi E, Scazzocchio B, Mari E, Morano S, Masella R. Could gestational diabetes mellitus be managed through dietary bioactive compounds? Current knowledge and future perspectives. *Br J Nutr*. 2016 Apr 14;115(7):1129-44. doi:10.1017/S0007114516000222.
 13. Mahajan A, Donovan LE, Vallee R, Yamamoto JM. Evidenced-Based Nutrition for Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2019 Aug 31;19(10):94. doi:10.1007/s11892-019-1208-4.
 14. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes*. 2017 Dec 15;8(12):489-511. doi:10.4239/wjd.v8.i12.489.
 15. Schiattarella A, Lombardo M, Morlando M, Rizzo G. The Impact of a Plant-Based Diet on Gestational Diabetes: A Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Apr 2;10(4):557. doi:10.3390/antiox10040557.
 16. Johns Hopkins Medicine. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/diabetes/gestational-diabetes>
 17. Machairiotis N, Vasilakaki S, Minns L, Malakasis A. Nutrients that modulate gestational diabetes mellitus: A systematic review of cohort studies Jan 2019-Jan 2020. *Int J Clin Pract*. 2021 Aug;75(8):14033. doi:10.1111/ijcp.14033
 18. Hassani Zadeh S, Boffetta P, Hosseinzadeh M. Dietary patterns and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Apr;36:1-9. doi:10.1016/j.clnesp.2020.02.009

19. Pinho I, Rodrigues S, Franchini B, Graça P. Padrão Alimentar Mediterrânico: Promotor da Saúde. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2016 [cited 2022 Jan 18]. Available from: Repositório Aberto UPorto
20. Barros V, Carrageta M, Graça P, Queiróz J, Sarmiento M. Dieta Mediterrânica: um património civilizacional partilhado. 2013 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/72082/2/797.pdf>
21. Fundación Dieta Mediterránea. La pirámide de la Dieta Mediterránea. [image on the Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/#piramide>
22. Direção Geral da Saúde. A Roda da Alimentação Mediterrânica [image on the Internet]. 2017 Fev 6 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://nutrimento.pt/cartazes/a-roda-da-alimentacao-mediterranica/>
23. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009 Nov-Dec;2(5):270-8. doi:10.4161/oxim.2.5.9498
24. Fedullo AL, Schiattarella A, Morlando M, Raguzzini A, Toti E, De Franciscis P, Peluso I. Mediterranean Diet for the Prevention of Gestational Diabetes in the Covid-19 Era: Implications of Il-6 In Diabesity. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 26;22(3):1213. doi:10.3390/ijms22031213
25. Direção Geral da Saúde. Ómega 3 [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/nutriente/omega-3/>
26. Associação Portuguesa dos Nutricionistas. Pescar Saúde [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 19]. Available from: https://www.apn.org.pt/documentos/ebooks/E-book_pescado_Final_High.pdf
27. Pinho I, Franchini B, Rodrigues S. Guia Alimentar Mediterrânico: Relatório explicativo do seu desenvolvimento. Direção Geral de Saúde; 2016 Jun 16. 47 p
28. Assaf-Balut C, García de la Torre N, Durán A, Fuentes M, Bordiú E, Del Valle L, Familiar C, Ortolá A, Jiménez I, Herraiz MA, Izquierdo N, Perez N, Torrejon MJ, Ortega MI, Illana FJ, Runkle I, de Miguel MP, Montañez C, Barabash A, Cuesta M, Rubio MA, Calle-Pascual AL. A Mediterranean diet with additional extra virgin olive oil and pistachios reduces the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM): A randomized controlled trial: The St. Carlos GDM prevention study. *PLoS One*. 2017 Oct 19;12(10):e0185873. doi:10.1371/journal.pone.0185873
29. Wahrburg U, Kratz M, Cullen P. Mediterranean diet, olive oil and health. *Eur J Lipid Sci Technol* 2002 Oct;104(9-10):698-705. doi:10.1002/1438-9312(200210)104:9/10<698::AID-EJLT698>3.0.CO;2-A

30. Assaf-Balut C, García de la Torre N, Duran A, Fuentes M, Bordiú E, Del Valle L, Familiar C, Valerio J, Jiménez I, Herraiz MA, Izquierdo N, Torrejon MJ, Cuadrado MÁ, Ortega I, Illana FJ, Runkle I, de Miguel P, Moraga I, Montañez C, Barabash A, Cuesta M, Rubio MA, Calle-Pascual AL. A Mediterranean Diet with an Enhanced Consumption of Extra Virgin Olive Oil and Pistachios Improves Pregnancy Outcomes in Women Without Gestational Diabetes Mellitus: A Sub-Analysis of the St. Carlos Gestational Diabetes Mellitus Prevention Study. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(1):69-79. doi: 10.1159/000495793
31. Assaf-Balut C, García de la Torre N, Calle-Pascual AL; St. Carlos Study Group, Calle-Pascual AL, Torre NG, Durán A, Jiménez I, Rubio MÁ, Herraiz MÁ, Izquierdo N, Pérez N, Garcia AS, Dominguez GC, Torrejón MJ, Cuadrado MÁ, Assaf-Balut C, Del Valle L, Bordiú E, Valerio J, Barabash A, Orta MS, Parayuelo MVS, Muñoz LF, Calzada F. Detection, treatment and prevention programs for gestational diabetes mellitus: The St Carlos experience. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020 May;67(5):342-350. doi:10.1016/j.endinu.2019.06.007.
32. Amati F, Hassounah S, Swaka A. The Impact of Mediterranean Dietary Patterns During Pregnancy on Maternal and Offspring Health. *Nutrients.* 2019 May 17;11(5):1098. doi:10.3390/nu11051098.
33. Olmedo-Requena R, Gómez-Fernández J, Amezcua-Prieto C, Mozas-Moreno J, Khan KS, Jiménez-Moleón JJ. Pre-Pregnancy Adherence to the Mediterranean Diet and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2019 May 1;11(5):1003. doi:10.3390/nu11051003
34. Assaf-Balut C, García de la Torre N, Fuentes M, Durán A, Bordiú E, Del Valle L, Valerio J, Jiménez I, Herraiz MA, Izquierdo N, Torrejón MJ, de Miguel MP, Barabash A, Cuesta M, Rubio MA, Calle-Pascual 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.* 2018 Dec 31;11(1):66. doi:10.3390/nu11010066.
35. H Al Wattar B, Dodds J, Placzek A, Beresford L, Spyreli E, Moore A, Gonzalez Carreras FJ, Austin F, Murugesu N, Roseboom TJ, Bes-Rastrollo M, Hitman GA, Hooper R, Khan KS, Thangaratinam S; ESTEEM study group. Mediterranean-style diet in pregnant women with metabolic risk factors (ESTEEM): A pragmatic multicentre randomised trial. *PLoS Med.* 2019 Jul 23;16(7):e1002857. doi:10.1371/journal.pmed.1002857.
36. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, Kogevinas M, Sunyer J. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and

atopy in childhood. Thorax. 2008 Jun;63(6):507-13.
doi:10.1136/thx.2007.081745.