

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE DIABET NUTRIȚIE ȘI BOLI METABOLICE, 2013

Diabetul zaharat gestațional - ghid clinic

Corespondență:

Societatea Română de Diabet, Nutriție, Boli Metabolice România

e-mail: socdiab@paulescu.ro

Copyright

Toate drepturile rezervate. Nici o parte din această publicație nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nici o formă și din nici un motiv fără permisiunea scrisă a Societății Române de Diabet, Nutriție, Boli Metabolice România

Cererea pentru a reproduce sau traduce această publicație trebuie adresată Societății Române de Diabet, Nutriție, Boli Metabolice.

Acest document se află și pe Site-ul Societății Române de Diabet Nutriție și Boli Metabolice: www.societate-diabet.ro

Coordonatori:

Comitetul Director al Societății Române de Diabet Nutriție Boli metabolice:

Prof.univ.dr Maria Moța, medic primar Diabet Nutriție Boli metabolice și Medicină Internă, Președinte al Societății Române de Diabet Nutriție Boli metabolice; Conf.univ.dr. Gabriela Roman, medic primar Diabet Nutriție Boli metabolice și Medicină Internă, Cluj Napoca; Conf.univ.dr.Ioan Andrei Vereșiu, medic primar Diabet Nutriție Boli metabolice și Medicină Internă, Cluj Napoca; Conf.univ.dr. Cristian Serafinceanu, medic primar Diabet Nutriție Boli metabolice și Nefrologie, București; Conf.univ.dr. Romulus Timar, medic primar Diabet Nutriție Boli metabolice și Medicină Internă, Timișoara; Conf.univ.dr. Adrian Vlad, medic primar Diabet Nutriție Boli metabolice și Medicină Internă, Timișoara; Conf.univ.dr. Cristian Guja, medic primar Diabet Nutriție Boli metabolice și Medicină Internă, București; Sef lucr.dr. Bogdan Mihai, medic primar Diabet Nutriție Boli metabolice și Medicină Internă, Iași; Asist.univ.dr. Simona Popa, medic primar Diabet Nutriție Boli metabolice, Craiova.

Grupul de lucru pentru femeia gravidă cu diabet, Societatea Română de Diabet Nutriție Boli metabolice:

Dr. Camelia Panuș, medic primar Diabet Nutriție Boli metabolice, președinte al Grupului de lucru

Consultant: Dr Rodica Tănăsescu, medic primar medicină de familie, Președinte al Societății Naționale de Medicina Familiei

Mulțumiri: Dr. Flavia Dinu, medic specialist Diabet Nutriție Boli metabolice, Craiova; Dr. Diana Protasiewicz Oprea, medic rezident Diabet Nutriție Boli metabolice, Craiova; Dr. Magdalena Sandu, medic rezident Diabet Nutriție Boli metabolice, Craiova

Diabetul Zaharat Gestațional

CUPRINS

1. Definiție
2. Considerații generale
3. Screening și diagnostic pentru diabetul zaharat gestațional
4. Argumente pentru screeningul și diagnosticul diabetului zaharat gestațional
5. Managementul diabetului zaharat gestațional
 - 5.1 Terapia medical nutrițională
 - 5.2 Exercițiul fizic
 - 5.3 Tratamentul medicamentos al diabetului zaharat gestațional
6. Diabetul Gestațional: automonitorizare, autocontrol
 - 6.1 Obiective glicemice
 - 6.2 Automonitorizarea: frecvență, mijloace de automonitorizare
7. Diabetul Gestațional - Reevaluarea medicației concomitente
 - 7.1 Medicația antihipertensivă
 - 7.2 Medicația hipolipemiantă
 - 7.3 Tratamentul cu aspirină
 - 7.4 Alte considerații
8. Nașterea
9. Managementul postpartum al femeii cu diabet gestațional
 - 9.1 Screening pentru diabet zaharat
 - 9.2 Riscul dezvoltării diabetului zaharat gestațional la următoarele sarcini
 - 9.3 Prevenirea diabetului zaharat la femeile cu diabet gestațional
10. Echipa medicală de îngrijire a gravidei cu DZG

1. Definiție

Timp de mulți ani, diabetul zaharat gestațional (DZG) a fost definit ca fiind orice tip de intoleranță la glucoză cu debut sau prima recunoaștere în timpul sarcinii [1], chiar dacă ea a persistat după naștere, și neexcluzând posibilitatea că intoleranța la glucoză ar fi putut preceda sarcina sau ar fi avut debutul concomitent cu sarcina.

Această definiție a facilitat o strategie uniformă privind diagnosticul și clasificarea DZG, dar limitările sale erau recunoscute de multă vreme.

Datorită epidemiei de obezitate și diabet zaharat tip 2, odată cu creșterea numărului de cazuri de diabet zaharat tip 2 la femei tinere, cu vârstă fertilă, numărul de femei gravide cu diabet zaharat tip 2 nediagnosticat anterior a crescut [2].

Din anul 2011, în Recomandările Standard pentru îngrijirea diabetului zaharat, American Diabetes Association (ADA) definește DZG ca diabetul apărut în timpul sarcinii, care nu este clar diagnosticat anterior ca diabet zaharat [3, 4]. **DZG este acela care debutează după săptămâna 24-28 de sarcină și care se diagnostichează prin prezența unei singure valori patologice a glicemiei, în cursul Testului de toleranță la glucoză oral (TTGO), cu 75 g de glucoză, nemaifiind necesare cel puțin 2 glicemii patologice, cum se considera anterior.** De fapt, noile recomandări pentru diagnosticul și clasificarea DZG au fost publicate, pentru prima dată, în martie 2010 și aparțin "The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group" (IADPSG). Orice definiție a DZG trebuie să ia în calcul morbiditatea și mortalitatea perinatală, riscul mamei de a dezvolta ulterior diabet zaharat și programarea intrauterină a riscului de dezvoltare, în viața de adult, a patologiei metabolice.

2. Considerații generale

Sarcinile normale se caracterizează prin creșterea insulinorezistenței. De cele mai multe ori, în sarcină, răspunsul celulelor beta pancreatice este capabil să compenseze cererea crescută de insulină și să mențină normoglicemia.

Sarcina, în general, este descrisă ca fiind un eveniment diabetogen determinat de hormonii secretați de către placentă (estrogen, progesteron, cortizol, somatotropină corionică umană, hormon lactogen placentar, prolactină), având ca efecte insulinorezistența, cu scăderea utilizării glucozei mediate de insulină și creșterea cu 200-300 % a secreției de insulină stimulată de glucoză, pentru satisfacerea nevoilor metabolice ale fătului [5]. Gravidele cu DZG experimentează o creștere a depozitelor adipoase prin hiperplazia și hiperplastia adipocitelor, ducând astfel la o scădere a insulinosensibilității [6]. Insulinosensibilitatea scăzută are ca urmare o preluare defectuoasă a glucozei de către mușchi și ficat [6].

Prevalența DZG este greu de evaluat, datorită criteriilor diferite de diagnostic ale acestuia și datorită particularităților populaționale; se raportează că 7-14% sau chiar 25% dintre femeile gravide ar avea DZG; el reprezintă aproximativ 90% din totalul sarcinilor asociate cu diabet (7,8,9).

Femeile cu DZG netratat au risc crescut de complicații obstetricale și ulterior, un risc de 50-70 % de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 în următorii 5 - 10 ani [7,8].

Copiii proveniți din mame diagnosticate cu DZG au șanse sporite de complicații perinatale (macrosomie, distocia umărului, leziuni ale plexului brahial, hipoglicemie) și risc pe termen lung de obezitate și diabet zaharat tip 2 [10].

Factori de risc pentru dezvoltarea DZG [9,11-20]:

1. Istoric familial de obezitate sau diabet zaharat, pe linie maternă în principal
2. Factori personali, independenți de sarcină
 - Vârstă > 35 de ani: prin scăderea rezervei de celule beta pancreatice, legată de vârstă
 - Suprapondere sau Obezitate: duc la creșterea insulinoresistenței, care se exacerbează în timpul sarcinii
 - Greutatea mamei la naștere (<2,5 kg sau >4kg)
 - Fumat : crește insulinoresistența și scade secreția de insulină
 - Multiparitate
 - IFG sau IGT în antecedente
 - Etnie cu risc crescut
3. Istoric personal obstetrical și/sau ginecologic (sarcini anterioare)
 - DZG în antecedente: diabetul apare la 80% din sarcinile următoare
 - Creștere ponderală excesivă
 - Copii macrosomi sau hipotrofici,
 - Exces de lichid amniotic
 - Sterilitate, moarte fetală, avorturi spontane
 - Metroragii în primul trimestru de sarcină
 - Malformații congenitale
 - HTA sau toxemie gravidică
 - Infecții urinare recidivante
4. Istoric personal obstetrical și/sau ginecologic (sarcina actuală)
 - Exces ponderal rapid, în primele 6 luni
 - Macrosomie sau hipotrofie fetală, înainte de săptămâna a 24-a de sarcină
 - Exces de lichid amniotic
 - Infecții urinare recidivante
 - Tensiune arterială > 135/85mmHg
 - Iminență de avort sau naștere prematură
 - Utilizarea de beta-mimetice pentru întreruperea contracțiilor

- Sindromul de ovar polichistic: asociază insulinorezistență și obezitate
- Rasa „non albă”
- Diete sărace în fibre și bogate în alimente cu index glicemic crescut
- Sedentarism

Gravide cu risc scăzut de DZG în timpul sarcinii [9]:

- Vârsta < 25 de ani
- Greutate normală înainte de sarcină
- Membră a unei etnii cu risc scăzut de DZG
- Istoric familial de DZ absent
- Istoric personal de intoleranță la glucoză absent
- Istoric personal de probleme obstetricale sau DZG absent

Prođuii placentari, inclusiv tumor necrosis alfa (TNF alfa) și hormonul de creștere placentar par a deține rolul principal în inducerea insulinorezistenței la mamă [21]. Insulinorezistența este mai marcată în trimestrul III de sarcină, acesta fiind și motivul pentru care screeningul pentru DZG se recomandă în această perioadă a sarcinii.

În DZG, ca și în diabetul zaharat de tip 2, deficitul funcțional al celulelor beta pancreatice este de obicei multifactorial și poligenic. Uneori, datorită nevoilor crescute de insulină în sarcină, diabetul autoimun și diabetul de maturitate al adultului tânăr (MODY) pot fi ocazional diagnosticate inițial ca DZG.

Hiperglicemia din trimestrul III de sarcină se asociază cu macrosomia, hipoglicemia, hiperbilirubinemia și hipocalcemia neonatală [22,23]. Studiul HAPO (Hyperglycemia and Advance Pregnancy Outcomes) a arătat că până și creșteri ușoare în glicemia mamei cresc riscul pentru macrosomia fetală și consecințele legate de aceasta și nu a demonstrat un prag glicemic pentru acest risc [24].

La femeile cu diabet zaharat slab controlat preconcepțional, sau în primul trimestru de sarcină, crește riscul de malformații fetale; atunci când el rămâne nedignosticat și se depistează după săptămâna a 24-a de sarcină se poate diagnostica ca și DZG, de aceea este asociat cu malformații congenitale frecvente [21,25,26].

3. Screening și diagnostic pentru DZG

Din toate aceste motive ADA stabilește în 2013 că este rezonabil ca screeningul pentru diabet zaharat tip 2 să se facă antenatal, la toate femeile cu factori de risc pentru diabet zaharat (**tabelul 1**), sau la prima vizită prenatală, utilizând criteriile standard de diagnostic (Nivel de evidenta B) (**tabelul 2**) [3].

Tabelul 1. Factori de risc pentru diabetul zaharat tip 2 la adulții asimptomatici [3]

IMC > 25Kg/m² și prezența altor factori de risc adiționali:
- inactivitate fizică
- rude de gradul I cu diabet zaharat
- rasă/etnie cu risc crescut pentru diabet zaharat (african - americani, hispano-americani, nativi americani, asiatici-americani, locuitori din insulele Pacificului)
- femei cu feți macrosomi (>4000g) sau cu DZG în antecedente
- HTA (TA >140/90mmHg sau tratament antihipertensiv)
- HDL colesterol <35mg/dl sau/și trigliceride >250mg/dl
- femei cu sindrom de ovar polichistic
- alte condiții clinice asociate cu insulinorezistența: acantosis nigricans, obezitate severă
- istoric de boală cardiovasculară
- A1c >5,7%, IGT sau IFG la testările anterioare.

Dacă la prima vizită antenatală sau cât mai curând prenatal femeile întrunesc criteriile standard de diabet zaharat, se va pune diagnosticul de diabet zaharat tip 2 (de cele mai multe ori) și nu va fi considerat DZG.

Diagnosticul de DZG presupune riscuri crescute atât pentru mamă, cât și pentru făt. Studiul HAPO, studiu epidemiologic, multinațional, care a inclus 25000 femei gravide, a demonstrat că riscul de evenimente adverse pentru mamă, făt sau nou născut crește, chiar și la valori glicemice care erau considerate normale la 24-28 săptămâni de sarcină. Pentru majoritatea complicațiilor nu s-a demonstrat un prag de risc.

Aceste rezultate au dus la o reevaluare atentă a criteriilor de diagnostic pentru DZG.

Tabelul 2. Criteriile standard de diagnostic pentru diabet zaharat negestational [3].

A1c > 6,5%. Testul trebuie efectuat în laboratoare ce utilizează o metodă certificată. NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) sau standardizată DCCT

Sau

Glicemie a jeun > 126mg/dl (7mmol/l); a jeun se definește ca post de cel puțin 8 ore

Sau

Glicemia >200mg/dl (11,1mmol/l) la 2 ore în cursul hiperglicemiei provocate. Testul trebuie efectuat după criteriile OMS, utilizând 75g glucoză anhidră, dizolvată în apă

Sau

Pacienții cu simptome clasice de hiperglicemie, sau crize hiperglicemice, cu o glicemie întâmplătoare >200mg/dl (11,1mmol/l).

In 2008-2009 Asociația Internațională a Grupurilor de Studiu a Diabetului și Sarcinii (IADPSG), un grup internațional compus din mai multe organizații de obstetrică și diabet, incluzând ADA, a stabilit noi recomandări pentru diagnosticul DZG (tabelul 3).

S-a recomandat, ca toate femeile nediagnosticate cu diabet zaharat înainte de sarcină sau la prima vizită prenatală, să repete în săptămâna 24-28 de sarcină TTGO, cu 75 g de glucoză pulvis; în plus, au fost stabilite noi valori de diagnostic pentru glicemia a jeun, la o oră și la 2 ore în cursul TTGO și s-a decis că o singură valoare patologică poate pune diagnosticul de diabet. Utilizând noile criterii de diagnostic, va crește semnificativ prevalența DZG, mai ales pentru că este suficientă o singură valoare peste normal pentru punerea diagnosticului, și nu două valori ca și până acum.

ADA recunoaște și anticipează creșterea semnificativă a incidenței DZG utilizând noile criterii de diagnostic și recunoaște că se poate ajunge la “medicalizarea sarcinilor” considerate înainte ca fiind normale.

Tabelul 3. Noi strategii de screening și diagnostic pentru DZG - declarația IADPSG [3, 25].

Efectuați test de toleranță la glucoză, cu 75g glucoză cu măsurarea valorilor glicemiei plasmatice a jeun, la o oră și la 2 ore, în săptămâna 24-28 de gestație, la femeile nediagnosticate anterior cu diabet zaharat
TTOG trebuie efectuat dimineața, după un post de cel puțin 8 ore
Diagnosticul de diabet gestațional se pune când una dintre valorile glicemiei plasmatice depășesc:
- a jeun >92mg/dl (5,1mmol/l)
- 1 oră >180mg/dl (10,0mmol/l)
- 2 ore >153mg/dl (8,5mmol/l)

Aceste schimbări privind criteriile de diagnostic sunt făcute însă în contextul creșterii alarmante a prevalenței obezității și a diabetului zaharat tip 2, peste tot în lume, cu intenția optimizării rezultatelor pentru femeile gravide și copiii lor.

Se recunoaște, de asemenea, că există doar puține rezultate din studii clinice randomizate cu privire la intervențiile terapeutice la femeile care vor fi diagnosticate cu DZG, utilizând noile criterii de diagnostic.

Apar însă evidențe observaționale și retrospective că femeile diagnosticate cu DZG după noile criterii au o rată crescută de evenimente nedorite legate de sarcină, care este similară cu cea a femeilor diagnosticate cu DZG după criteriile anterioare [27, 28].

Este important de subliniat că în 80-90% din cazurile diagnosticate cu DZG se poate obține controlul glicemic doar prin optimizarea stilului de viață.

Rămân însă multe controverse: Colegiul American al Obstreticienilor și Ginecologilor (ACOG) a anunțat însă, în 2011, că va continua să recomande criteriile anterioare de diagnostic pentru DZG [29]; alte țări au adoptat deja noile criterii de diagnostic și se așteaptă ca OMS să publice un raport pe această temă; Institutul Național de Sănătate (NIH) a planificat o conferință de consens pe această temă în anul 2013.

Deoarece unele cazuri de DZG reprezintă cazuri de diabet zaharat tip 2 preexistent, nedagnosticat, femeile cu istoric de DZG trebuie rescrinate la 6-12 săptămâni după naștere, prin TTGO cu 75 grame glucoză, utilizând criteriile standard de diagnostic [3]. În DZG, nu se recomandă utilizarea HbA1c ca și criteriu de diagnostic [30].

Femeile cu istoric de DZG au un risc crescut să dezvolte diabet zaharat în cursul vieții [31] și trebuie urmărite pentru depistarea prediabetului sau diabetului la cel puțin 3 ani (Nivel de evidență B).

În anumite cazuri, pe parcursul sarcinii, înainte de 24 de săptămâni, femeile gravide pot prezenta semne clinice de hiperglicemie (poliurie, polidipsie), glicozurie, infecții de tract urinar, candidoze vulvovaginale. La acestea se recomandă determinarea glicemiei a jeun sau oricând în timpul zilei. Confirmarea valorilor glicemice a jeun >126mg/dl sau oricând în timpul zilei >200mg/dl pun diagnosticul de diabet zaharat [32].

Ghidurile utilizate de ADA/IADPSG (implementate în 2011) nu sunt universale, și pot fi utilizate și alte strategii diagnostice.

Este utilizată încă metoda de diagnostic în 1 sau 2 pași [32-35].

- a. **Metoda în 2 pași:** se face inițial TTGO cu 50g glucoză, cu determinarea glicemiei a jeun și la o oră; la femeile la care TTGO cu 50 g glucoză arată valori glicemice >130 - 140mg/dl la o oră, se continuă TTGO cu 100 g glucoză, cu o durată de 3 ore (glicemii a jeun, la 1, 2 și 3

ore). Două sau mai multe valori glicemice peste normal pun diagnosticul de DZG. Valori normale:

- a jeun <95mg/dl (5,3mmol/l)
- 1h- 180mg/dl (10mmol/l)
- 2h- 155mg/dl (8,6mmol/l)
- 3h- 140mg/dl (7,8mmol/l)

b. **Metoda într-un singur pas:** se face numai TTGO cu 100 g glucoză anhidră cu urmărirea glicemiei a jeun, la 1, 2 și 3 ore fără să mai treacă anterior prin TTGO cu 50g. Această abordare este preferată în anumite centre ce deservesc populații cu risc crescut pentru DZG [32].

c. **OMS recomandă ca TTGO să se efectueze după 8-14 ore de post** [36]. Ghidurile OMS definesc DZG după criteriile OMS pentru populația generală:

- Alterarea glicemiei a jeun: glicemia plasmatică a jeun >110 mg/dl și <126mg/dl (7mmol/l)
- Scăderea toleranței la glucoză: glicemie la 2 ore în cadrul TTOG \geq 140 mg/dl și <200 mg/dl (\geq 7,8mmol/l și <11,1mmol/l), sau
- Diabet zaharat: glicemie a jeun \geq 126mg/dl (7mmol/l) sau la 2 ore în cursul TTOG \geq 200mg/dl (11,1mmol/l).

Se sugerează screeningul în primul trimestru de sarcină pentru femeile cu risc crescut și screeningul universal în săptămânile 24-28 de sarcină. Sunt considerate cu risc crescut femeile: cu vârstă peste 40 ani, cu istoric de copii macrosomi, cu istoric de tulburări de glicoreglare, din etnii cu risc crescut, cu valori glicemice a jeun sau ocazional crescute.

d. **Ghidurile NICE, în Marea Britanie:** recomandă screeningul femeilor cu oricare din următorii factori de risc pentru DZG [37]: IMC>30Kg/m², copii macrosomi (>4,5Kg), DZG anterior, istoric familial de diabet zaharat (rude de gradul I cu DZ), origine în zone cu prevalență crescută de diabet zaharat (sud asiatici – mai ales, femei cu origine în India, Pakistan sau Bangladesh, negrii din Caraibe; Orientul Mijlociu – Arabia Saudită, UAE, Iraq, Iordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Liban sau Egipt). Ghidurile NICE recomandă screeningul utilizând criteriile OMS la 24-28 săptămâni de gestație, exceptând femeile cu istoric de DZG la care screeningul se face inițial la 16-18 săptămâni și se repetă la 28 săptămâni, dacă primul TTGO a fost normal [37].

La femeile cu diabet zaharat HbA1c crescută preconcepțional se asociază cu malformații fetale [38, 39]. (Evidență B). În DZG, HbA1c nu este suficient de sensibilă, astfel încât să poată substitui TTGO (Evidență B) [40-42]. Fructozamina măsoară albumina glicozilată. Deoarece are

un timp de înjumătățire mai scurt (1-2 săptămâni) fructozamina reflectă mai rapid schimbările în nivelele plasmatice ale glicemiei. Ca și HbA1c, fructozamina nu este o metodă suficient de sensibilă pentru a servi ca mijloc de screening pentru DZG [41, 43]. Fructozamina se corelează mai puțin cu media nivelelor glicemice sanguine decât HbA1c [43, 44].

4. Argumente pentru screeningul și diagnosticul DZG

Diagnosticarea DZG și măsurile terapeutice ce urmăresc atingerea țintelor glicemice sunt importante, deoarece valorile glicemice crescute peste normal pot avea consecințe nefavorabile atât pentru mamă cât și pentru făt [37].

Riscuri pentru făt:

- Macrosomie fetală, care crește riscul pentru distocia de umăr
- Traumatisme la naștere
- Necesitatea inducerii nașterii înainte de termen
- Hipoglicemia neonatală
- Hiperbilirubinemia neonatală
- Hipocalcemia neonatală
- Detresă respiratorie
- Mortalitate perinatală crescută

Posibilitatea creșterii afecțiunilor în perioada neonatală poate duce mai frecvent la necesitatea admiterii copilului într-un serviciu de terapie intensivă. Este descris de asemenea riscul pentru copil de a dezvolta obezitate și/sau diabet zaharat pe parcursul vieții.

Riscuri pentru mamă:

- Pierderea sarcinii
- Hipertensiune arterială, preeclampsie, eclampsie
- Naștere înainte de termen
- risc cardiovascular, risc de diabet zaharat tip 2, risc de sindrom metabolic

5. Managementul DZG

Managementul DZG se referă la un întreg sistem de măsuri de îngrijire individualizate, pornind de la măsuri de prevenție a lui, începând cu diagnosticarea sarcinii și continuând cu menținerea țintelor glicemice pe tot parcursul sarcinii iar apoi cu măsuri de prevenție a reapariției lui, cu ocazia unei noi sarcini sau prevenția instalării diabetului zaharat definitiv. Concomitent se vor aborda toți factorii de risc cardiovascular dar și toată medicația necesară fiecărei paciente gravide, pentru a reduce la maxim toate riscurile.

Se vor urmări așadar obiectivele:

- Creșterea greutății va fi controlată permanent și corelată cu greutatea anterioară sarcinii
- Se va urmări atingerea țintelor glicemice pre și post prandiale permanent, și se va ține seama de faptul că HbA1c nu este un marker fidel la femeia gravidă
- Valorile tensiunii arteriale, atât sistolice cât și diastolice vor fi atent monitorizate, supraveghind permanent ca anumite clase terapeutice să fie excluse
- Valorile lipidice vor fi monitorizate permanent și se va evita folosirea anumitor clase terapeutice
- Se va urmări scăderea insulino-rezistenței, crescută la femeia gravidă, atât prin regim alimentar controlat cât și prin exercițiu fizic și tratament medicamentos
- Dieta va acoperi atât rația calorică cât și echilibrul principiilor nutritive și al necesarului de micronutrienți, impunând suplimentarea cu vitamine și săruri minerale, atunci când acestea nu pot fi asigurate prin alimentație
- Alegerea terapiei antidiabetice dar și a bolilor asociate se va face în funcție de atingerea obiectivelor terapeutice, de riscurile materno-fetale concomitente, care vor fi reduse la maxim.

5.1 Terapie medicală nutrițională a fost piatra de temelie în managementul diabetului gestațional încă din secolul trecut; asigură echilibrul metabolic la peste 80% dintre femeile cu DZG.

Terapie medicală nutrițională vizează obținerea și menținerea statusului normoglicemic, stabilirea necesarului caloric ce conferă un câștig ponderal optim, simultan cu evitarea cetozei materne și asigurarea micro- și macronutrienților adecvați necesari creșterii și dezvoltării fetale normale (tabelul 4) [6].

ADA, Colegiul American al Ostetricienilor și al Ginecologilor și Asociația Americană de Dietetică recomandă a se realiza o consiliere individualizată pentru întocmirea unui regim alimentar ce are la bază principiile unei alimentații sănătoase, cu scopul de a obține un echilibru caloric și nutrițional [6].

Tabelul 4. Evaluarea și monitorizarea sarcinii - creșterea ponderală în funcție de Indicele Masei Corpului (IMC) inițial [după 45, modificat]

IMC anterior sarcinii (kg/m ²)	Creștere totală în greutate (kg)	Creștere săptămânală în greutate (kg), după săptămâna 12
20	12,5 – 18	0,5
20 – 25	11,5 – 16	0,4

25 – 29	7 – 11,5	0,3
>29	7 (se recomandă control ponderal pre-sarcină)	
Sarcini gemelare	15,9 – 20,4	0,7

În cazul femeilor gravide obeze diagnosticate cu DZG, o restricție de 30 % a necesarului caloric poate reprezenta o soluție pentru atingerea echilibrului glicemic, restricție ce nu determină o creștere a acizilor grași liberi și /sau inducerea cetozei materne [6].

Încă din 1985, au fost realizate 7 studii ce vizau determinarea efectelor dietei restrictive asupra sarcinii și fătului la gravidele cu DZG [6]. Patru dintre aceste studii au fost de scurtă durată, fie pe o perioadă de 7 zile, fie pe parcursul a 4 săptămâni, făcând astfel imposibilă determinarea efectelor restricției energetice asupra greutateii materne. 2 studii pe termen scurt au demonstrat faptul că o restricție drastică, cu 50 % a necesarului caloric, de la 2400 kcal/zi la 1200 kcal/zi timp de 4 zile, a condus la dezvoltarea cetozei și cetonuriei, deși s-au înregistrat scăderi ale nivelului insulinemiei bazale și ale concentrațiilor glicemice medii. În schimb, o restricție moderată de aproximativ 1600-1800 de kcal/zi, aplicată din momentul diagnosticului până la termen, a prevenit apariția cetozei cu obținerea echilibrului glicemic [6].

În urma studiului realizat de Algert și col pe gravidele obeze diagnosticate cu DZG cărora li s-a impus o restricție energetică moderată de 25 kcal/kgc/zi, s-a constatat lipsa cetozei și o creștere fetală normală [6].

Glucoza este considerată substratul metabolic major în creșterea și dezvoltarea fetală, fiind intens utilizată în al doilea și în al treilea trimestru de sarcină. Transferul glucozei are loc prin difuziune facilitată, într-un mod dependent de gradientul de concentrație placentar [44], transferul maximal materno-fetal având loc postprandial.

Coeficientul de utilizare a glucozei de către făt este de 30 - 50 % din întreaga cantitate de glucoză utilizată de către mamă. Nivelurile glucozei circulante fetale sunt mai mici decât la mamă cu aproximativ 10-20 mg/dl [45].

Creșterea fetală accelerată reflectă de fapt un transfer masiv al glucozei, datorat nivelurilor glicemice postprandiale materne crescute.

Datorită prezenței în condiții fiziologice a unui nivel matinal crescut de cortizol, valoarea glicemiei postprandiale tinde să fie mai ridicată dimineața comparativ cu cele înregistrate la prânz sau seara. Astfel, se recomandă aportul unei cantități mai mici de carbohidrați dimineața față de celelalte momente ale zilei.

Aportul nutritiv: un aport nutritiv optim presupune aportul de macronutrienți și micronutrienți în cantități și proporții optime [45]. Regula de bază pentru asigurarea aportului caloric optim într-o sarcină normală este un consum alimentar porționat, moderat, din toate grupele alimentare, aport suficient de lichide noncalorice (minimum 8 pahare/zi), fără consum de alcool, consum moderat de sare (2-3 g/zi), cofeină în cantități moderate sau deloc, suplimentare controlată de minerale și vitamine [45].

Se recomandă 3 mese principale și 2-3 gustări pe zi, asigurate de glucide (50 % din totalul caloric), de proteine (20 % din calorii) și de lipide (30 % din calorii) [6,45]. Distribuția kaloriilor repartizate pe 6 mese este următoarea [46]:

Mic Dejun: 10-15 %

Gustare 1: 5-10 %

Prânz: 20 - 30 %

Gustare 2: 5-10 %

Cina: 30-40 %;

Gustare 3: 5-10 %.

Glucidele reprezintă cea mai importantă sursă de energie din alimentație. Arderea unui gram de glucide furnizează 4 kcal. Glucidele se găsesc în numeroase alimente: cereale și produse cerealiere, fructe, legume și produse lactate. Este de preferat utilizarea hidraților de carbon cu index glicemic mic, recomandându-se ca un procent de 60 % din necesarul zilnic de HC să fie reprezentat de către aceștia [6]. Consumul lor poate reduce necesarul de insulină pentru stabilirea echilibrului glicemic, simultan cu absența efectelor secundare obstetricale sau asupra fătului, scade excursiile glicemice postprandiale și micșorează riscul de macrosomie fetală.

De asemenea, sunt de preferat carbohidrații complecși, sursă importantă de fibre alimentare solubile și insolubile. Fibrele alimentare provin din consumul produselor cerealiere provenite din făina integrală, fructe și legume verzi și galbene. Este binecunoscut rolul lor în scăderea nivelului de colesterol, dar și în încetinirea ratei de absorbție a glucozei [46]. Rația de fibre alimentare recomandată este de 28 grame /zi [45].

Lipidele acoperă 25-30 % din totalul caloric zilnic, calitatea și proveniența acestora având efecte asupra dezvoltării fetale [45]. Arderea unui gram de lipide furnizează 9 kcal. În funcție de conținutul în diferitele tipuri de acizi grași, lipidele se împart în mod egal, astfel: $\frac{1}{3}$ lipide saturate, $\frac{1}{3}$ lipide mononesaturate și $\frac{1}{3}$ lipide polinesaturate.

Conform Ghidurilor ADA și EASD aportul lipidelor saturate trebuie limitat la cel mult 7 % din totalul caloric [47]; lipidele mononesaturate se găsesc în uleiul de măsline, avocado, nuci,

arahide; lipidele polinesaturate sunt reprezentate de acizii grași esențiali (acizii grași polinesaturați omega - 3 și acizii grași polinesaturați omega - 6).

Acizii grași polinesaturați omega - 3 au ca reprezentanți acidul alfa linolenic, acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), iar cei omega - 6 au ca reprezentanți: acidul linoleic și acidul arahidonic. Raportul optim recomandat ca și consum de AG omega 6/omega 3 este 2:1 sau 3:1. Aportul recomandat de acid alfa-linolenic (AG omega-3) este de 1g/zi [45]. Surse de acizi omega-3: pește (somon, sardine, dorada, cod, hering, anșoa, păstrăv), ulei de pește, semințe de in, soia, nuci. Surse de acizi omega-6: ulei de soia, rapiță, porumb, floarea-soarelui.

Proteinele sunt substanțe complexe alcătuite din aminoacizi, fiind necesare ca substrat de sinteză pentru dezvoltarea fătului și a țesuturilor materne [45]. Necesarul proteic în sarcină este de 70 g /zi, cu 25 g mai mult comparativ cu perioada de pre-sarcină, surplus proteic necesar în principal în ultimul trimestru de sarcină [45]. Arderea unui gram furnizează 4 kcal. Pot fi de origine animală și vegetală, acestea din urmă având o valoare biologică mai mică. Surse de proteine: carne, lapte și produse lactate, ouă, dar și leguminoase (fasole boabe, mazăre boabe, linte, soia) și semințe (nuci, alune).

Aportul optim de minerale și vitamine este deosebit de important în sarcină, atât pentru mamă, cât și pentru făt, asigurând o dezvoltare fetală corespunzătoare.

Minerale: fier, calciu, magneziu, zinc, iod

Fierul: necesarul de fier în sarcină crește cu 20-30 %, datorită creșterii volumului sanguin și a eritrocitelor. Gravidelor le este recomandat un consum suplimentar de 700-800 mg de fier, din care 500 mg pentru eritropoieză și restul pentru a asigura creșterea placentară și fetală. Rezervele materne existente nu sunt suficiente pentru a acoperi necesarul crescut din trimestrele II și III. Așadar este recomandat suplimentarea zilnică cu 30 mg suplimente de fier, în prize multiple. Acesta se va administra între mese, în asociere cu acid ascorbic, pentru o mai bună absorbție; se va evita administrarea cu lapte, ceai sau cafea [45]. În cazul anemiei feriprive, frecventă în sarcină, suplimentarea cu fier se face cu 60- 120 mg/zi, în prize multiple, pentru a nu interfera cu absorbția zincului și cuprului [45]. Recomandarea utilizării suplimentelor de fier nu exclude o alimentație diversificată și echilibrată. Sursele alimentare de fier sunt: ficat, carne roșie slabă, pește, ouă, vegetale verzi, cereale îmbogățite cu fier, fructe uscate. Fierul interferează cu absorbția altor 2 minerale: zincul și cuprul, fiind necesare suplimentări de 15 mg/zi zinc și 2 mg/zi cupru [45].

Calciul: modificările hormonale din sarcină tind să mențină concentrația plasmatică a calciului în limite normale prin 2 mecanisme: inhibarea preluării osoase de calciu și absorbția

eficientă de calciu. Aceste mecanisme permit dezvoltarea optimă a scheletului fetal [45]. Necesarul de calciu este de 1000 - 1300 mg/zi, sursele alimentare fiind reprezentate de lactate și produse lactate, pește (somon, sardine), vegetale verzi și legume uscate. Suplimentarea cu vitamina D este recomandată mai ales iarna, datorită expunerii insuficiente la soare.

Magneziul: s-a demonstrat că unul din beneficiile administrării de **magneziu** în sarcină ar fi prevenirea pre-eclampsiei [45], doza zilnică recomandată fiind de 360-400 mg/zi.

Zincul: o alimentație echilibrată reușește să ofere o cantitate suficientă de zinc, necesarul zilnic fiind de 11-12 mg/zi.

Iodul: suplimentarea cu iod, aproximativ 70 $\mu\text{g}/\text{zi}$ este necesară pentru a preveni dezvoltarea cretinismului neonatal, necesarul zilnic fiind de 220 $\mu\text{g}/\text{zi}$. Surse alimentare de iod: pește, ouă, legume, sare îmbogățită cu iod.

Vitaminele: acidul folic (vitamina B₉), vitamina A, vitamina E, Vitamina K, Vitamina C: suplimentarea periconcepțională de vitamine este asociată, conform studiilor, cu o reducere cu 43 % a riscului de malformații și patologie cardio-vasculară a fătului și a nou-născutului [45].

Este obligatorie suplimentarea periconcepțională de acid folic, datorită solicitării crescute gestaționale, acesta fiind necesar prevenirii malformațiilor tubului neural (spina bifidă), dar și în procesul eritropoiezei, creșterii placentare și fetale. Necesarul zilnic este de 600 $\mu\text{g}/\text{zi}$ din care doar 200 μg provin din alimentație. Sursele alimentare de acid folic se împart în 2 categorii:

- surse naturale: citrice, vegetale verzi (broccoli, mazare, spanac), ficat, carne de pui, porc, pește (somon, ton), produse din făină integrală
- surse fortificate cu acid folic: cerealele îmbogățite [48].

Acidul folic din cerealele fortificate se absoarbe mult mai bine, astfel ca la 1 μg de acid folic din alimentele fortificate, corespund la 1,7 μg echivalenți de acid folic conținut în alimentele naturale [45].

Recomandări de aport pentru alte vitamine [45]:

Vitamina A: 770 μg RE, RE = echivalenți de retinol (1 retinol eq. = 1 μg retinol sau 6 μg β -caroten); **Vitamina E:** 15 mg TE, TE = α -tocoferol eq. (1 mg α -tocoferol = α -TE); **Vitamina K :** 90 μg ; **Vitamina C:** 85 mg.

Alimentele consumate se împart în mai multe grupe [49]:

Grupa 1: cereale (grâu, orz, ovăz, orez, porumb) și produse cerealiere (pâine, paste, făină)

Grupa 2: fructe (mere, pere, cireșe, căpșuni, portocale, vișine, etc.) și legume (cartofi, morcovi, dovlecei, ciuperci, roșii, castraveți etc.)

Grupa 3: lapte și produse lactate (iaurt, chefir, sana, lapte bătut, smântână, unt, brânzeturi)

Grupa 4: alimente bogate în proteine animale și vegetale:

- Proteine animale: carne roșie - porc, vită, vițel, miel, oaie, vânat; carne albă - pui, curcan; pește și fructe de mare; ou
- Proteine vegetale: leguminoase și semințe.

Grupa 5: produse zaharoase, uleiuri, grăsimi.

La fel de importante ca natura alimentelor sunt principiile de păstrare, de gastrotehnice, dar și stabilirea mărimii și a numărului de porții recomandate [49,50]:

- din prima grupa ar trebui consumate zilnic 6-11 porții, 1 porție ~ 15g CH = 1 felie de pâine (30 g), 25 g fulgi de ovăz, 15 g covrigei
- din grupa a doua:
 - 3-4 porții/zi de fructe, 1 porție ~ 10g HC = 100 g căpșuni, afine, zmeură, măr, portocală, mandarină etc
 - 4-5 porții /zi de legume, 1 porție ~ 5g HC = 100 g amestec legume fierte (varză, brocoli, dovlecel), 100 g suc de legume, 50 g suc de morcovi etc.
- din lapte și produsele lactate se recomandă 2-3 porții/zi, 1 porție = 100 g brânză proaspătă de vacă, 1 cană lapte sau iaurt degresat, 50 g ricotta, telemea, mozzarella
- din grupa a patra, 2-3 porții/zi, 1 porție = 30 g carne de pui, curcan (fără piele), 30 g carne de vițel, 30 g somon, 1 ou de mărime medie etc.

5.2 Exercițiul fizic

Colegiul American al Obstetricienilor și al Ginecologilor și ADA au desemnat exercițiul fizic ca forma de terapie adjuvantă în managementul DZG [6].

Un procent de până la 39 % dintre femeile cu DZG nu poate obține echilibrul glicemic doar prin dietă, necesitând intervenții suplimentare [6].

Glucoza, substratul metabolic major în creșterea și dezvoltarea fetală, este intens utilizată în al doilea, respectiv ultimul trimestru de sarcină. Hipoglicemia apărută fie în urma unui efort fizic susținut, fie ca urmare a unui control glicemic extrem de riguros, cu o durată prelungită are un impact negativ asupra dezvoltării fetale. Lipsa aportului alimentar pe o perioadă mai mare de 10 ore, din diferite cauze, solicită rezervele energetice materne, conducând la o creștere a nivelurilor acizilor grași liberi și a corpurilor cetonice. Cu cât durata postului alimentar sau a exercițiului fizic este mai mare, cu atât nivelul glicemiei scade.

Cu toate că postul alimentar și activitatea fizică împart aceleași similitudini, amândouă conducând către hipoglicemie, ele reprezintă de fapt stări metabolice diferite. O diferență majoră constă în eliberarea catecolaminelor în timpul exercițiului fizic, răspuns menit să

stimuleze gluconeogeneza. Se eliberează predominant norepinefrina, cu efect de stimulare asupra musculaturii uterine, ce poate conduce la contracții uterine nedureroase sau chiar instalarea travaliului. De aceea, gravidelor cu complicații medicale sau obstetricale le este contraindicată practicarea vreunei activități fizice [6].

În urma elaborării unui protocol de activitate fizică pentru persoanele cu DZ, s-a stabilit că femeile însărcinate pot efectua un efort fizic de 45 de minute la 55 % din capacitatea aerobă (VO_2 max) fără a experimenta vreun episod hipoglicemic [6].

Numeroase studii au fost realizate pentru a demonstra că practicarea unei activități fizice constituie un adjuvant în managementul DZG, utilizând diferite tipuri de exerciții fizice cu variații ale frecvenței, intensității și a duratei. Studiile au inclus un număr de subiecți cuprins între 11 și 96, utilizând exerciții fizice cu intensități de efort cuprinse între 50 și 70 % din frecvența cardiacă maximală sau 30 - 60 % din VO_2 max [6].

Mersul pe jos a fost varianta de exercițiu fizic utilizată de marea majoritate a studiilor, obținându-se rezultate impresionante materializate prin reduceri ale necesarului insulenic sau limitări ale excursiilor glicemice postprandiale.

De asemenea, s-a demonstrat că femeile însărcinate, diagnosticate cu DZG pot practica exerciții fizice în condiții de imponderabilitate (înot, gimnastică aerobă în mediu acvatic), acest tip de exerciții fiind mai bine tolerate în special de către femeile sedentare sau cu o rezistență fizică mai redusă.

În 2003, Artal și col realizează un studiu de caz "Exercițiul fizic în sarcină" pe 96 de subiecți, având ca obiectiv cuantificarea gradului de câștig ponderal ca urmare a dietei de restricție calorică și a exercițiului fizic asupra gravidelor obeze cu DZG [6]. S-au întocmit diete de restricție calorică cu 15-20 kcal/kgc/zi și un program de exerciții fizice (mers pe jos sau pedalare pe bicicletă ergonomică) cu o intensitate de 60% din VO_2 max, timp de 30 min/zi, minimum 5-6 zile pe săptămână, exerciții supravegheate în laborator sau la domiciliu [6]. S-a înregistrat un câștig ponderal redus în cazul subiecților din lotul tratat prin dietă + exercițiu fizic, fără efecte adverse materne sau fetale, comparativ cu lotul tratat doar prin dietă (0,1 kg vs. 0,3 kg/săpt).

În 2004, Brankston și col publică un studiu randomizat "Exercițiile de rezistență fizică reduc necesarul de insulină la gravidele obeze diagnosticate cu DZG" pentru a analiza efectele acestui tip de antrenament asupra necesarului insulenic la gravidele obeze cu DZG pe o durată de 4 săptămâni [51]. 38 de femei aflate în al doilea trimestru de sarcină au fost randomizate în 2 loturi: un lot tratat doar prin dietă, iar celălalt prin dietă și efort fizic. Dieta, standardizată, a fost calculată cu 24-30 kcal/kgc, în funcție de greutatea ideală pre-gestațională, conținând 40 % carbohidrați, 40 % lipide și 20 % proteine și repartizată în 3 mese principale și 3 gustări.

Programul de exerciții fizice a cuprins un număr de 8 exerciții de rezistență cu o pauză de 1 minut între acestea, de 3 ori pe săptămână, cu un grad moderat de dificultate. Astfel, în prima și în a doua săptămână s-au prescris 2 seturi x 15 repetări, în a treia 3 seturi x 15 repetări, în a patra 3 seturi x 20 repetări. Ca și concluzii ale acestui studiu amintim scăderea necesarului insulic în lotul 2 comparativ cu lotul 1 (0,2 u/kgc vs. 0,5 u/kgc) și o amânare a instituirii insulinoterapiei în lotul 2 față de lotul 1 (3,7 săpt vs. 1.1 săpt) [51].

În anul 2008, Davenport și col realizează un studiu de caz, un studiu pilot intitulat "Mersul pe jos îmbunătățește controlul glicemic la nivel capilar, la femeile gravide diagnosticate cu DZG: un studiu pilot" [52]. Durata studiului a fost de 10 săptămâni, pe un număr de 20 de gravide cu DZG, utilizând pedometre pentru a monitoriza numărul de pași realizat. Ca și concluzii, mersul pe jos cu toate că este o activitate de intensitate joasă, îmbunătățește controlul glicemic, scade necesarul de insulină, conducând astfel la reducerea dozei zilnice totale de insulină exogenă [52].

Activitatea fizică regulată este însoțită de o multitudine de beneficii:

- Reducerea insulinorezistenței, creșterea insulinosensibilității cu creșterea captării celulare de glucoză
- Scăderea excursiilor glicemice postprandiale
- Scăderea necesarului de insulină la subiectele aflate în tratament insulic, cu reducerea dozei zilnice totale de insulină
- Amânarea instituirii insulinoterapiei
- Câștig ponderal redus printr-o activitate fizică regulată combinată cu o dietă individualizată.

Actualmente, ghidurile americane ale ginecologilor și obstetricienilor recomandă un minimum de 30 minute/zi de exercițiu fizic de intensitate moderată (3-6 METS), cel puțin 5 zile pe săptămână [6].

5.3 Tratamentul medicamentos al diabetului zaharat gestațional

Când terapia medicală nutrițională și activitatea fizică nu mai pot asigura controlul glicemic, urmatorul pas în managementul DZG este introducerea tratamentului farmacologic.

Profilul glicemic al femeilor cu DZG arată un nivel bazal cu vârfuri înalte de acțiune determinate de ingestia alimentelor. În procesul de transfer al nivelurilor postprandiale crescute de glucoză de la mamă la făt, lichidul amniotic preia excesul de glucoză, determinând un efect mult mai profund și mai prelungit [48]. De aceea, în tratamentul antidiabetic oral sunt de preferat agenții care scad nivelurile glicemiei postprandiale.

Insulinoterapia

În general gravidele cu DZG, ale căror niveluri glicemice depășesc țintele terapeutice recomandate, sunt sfătuite să înceapă insulinoterapia. [6, 48]. În urma efectuării unui studiu, pe 57 de femei cu DZG, s-a constatat o creștere bifazică a necesarului de insulină [6].

Prima fază este caracterizată de o creștere săptămânală semnificativă, creștere înregistrată până în săptămâna 30 de gestație. A doua fază este o fază de platou, din săptămâna 31 până în săptămâna 39 de gestație, fază în care ajustările nu mai sunt necesare [6].

Necesarul de insulină pentru femeile obeze a fost de 0,9 UI/kgc, în timp ce pentru cele non-obeze necesarul a fost mai mic, de 0,8 UI/kgc. S-a înregistrat o diferență semnificativă a variabilității măsurată prin coeficientul de variație, aceste rezultate sugerând necesitatea ajustării dozelor de insulină săptămânal între săptămâna 20 și 30 de gestație. Doza totală de insulină, necesară obținerii și menținerii controlului glicemic, a fost cuprinsă între 40 și 90 de UI [6]. Insulina rămâne tratamentul de elecție la gravidele cu DZG.

Încă din 1999 a fost introdus în terapia diabetului zaharat gestațional primul analog de insulină umană, Lis-Pro (Humalog, Eli Lilly & Co), cu toate că a fost înregistrat în 1996. Are un debut al acțiunii mult mai rapid, în maximum 5-15 minute de la administrare, cu o acțiune maximă mai precoce, între 0,5-1,5 ore de la injectare și cu o durată totală de acțiune efectivă mult mai scurtă. Profilul farmacocinetic al insulinei lispro este mult mai apropiat de dinamica secreției prandiale endogene de insulină. Beneficiile administrării acestui tip de insulină în cazul gravidelor cu DZG constau în reducerea numărului de hipoglicemii postprandiale tardive, a hipoglicemiilor nocturne, o flexibilitate mai mare a administrării, neexistând un pasaj al barierei materno-placentare [48].

Un alt analog de insulină umană este și insulina aspart (NovoRapid, Novo Nordisk) apărut în țara noastră în anul 2000. Și acestui tip de analog i-au fost demonstrate siguranța și eficacitatea administrării în DZG.

Un al treilea analog rapid, insulina glulisine (Apidra, Sanofi Aventis) a fost înregistrat în anul 2004 în România, dar în momentul de față nu sunt suficiente studii privind siguranța utilizării lui în sarcină.

Din anul 2012 s-a aprobat utilizarea în sarcină a primului analog lent de insulină-detemir (Levemir, Novo Nordisk).

Medicația antidiabetică orală

În ultimii ani s-au realizat 2 studii clinice menite a evalua efectele administrării antidiabeticelor orale în tratamentul DZG.

Glibenclamidul (Glyburidul): agenții sulfonilureici de generația a II-a au un debut rapid al acțiunii și un timp scurt de acțiune, ceea ce îi face candidați pentru tratamentul DZG [6].

Conform studiilor întreprinse de-a lungul anilor, hiperglicemia din DZG este mai "blândă" comparativ cu cea întâlnită în diabetul zaharat tip 2 [6]. Tratamentul cu glibenclamid la femeile cu DZG prezintă siguranță în administrare, având în vedere că nu depășește bariera materno-placentară [48].

Metforminul: studiul "Metformin în Diabetul Gestational" încheiat în octombrie 2006, este un studiu prospectiv, multicentric, randomizat [53]. Au fost incluse 750 de gravide cu DZG, cu vârsta gestațională cuprinsă între 20 și 33 de săptămâni și sarcini cu feți unici. Studiul a demonstrat că tratamentul cu metformin, comparativ cu insulinoterapia la femeile cu DZG este asociat cu consecințe perinatale similare, îmbunătățind markerii de insulinosensibilitate, atât pe cei materni, cât și pe cei fetali. Cu toate că metforminul traversează bariera materno-placentară, acesta reprezintă o alternativă viabilă a insulinoterapiei. Pentru medicația orală trebuie însă cerut avizul pacientelor, care vor fi informate că nu sunt dovezi suficiente pentru siguranța folosirii lor.

6. Diabetul Gestațional: automonitorizare, autocontrol

6.1 Obiective glicemice:

Există dovezi puternice care susțin concordanța între nivelurile crescute ale glicemiei la mamă și macrosomia fetală [54-56]. Astfel, un management corect al DZG implică obținerea unor valori glicemice cât mai apropiate de normal [57], nivelurile țintă ale glicemiei trebuind să fie cât mai scăzute posibil, compatibile însă cu siguranța și confortul pacientelor [54].

Recomandările actuale ale American Diabetes Association (ADA) [32] se bazează pe concluziile enunțate de "The Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus" [21], care stabilește următoarele obiective ale glicemiei capilare pre și postprandiale în DZG:

- Glicemie preprandial: 90 - 99 mg/dl (5.0 - 5.5 mmol/l) și
- Glicemie la 1 oră postprandial <140 mg / dl (<7,8 mmol / l) sau
- Glicemie la 2 ore postprandial <120 mg / dl (<6.7 mmol /
- Institutul Național de Sănătate și Excelență Clinică (NICE) [37] recomandă următoarele valori țintă ale glicemiei capilare în timpul sarcinii:
- Glicemie à jeun: 63 – 106 mg/ dl (3.5 – 5.9 mmol/l) și
- Glicemie la 1 oră postprandial: < 140 mg/ dl (<7,8 mmol / l).

Recomandările Canadian Diabetes Association (CDA) [58] în ceea ce privește obiectivele glicemice în timpul sarcinii:

- Glicemie a jeun și preprandial: 68-94 mg/ dl (3.8 - 5.2 mmol / l) și

- Glicemie la 1-h postprandial: 99-139 mg/ dl (5.5 - 7.7 mmol / l)
- Glicemie la 2-h postprandial: 90-119 mg/ dl (5,0 - 6.6 mmol / l).

6.2 Automonitorizarea: frecvență, mijloace de automonitorizare

Având în vedere importanța majoră a unui control metabolic optim în cazul DZG, pentru a reduce incidența complicațiilor obstetricale și perinatale, au fost propuse de-a lungul timpului mai multe metode de monitorizare a glicemiei și glicozuriei (stripuri pentru determinarea glicemiei plasmatică, capilare, monitorizarea continuă a glicemiei, stripuri pentru determinarea glicozuriei) precum și momente diferite de timp pentru aceste determinări (a jeun, preprandial, la 1 și 2 ore postprandial) [59].

Automonitorizarea glicemiei capilare a jeun și postprandiale: se recomandă valori glicemice cât mai joase, cât mai aproape de cele fiziologice, dar care, în același timp, să confere pacientei confort și siguranță. Există consens în ceea ce privește faptul că obținerea normoglicemiei este de dorit în managementul DZG. Sunt în continuare controversate în ceea ce privește momentul optim de determinare a glicemiei postprandiale (la 1 sau 2 ore), moment care s-ar corela cu cele mai bune rezultate postnatal [57].

Studiile clinice în care pacientele au fost randomizate în grupuri de testare pre și postprandial au concluzionat că determinarea glicemiei postprandiale a dus la decizii terapeutice care s-au tradus printr-o rată mai scăzută a macrosomiei fetale [60, 61].

Moses și col au efectuat un studiu prospectiv pe 267 de femei cu DZG, care au fost randomizate în 2 grupuri, în funcție de preferințele individuale: un grup de 166 de femei care au preferat testarea glicemiei capilare la 1 oră postprandial și care au avut o valoare țintă de < 144 mg/dl (8 mmol/l) și un grup de 101 femei care și-au monitorizat glicemia la 2 ore postprandial cu un obiectiv de <126mg/dl (7 mmol/l). Nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistice între cele 2 grupuri la finalul studiului nici în ceea ce privește greutatea nou-născuților nici în ceea ce privește procentul pacientelor ce au necesitat insulinoterapie sau a necesarului zilnic de insulină al acestora. Concluzia studiului a fost că monitorizarea glicemiei la 1 oră sau la 2 ore postprandial duce la rezultate similare [62].

Pe de altă parte, mai multe studii au demonstrat că managementul bazat pe determinarea glicemiei la 1 oră postprandial, mai degrabă decât la 2 ore a avut rezultate mai bune [66] precum și faptul că pacientele sunt mai compliante acestui moment al testării [63].

Actual se consideră că cea mai potrivită abordare este aceea că pacientele cu DZG să fie sfătuite să își determine glicemia capilară atât preprandial cât și postprandial, preferabil la 1 oră după mese, atingându-se 6-7 glicemii/zi [54].

Monitorizarea continuă a glucozei poate adăuga o dimensiune suplimentară automonitorizării și poate evidenția perioade de hiper sau hipoglicemie nesurprinse de determinările de rutină [64, 65].

Studiile care au folosit monitorizarea continuă a glucozei comparativ cu automonitorizarea de rutină a glicemiei au evidențiat perioade de hiperglicemie (definite ca glicemii >140 mg/dl) nedetectate anterior, cuprinse între 90 și 130 minute/zi la pacientele cu DZG tratat prin dietă, respectiv insulinotratat [66]. De asemenea, s-au identificat hipoglicemii (definite ca glicemii <50 mg/dl), majoritatea asimptomatice, la aproximativ 60% dintre pacientele insulinotratate și la aproximativ 28% dintre pacientele tratate cu glibenclamid [66,67]. Astfel, monitorizarea continuă a glucozei se dovedește a fi de un real folos în monitorizarea pacienților cu DZG și mai ales în ajustarea terapiei. Acest sistem detectează, în mod eficient, niveluri crescute ale glicemiei precum și hipoglicemii nocturne, nedetectate prin automonitorizarea clasică. Sunt necesare studii viitoare care să demonstreze implicațiile clinice ale acestei tehnologii și impactul pozitiv asupra mamei și fătului [66].

Determinarea HbA1c

Nivelul crescut al HbA1c este strâns legat de apariția malformațiilor congenitale și a avortului spontan în cazul diabetului zaharat preexistent sarcinii.

În cazul DZG însă, rolul HbA1c în monitorizare este incert. Unele studii au evidențiat faptul că nivelul HbA1c în trimestrul al 3-lea de sarcină se corelează cu macrosomia fetală, însă acesta nu este un indicator suficient de sensibil, deoarece nu reflectă suficient excursiile postprandiale, care au un rol foarte important în DZG [68]. De asemenea nu s-a stabilit nici o corelație între nivelul HbA1c și predicția macrosomiei fetale [69].

În sarcină are loc o scădere a duratei de viață a eritrocitelor, astfel că noile hematii formate vor fi expuse concentrațiilor glicemice un timp mai redus decât în cazul femeilor negravidă. Cu toate că în cursul sarcinii numărul eritrocitelor crește pentru a suplini necesarul, volumul plasmatic înregistrează o creștere net superioară celei eritrocitare, acest fapt determinând o hemodiluție și o anemie relativă.

Astfel că, hemoglobina glicată (HbA1c) în cazul DZG deține un rol minim în monitorizarea pacienților [48].

7. Diabetul Gestațional- Reevaluarea medicației concomitente (tabelul 5)

7.1. Medicația antihipertensivă

Ținte terapeutice: în cazul pacienților cu DZG și HTA, TA sistolică țintă trebuie să se încadreze în intervalul 110-129 mmHg și TA diastolică între 65 și 79 mmHg [32]. Aceste valori

sunt considerate a fi cele mai sigure din punct de vedere al sănătății materne precum și al creșterii fetale optime. Antihipertensivele considerate sigure a fi administrate în sarcină sunt: metildopa, labetalol, diltiazem, clonidina și prazosin.

Inhibitorii enzimei de conversie sunt contraindicați în sarcină; numeroase studii au evidențiat efectele negative ale expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie în timpul sarcinii [70-72]. Acestea includ: oligohidramnios, întârziere în creșterea intrauterină, naștere prematură, insuficiență renală fetală și neo-natală, disgezie tubulară renală, anurie neonatală, malformații osoase, contracturi ale membrelor, duct arterial persistent patent, hipoplazie pulmonară, insuficiență respiratorie, hipotensiune prelungită și moarte neonatală. Frecvența complicațiilor fetale rezultate din administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a fost crescută, indiferent de trimestrul în care aceștia au fost administrați [71]. Apariția acestor anomalii de dezvoltare este determinată pe de o parte de acțiunea directă a inhibitorilor enzimei de conversie asupra sistemului renin-angiotensină fetal, pe de altă parte de ischemia provocată de reducerea fluxului feto-placentar [70, 71].

Blocanții de receptori de angiotensină (sartanii) sunt contraindicați în sarcină; administrarea sartanilor (losartan, candesartan, valsartan, telmisartan) în trimestrul 2 sau 3 de sarcină a fost asociată cu o multitudine de complicații și anomalii congenitale: oligoamnios, întârzierea creșterii fetale, hipoplazie pulmonară, contracturi ale membrelor. Nașterea de făt mort sau mortalitatea perinatală au fost frecvent raportate în aceste cazuri, nou născuții care au supraviețuit prezentând însă malformații renale importante (orice tip de DZ) [73]. Anomaliile congenitale sunt foarte asemănătoare celor determinate de inhibitorii enzimei de conversie, probabil din cauza sensibilității crescute a fătului la acțiunea hipotensoare a acestor două clase. Supresia farmacologică a sistemului renin-angiotensină determinată de inhibitorii enzimei de conversie și de sartani afectează perfuzia fetală și funcția renală a fătului [74].

Betablocantele: datele privind siguranța administrării betablocantelor în timpul sarcinii sunt contradictorii. Unele studii au evidențiat o asociere între tratamentul cu betablocante și nașterea prematură [75] și nou născuți cu greutate mică pentru vârsta gestațională [76]. Se presupune că mecanismul prin care betablocantele determină aceste efecte este reprezentat de diminuarea fluxului placentar prin vasoconstricția selectivă a vaselor de la nivelul placentei. Aceste efecte asupra hemodinamicii placentare pot explica întârzierea în creștere a feților expuși la tratamentul cu betablocante și poate duce la nașteri premature și la nou născuți cu greutate mică pentru vârsta gestațională [77].

Există studii care însă nu stabilesc o corelație directă între administrarea betablocantelor și efectele descrise [78]; în prezent, labetalolul este considerat sigur pentru administrare la gravidele cu HTA.

Blocantele de canale de calciu: pot produce hipoxie fetală, de aceea se recomandă a fi evitate [79].

Diureticele: diureticele tiazidice, tiazid-like, diureticele de ansă pot cauza tulburări electrolitice fătului. În cazul diureticelor tiazidice și, posibil și în cazul diureticelor de ansă, s-a raportat un risc crescut de trombocitopenie neonatală. În ultimul trimestru de sarcină, acestea pot fi administrate doar în caz de indicații solide și în cele mai mici doze eficiente; diureticele ce economisesc potasiu (amilorid, triamteren) pot produce tulburări electrolitice fătului. Spironolactona poate duce la feminizarea fătului de sex masculin, de aceea trebuie evitată în timpul sarcinii.

În general, administrarea cronică de diuretice în timpul sarcinii duce la reducerea volumului plasmatic matern, ceea ce poate avea ca efect scăderea perfuziei uteroplacentare [80].

7.2 Medicația hipolipemiantă

Statinele: sunt contraindicate în sarcină, administrarea lor fiind asociată cu apariția malformațiilor congenitale (anomalii ale sistemului nervos, anomalii ale membrilor) [81]. De asemenea, acestea au fost asociate cu efecte teratogene la animale. Datele privind administrarea lor la gravide sunt foarte limitate, și, deși anumite studii nu au evidențiat un efect clar teratogen [37], cunoscându-se faptul că scăderea sintezei de colesterol poate afecta dezvoltarea fetală, actual nu există indicație pentru administrarea statinelor la gravide.

Fibrați și niacin: datele privind administrarea fibraților și niacinului sunt de asemenea foarte limitate. Studii efectuate pe animale, folosind doze de 7-10 ori mai mari decât cele recomandate uzual au demonstrat efecte teratogene în cazul fibraților, aceștia fiind încadrați în categoria de risc C (FDA), recomandându-se evitarea folosirii acestora la gravide.

7.3 Tratamentul cu aspirină: aspirina inhibă sinteza de prostaglandine, astfel, administrarea acesteia în trimestrul 3 de sarcină poate duce la închiderea prematură a ductului arterial fetal. De asemenea, aspirina, în doze > 100 mg/zi, prelungește timpul de sângerare atât la mamă cât și la nou născut prin efectele ei antiplachetare.

Astfel, tratamentul cu aspirină ar trebui evitat în ultimul trimestru de sarcină [82].

7.4 Alte considerații

În cazul riscului de naștere prematură, gravida cu DZG poate primi tocolitice și corticoizi, necesari maturației pulmonare fetale.

Administrarea corticosteroizilor pacientelor insulino-tratate poate duce la un necesar crescut de insulină, monitorizarea atentă a acestora fiind o condiție esențială [82].

Tabelul 5. Medicația aparatului cardiovascular: indicații în sarcină, clase de risc [82]

Reprezentanți	Categorie de risc*	Efecte adverse
Antihipertensive		
1. Centrale		
Clonidina, doxazosin	B3	Bradycardie, hiperglicemie fetală, relaxant al musculaturii netede uterine
Diazoxid	C	Bradycardie, hiperglicemie fetală, relaxant al musculaturii netede uterine
Metildopa	A	
Hidralazina	C	Aritmii fetale dacă e adm în ultimul trimestru de sarcină
Prazosin	B2	
Nitroprusiat de sodiu	C	
1. Inhibitori de enzimă de conversie	D	
2. Sartani	D	
3. Blocanți de canale de calciu	C	Hipoxie fetală
4. Betablocante	C	Bradycardie la nou născut
5. Diuretice:		
Inhibitori de anhidrază carbonică: acetazolamida	B3	
Tiazidice, tiazid-like, diuretice de ansă	C	
Diuretice care economisesc potasiul:		
Amilorid, Triamteren	C	
Spironolactona	B3	
Antiaritmice		
Adenozina, procainamida	B2	

Amiodarona	C	Anomalii tiroidiene, bradicardie la nou născut
Antianginoase		
Isosorbid dinitrat	B2	
Isosorbid mononitrat	B1	
Hipolipemiante		
Statine	C	
Colestiramina, colestipol, acid nicotinic	B2	
Clofibrat, probucol	B1	
Gemfibrozil	B3	
Agenți inotropi pozitivi		
Digoxin	A	
Milrinona	B3	
Alfa adrenergice		
Adrenalina, efedrina, isoprenalina, rimiterol, salbutamol, terbutalina	A	
Dobutamina, fenilefedrina, pseudoefedrina	B2	
Dopamina	B3	
Vasodilatatoare		
Dipiridamol, isosorbid dinitrat, oxpentifylina, sildenafil citrat	B1	
Papaverina	A	
Anticoagulante și trombolitice		Hemoragii placentare, avort
Enoxaparina, dalteparina	C	
Heparina	C	
Warfarina	D	Avort spontan, hemoragii perinatale, interzis în ultimele săptămâni de sarcină

*Conform Australian Drug Evaluation Comitee [82]:

Categoria A: Medicamente administrate unui număr mare de femei de vârstă fertilă, nu s-au demonstrat efecte negative asupra fătului

Categoria C: Medicamente care, prin efectele lor farmacologice au avut efecte negative asupra fătului sau nou-născutului, fără a provoca însă malformații.

Categoria B1: Medicamente administrate unui număr limitat de gravide sau de femei la vârsta fertilă, fără a se observa efecte negative asupra fătului sau creșterea frecvenței malformațiilor. Studiile pe animale nu au demonstrat efecte teratogene.

Categoria B2: Medicamente administrate unui număr limitat de gravide sau de femei la vârsta fertilă, fără a se observa efecte negative asupra fătului sau creșterea frecvenței malformațiilor. Studiile pe animale sunt în număr foarte limitat sau lipsesc, datele disponibile însă nu au demonstrat efecte teratogene

Categoria B3: Medicamente administrate unui număr limitat de gravide sau de femei la vârsta fertilă, fără a se observa efecte negative asupra fătului sau creșterea frecvenței malformațiilor. Studiile pe animale au demonstrat însă efecte negative fetale, motiv pentru care nu sunt considerate sigure la oameni

Categoria D: Medicamente care au cauzat, sunt suspecte de a fi cauzat sau probabile de a cauza malformații fetale sau leziuni ireversibile. Aceste medicamente pot avea de asemenea efecte adverse farmacologice

Categoria X: Medicamente care au risc foarte mare de a determina leziuni fetale ireversibile. Nu se vor folosi în sarcină sau când există probabilitatea unei sarcini

8. Nașterea [9,83]

Datele existente la ora actuală indică faptul că nașterea la femeile cu diabet zaharat este în general precoce, sub săptămâna 40 de gestație. Nu au fost identificate dovezi clare care să impună momentul optim al nașterii. Calendarul nașterii ar trebui să fie stabilit pe o bază individuală, astfel:

- Naștere pe cale naturală și la termen, dacă nu există riscuri obstetricale sau metabolice; dacă diabetul zaharat este echilibrat și sarcina evoluează normal, fără semne de suferință fetală, nu se recomandă, din principiu, operație cezariană
- Naștere prin operație cezariană, programată în săptămâna 37-38, sub anestezie peridurală, în următoarele situații:
 - Starea generală a mamei afectată, HTA severă
 - Suferință fetală, Macrosomie
 - Hidramnios important

- Istoric de mortalitate fetală
- Dezechilibru glicemic greu controlabil
- Lipsa aderenței la tratament
- ± Maturitate pulmonară a fătului

Femeile care sunt la risc de naștere prematură ar trebui să primească corticosteroizi. Dacă corticosteroizii sunt indicați, este necesară o supraveghere foarte atentă, de către o echipă experimentată, esențial fiind controlul asupra diabetului zaharat. Femeile cu diabet ar trebui să nască în unități complexe, sub supravegherea obstetricianului, diabetologului și neonatologului.

Nașterea trebuie urmărită ca pentru alte femei cu risc înalt, incluzând monitorizarea electronică continuă a fătului.

Se va folosi insulină și soluții de glucoză, pentru a menține valorile glicemice între 70-126 mg/dl (4-7 mmol/l) înainte de naștere și în timpul travaliului. Hiperglicemia maternă induce hiperglicemie și la făt, iar post partum crește riscul hipoglicemiei severe neonatale. De aceea cezariana se va programa dimineața, nu se va administra tratamentul antidiabetic dimineața, se va determina glicemia din oră în oră și se va asigura controlul glicemic prin administrarea intravenoasă de soluții de glucoză plus insulină, cu adaptarea permanentă a dozelor, în funcție de glicemii. Tratamentul antidiabetic din ziua precedentă va fi redus, în funcție de aportul alimentar și prelungirea acțiunii lui în ziua următoare (cum ar fi insulinele bazale, de exemplu, insuline ce pot fi înlocuite cu insuline rapide), știut fiind că odată cu eliminarea placentei se ameliorează brusc controlul metabolic și crește riscul de hipoglicemie. Este posibil ca post partum, femeia cu DZG să nu mai aibă nevoie de tratament farmacologic, de aceea este nevoie de o monitorizare foarte atentă a diabetului zaharat. În același timp, este posibil ca diabetul să fie permanent, depistat întâmplător după săptămâna 24 de sarcină și atunci femeia respectivă va fi reevaluată și va urma indicațiile terapeutice ale diabetului zaharat patent.

9. Managementul postpartum al femeii cu diabet gestațional

9.1 Screeningul pentru diabet zaharat

Recomandările actuale (ADA 2013) indică screeningul femeilor cu DZG la 6-12 săptămâni postpartum folosind testul de toleranță la glucoză orală (TTGO) și criteriile de diagnostic pentru populația generală, apoi screening la 3 ani pentru restul vieții [32].

International Diabetes Federation (IDF 2010) recomandă testarea prin TTGO a gravidelor cu DZG în orice moment după naștere, până la 6 săptămâni postpartum [79].

Având în vedere riscul crescut al femeilor cu DZG de a dezvolta DZG sau diabet zaharat tip 2 la o sarcină ulterioară, se recomandă, în cazul în care se planuiește o altă sarcină, testarea

prin TTGO înainte de concepție sau în primul trimestru de sarcină. Dacă testul este normal, gravida va repeta TTGO pe parcursul sarcinii, conform reglementărilor [79].

Dacă nu se plănuiește o nouă sarcină, screeningul pe termen lung al diabetului zaharat se va realiza în funcție de gradul de risc individual. În cazul femeilor care fac parte dintr-o categorie de risc crescut, TTGO trebuie efectuat anual. În cazul categoriilor cu risc scăzut, se va testa glicemia a jeun la fiecare 2 sau 3 ani, TTGO devenind necesar la valori ale glicemiei a jeun > 100mg/dl [79].

DZG și diabetul zaharat tip 2: un procent cuprins între 5% și 63% din femeile cu DZG vor dezvolta diabet zaharat de tip 2 într-o perioadă de timp de 5-16 ani postpartum [84]. Incidența diabetului zaharat de tip 2 apărut postpartum este în continuă creștere. Riscul este crescut, în special, la gravidele obeze, la cele care au prezentat hiperglicemie marcată, cele care au necesitat insulinoterapie pentru managementul DZG, sau la care s-au detectat autoanticorpi insulari [85,86]. De asemenea, vârsta gravidei și multiparitatea sunt considerate factori de risc în apariția ulterioară a diabetului zaharat [87]. Statistic, femeile cu DZG au risc de 7 ori mai mare de a dezvolta diabet zaharat de tip 2 comparativ cu femeile fără DZG.

Kristian Lobner și col au efectuat un studiu (The German GDM Prospective Study) pe 302 paciente cu DZG, recrutate între 1989 și 1999 și urmărite postpartum [84]. Diabetul zaharat a fost diagnosticat la 130 de paciente. Riscul cumulativ de diabet zaharat la 8 ani după naștere a fost de 52.7%.

Dintre femeile care au dezvoltat diabetul zaharat, 32 (10.6%) aveau anticorpi anti GAD, IA-2 sau ambele tipuri de anticorpi la naștere. Unsprezece paciente (34%) au rămas hiperglicemice după naștere, restul de cincisprezece (47%) au progresat spre diabet zaharat în termen de 1 an. Din cele 130 de femei care au dezvoltat diabet zaharat după naștere, boala a progresat semnificativ mai repede la cele care aveau autoanticorpi. Riscul de dezvoltare a diabetului zaharat postpartum a fost semnificativ mai mare la pacientele cu autoanticorpi pozitivi (97% la 8 ani) comparativ cu cele autoanticorp-negative (46% la 8 ani).

La femeile autoanticorp-negative progresia postpartum spre DZ a fost influențată semnificativ de: necesitatea insulinoterapiei în timpul sarcinii comparativ cu cele tratate prin dietă (84.5% versus 23.3% la 8 ani); prezența sau absența obezității (50.1% versus 34% la 8 ani) și de multiparitate (75% la femeile cu 2 sau mai multe sarcini anterioare).

DZG și diabetul zaharat de tip 1: femeile cu DZG prezintă un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat tip 2, însă riscul de a dezvolta DZ tip 1 este și el considerabil [88]. Prezența autoanticorpilor circulanți anti-insulari reprezintă unul dintre cele mai studiate fenomene prezente în diabetul zaharat tip 1 [89]. Acești autoanticorpi sunt markeri ai procesului distructiv

continuu care se desfășoară la nivelul celulelor insulare, oferind posibilitatea de a identifica pacienții cu risc crescut de a dezvolta boala.

Un studiu caz-control realizat în Finlanda de Jarvela și col, între 1984 și 1994, a încercat să stabilească o corelație între prezența acestor autoanticorpi și a altor factori de risc și apariția postpartum a diabetului zaharat tip 1. Au fost studiate 435 de femei cu DZG, primipare. Dintre acestea, 4,6% au dezvoltat diabet zaharat tip1 și 5.3% diabet zaharat tip 2. Factorii care s-au corelat semnificativ statistic cu apariția diabetului zaharat tip 1 au fost: vârsta < 30 ani, necesitatea insulinoterapiei în timpul sarcinii și prezența autoanticorpilor, în special anti GAD și ICA (68,8% din pacientele care au dezvoltat diabet zaharat tip 1 erau autoanticorp- pozitive comparativ cu 8.7% din pacientele care au dezvoltat diabet zaharat tip 2) [89].

Wucher și colab [90] descrie așa-numitul "DZG autoimun" referindu-se la femeile cu DZG și risc crescut de a dezvolta diabet zaharat tip 1. Aceste femei au un indice de masa corporală scăzut și necesită insulinoterapie în timpul sarcinii [90].

9.2 Riscul dezvoltării diabetului zaharat gestațional la următoarele sarcini

Pacientele care au prezentat DZG în cursul unei sarcini au un risc de 33-50% de recurență a diabetului la o sarcină ulterioară [84]. Factorii care cresc riscul recurenței DZG sunt: creșterea ponderală între cele 2 sarcini, vârsta înaintată și multiparitatea. Nu s-a identificat o legătură cu nivelurile crescute ale glicemiei materne în timpul sarcinii anterioare, necesitatea tratamentului cu insulină sau greutatea copilului la naștere [91].

9.3 Prevenirea diabetului zaharat la femeile cu diabet gestațional

Având în vedere riscul crescut de apariție a diabetului zaharat la femeile cu DZG, nici un efort nu trebuie considerat prea mare în încercarea de a împiedica dezvoltarea acestuia.

Sunt bine cunoscute rezultatele Diabetes Prevention Program (DPP), unde modificările intensive ale stilului de viață care au promovat scăderea ponderală și creșterea gradului de exercițiu fizic au dus la o reducere cu 58% a riscului relativ de dezvoltare a diabetului zaharat tip 2 la adulții cu toleranță alterată la glucoză [92]. Aceste rezultate sunt susținute de cele obținute prin urmărirea în timp a celor 3 studii de prevenție de mare anvergură: studiul Da Qing (43% reducere a ratei de progresie spre diabet zaharat la 20 de ani) [93], Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) (43% reducere la 7 ani) [94] și US Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) (34% reducere la 10 ani) [92]. În plus, atât rezultatele DPP cât și cele ale DPPOS au dovedit că raportul cost- beneficiu al intervenției asupra stilului de viață promovat în DPP este favorabil [95].

Într-un alt studiu, condus de Haffman în 2006, efectuat pe 1079 de participanți cu vârste cuprinse între 25 și 84 de ani, scăderea ponderală a fost principalul predictor al reducerii riscului

de diabet zaharat. Astfel, fiecare scădere ponderală cu 1 kg a dus la o reducere a riscului cu 16% [96].

Dacă rezultatele DPP au evidențiat clar o scădere a ratei de progresie spre diabet zaharat, la pacienții cu risc crescut, cu 58% prin modificări ale stilului de viață și cu 31% cu metformin, studiul care a urmărit persistența acestor efecte în timp, studiul de follow up la 10 ani [92], a demonstrat o scădere a progresiei spre diabet cu 34 %, respectiv 18% la pacienții tratați prin modificarea stilului de viață respectiv metformin versus placebo.

Recomandările actuale (ADA 2013) indică un program intensiv de modificare a stilului de viață la toți indivizii diagnosticați cu: alterarea glicemiei a jeun, alterarea toleranței la glucoză, HbA1c: 5.7-6.4 % țintind o pierdere ponderală de 7% și o creștere a gradului de activitate fizică la minim 150 minute/săptămână. La aceste recomandări se adaugă acelea de introducere a terapiei cu metformin la aceste categorii, în special dacă au un IMC > 35kg/mp sau DZG în antecedente [32].

Mai multe studii au analizat momentul oportun în care intervenția asupra stilului de viață ar trebui să debuteze: antepartum, imediat după diagnosticarea DZG sau postpartum. Această problemă a constituit obiectul unui studiu condus de Ferrara și colab [97]. Scopul acestui studiu a fost de a investiga beneficiile aplicării principiilor din DPP imediat după diagnosticarea DZG în vederea obținerii la 12 luni postpartum a greutateii anterioare sarcinii (dacă pacienta avea un IMC < 25 kg/mp) sau a unei scăderi ponderale cu 5% din greutatea anterioară sarcinii (dacă IMC-ul pacientei era >25 kg/mp). Motivele pentru care o intervenție asupra stilului de viață, tradusă prin scădere ponderală și creșterea gradului de activitate fizică este mai eficace dacă este inițiată antepartum și continuată postpartum sunt multiple. În primul rând, la femeile care au fost educate să se încadreze în limitele admise de ghiduri în ceea ce privește câștigul ponderal recomandat în timpul sarcinii [98] s-a evidențiat o creștere ponderală de 2 ori mai mică decât la cele care nu s-au încadrat în limitele promovate de ghiduri, ceea ce a dus la o reducere a riscului de obezitate pe termen lung [99,100]. În al doilea rând, intervențiile care debutează din timpul sarcinii, imediat după diagnosticarea DZG, beneficiază de avantajul unei atenții și compliance sporite a femeii, care este mult mai preocupată în timpul sarcinii de efectele unui stil de viață sănătos atât asupra copilului cât și asupra ei însăși. În al treilea rând, în timpul sarcinii și imediat postpartum există contacte mult mai frecvente și o colaborare mult mai strânsă între paciente și sistemul de sănătate. Rezultatele studiului au demonstrat că intervențiile asupra stilului de viață care debutează încă de la diagnosticul DZG și continuă postpartum sunt foarte eficiente în prevenirea câștigului ponderal exagerat în sarcină precum și în obținerea scăderii ponderale la femeile supraponderale.

În ceea ce privește administrarea metforminului în prevenția diabetului zaharat la femeile cu DZG în antecedente, rezultatele DPP pe eșantionul de DZG a demonstrat clar faptul că intervenția asupra stilului de viață și terapia cu metformin au dus la o scădere comparabilă, cu 50%, a riscului de diabet [101]. Pe de altă parte, prevenția realizată de terapia cu metformin la pacientele cu DZG în antecedente a fost net superioară celei realizate la pacientele fără DZG în antecedente (50,4% reducere a riscului la 350 femei cu DZG versus 14.4% reducere a riscului la 1416 femei fără DZG în antecedente) [102].

Cunoscând dezvoltarea epidemică actuală a diabetului zaharat și a DZG, sunt necesare studii mari care să investigheze beneficiile administrării de agenți farmacologici la femeile cu DZG.

10. Echipa medicală de îngrijire a gravidei cu DZG [9]

Este necesară implicarea mai multor specialități, în deplină cunoștință de cauză, în funcție de momentul abordării și al evoluției sarcinii, la femeia cu DZG (După Gabriela Roman, modificat)

Medicul de familie are următoarele atribuții:

- identificarea cât mai precoce a femeilor ce se pregătesc să devină gravide
- identificarea femeilor cu risc crescut de diabet gestațional
- informarea acestora asupra riscurilor materne-fetale
- planning familial
- pregătirea sarcinii: program de scădere ponderală în faza de preconcepție; suplimentarea unor vitamine, cum ar fi acidul folic
- screening pentru diabetul zaharat de tip 2 la persoanele cu risc, antenatal și/sau la prima vizită prenatală
- screening și diagnostic al DZG, în săptămâna 24-28
- colaborare cu ceilalți membri ai echipei medicale în managementul DZG
- evaluarea postpartum, în colaborare cu specialistul diabetolog

Medicul diabetolog

- Validarea diagnosticului de DZG
- Evaluarea inițială și periodică
- Stabilirea și readaptarea tratamentului antidiabetic
- Supravegherea programului de monitorizare, în colaborare cu ceilalți membri ai echipei medicale

- Supravegherea și verificarea programului de educație terapeutică, efectuat de asistentul medical educator specializat

- Evaluarea și disensarizarea post partum

Medicul Obstetrician-Ginecolog

- Evaluarea și monitorizarea maternă și fetală
- Recomandarea sau întărirea recomandării altui membru din echipă de a efectua TTGO în săptămâna 24-28 de sarcină sau chiar la prima vizită prenatală, la persoanele cu risc crescut
- Stabilirea momentului și modului de naștere
- Conducerea nașterii

Medicul Neonatolog

- Supravegherea nou – născutului și intervenție rapidă

Asistenta educatoare/ Dieteticiana/ Psihologul

- Informarea și inducerea de deprinderi legate de optimizarea stilului de viață, insulinoterapie, automonitorizare și autocontrol
- Informare asupra țintelor terapeutice în timpul sarcinii (greutate, glicemie pre și postprandială, valori tensionale, lipidice etc)
- Consiliere, suport psihologic

Specialistul ATI, Cardiolog etc

- Supravegherea nașterii/ supravegherea și indicații terapeutice pentru HTA etc

BIBLIOGRAFIE

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197.
2. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. Diabetes Care 2008; 31: 899-904
3. Standards of Medical Care in Diabetes-2013 American Diabetes Association. Diabetes Care January 2013; vol. 36 no. Supplement 1, S11-S66.
4. Standards of Medical Care in Diabetes-2011 American Diabetes Association. Diabetes Care January 2011; vol. 34 no. Supplement 1, S11-S61.
5. Maria Mota, Mihaela Dinca. Patologia nutritional metabolica, Editura Medicala Universitara, Craiova, 2010.

6. Catherine Kim, Assiamira Ferrara. Gestational Diabetes During and After Pregnancy, Springer-Verlag London Limited 2010.
7. American Diabetes Association. Position Statement. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27, S88-S90.
8. Long S, Nelms M & Sucher K. Nutrition therapy and pathophysiology. Belmont, CA: Thomas Wadsworth, 2007.
9. Gabriela Roman, Anca Craciun. Diabetul zaharat și sarcina. In *Tratat Român de Boli metabolice 1*, editat de Viorel Șerban, Ed. Brumar Timișoara, 2010: 527-545.
10. Landon et al. "A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes". *New England Journal of Medicine*. Vol: 2009; 361: 1339-1348, No: 14, October 1
11. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*. 1997; 278: 1078-1083.
12. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298: 2654-2664.
13. Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ et al. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1915-1917.
14. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007; 370: 685-697.
15. Cossrow N, Falkner B. Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2590-2594.
16. Montonen J, Knekt P, Jarvinen R et al. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 622-629.
17. Zhang C, Liu S, Solomon CG et al. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2223-2230.
18. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GA et al. Exercise in the prevention and treatment of maternal-fetal disease: a review of the literature. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006; 31: 661-674.
19. Zhang C, Solomon CG, Manson JE et al. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 543-548.
20. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1314-1319.

21. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30(suppl 2): S251-S260.
22. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27(suppl 1): S88-S90.
23. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications*. 1996; 10: 294-301.
24. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1991-2002.
25. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short-and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications*. 1996;10: 294-301.
26. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
27. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Dennedy MC, Gaffney G, Dunne F; Atlantic DIP collaborators. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* 2011.
28. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, De Cata AP, Fedele D. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 2011; 28: 1074-1077.
29. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 751-753.
30. Kim C, Herman WH, Cheung NW, Gunderson EP, Richardson C. Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 1949-1951.
31. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-1868.
32. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36 (suppl 1).
33. American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32(suppl 1): S62-S67.

34. Mulholland C, Njoroge T, Mersereau P et al. Comparison of guidelines available in the United States for diagnosis and management of diabetes before, during, and after pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16: 790-801.
35. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
36. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation 2006; <http://www.who.int/> (last accessed 28 January 2013).
37. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period July 2008; <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 28 January 2013).
38. American Diabetes Association. Position statement: preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1): S76-S78.
39. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin #60: pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 675-685.
40. Homko CJ, Khandelwal M. Glucose monitoring and insulin therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996; 23: 47-74.
41. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J et al. Gestational diabetes: a reappraisal of HbA1c as a screening test. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84: 1159-1163.
42. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J et al. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycated proteins. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001; 51: 67-73.
43. Yogev Y, Hod M. Use of new technologies for monitoring and treating diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007; 34: 241-253.
44. Kennedy DM, Johnson AB, Hill PG. A comparison of automated fructosamine and HbA1c methods for monitoring diabetes in pregnancy. *Ann Clin Biochem.* 1998; 35: 283-289.
45. Nicolae Hancu, Gabriela Roman, Ioan Andrei Veresiu. Diabetul Zaharat, Nutritia si Bolile Metabolice, tratat 1, 2010.
46. Sharon B, Tilbe, MA, RD, LDN, CDE Joslin Diabetic Center affiliate at Mercy Medical Center. Medical Nutrition Management of Gestational Diabetes. Women's Health and Education Center, www.womenshealthsection.com (last updated on March 4, 2013).

47. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care January 2008; vol. 31 no. Supplement 1 S61-S78.*
48. IDF Clinical Guidelines Task Force: Global Guideline on Pregnancy and Diabetes, 2009.
49. Nicolae Hancu, Cristina Nita, Anca Craciun. *Abecedar de Nutritie*, 2012.
50. Diabetes diet-gestational, www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007430.htm (last updated 08.2012).
51. Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, Okun NB. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am Journal of Obs and Gyn* 2004; 190: 188-93.
52. Davenport et al. 2008 "A walking intervention improves capillary glucose control in women with GDM: a pilot study" *APNM* 2008; 33: 511-517.
53. Janet A Rowan, FRACP and on behalf of the MiG Investigators. A Trial in Progress: Gestational Diabetes Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial), *Diabetes Care* July 2007; vol. 30 no. Supplement 2 S214-S219.
54. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation 2010.
55. Landon MB, Gabbe SG, Piana R et al. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1089-95.
56. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2006; 6: 30.
57. Moshe H, Yariv Y. Goals of Metabolic Management of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* July 2007; Supp. 2 s180-s187.
58. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (Suppl 1): S168-S180.
59. Langer O: A spectrum of glucose thresholds may effectively prevent complications in the pregnant diabetic patient. *Semin Perinatol* 2002; 26: 196-205.
60. De Veciana M, Major CA, Morgan MA et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 1237-41.

61. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR et al. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 507-12.
62. Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 458-60.
63. Sivan E, Weisz B, Homko CJ et al. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 604-7.
64. Jovanovic L. The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2 (Suppl 1): S67-S71.
65. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 633-8.
66. Chen R, Yogev Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M: Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 256-260.
67. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O: Undiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 88-93.
68. Evers IM, De Valk HW, Mol BWJ et al. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002; 45: 1484-9.
69. Weissmann-Brenner, O reilly Green, Ferber A, Divon MY. Does the availability of maternal HbA1c results improve the accuracy of sonographic diagnosis of macrosomia? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; May 23 (5): 466-71.
70. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms and recommendations for use. *Am J Med* 1994; 96-451.
71. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE-inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443.
72. Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensi-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 121.
73. Hunseler C, Paneitz D et al. Angiotensin II receptor blocker induced fetopathy: 7 cases. *Klin Padiatr* 2011; 223: 10.

74. S. Alwan, JE Polifka, JM Friedma. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; Feb; 73(2): 123-30.
75. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD002863.
76. Magee LA, Elran E, Bull SB et al. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 15-26.
77. Lennestal R, Otterblad OP, Kallen B. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 615-25.
78. Abalos E, Duley L, Steyn DW et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
79. IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global Guideline on Pregnancy and Diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation, 2010; ADA 278.
80. Ofori B, Rey E and Bérard A. (2007). Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2007; 64: 496-509. doi: 10. 1111/j. 1365-2125. 02905.
81. Godfrey LM, Erramouspe J, Cleveland KW. Teratogenic risk of statins in pregnancy. *The Annals of Pharmacotherapy* 10 oct 2012; 46: 1419-24.
82. An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy. Australian Drug Evaluation Committee Prescribing medicines in pregnancy 4th edition Commonwealth of Australia 1999; ISBN 0 642 41553 6.
83. Management of diabetes. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network/ Part of NHS Quality Improvement Scotland, 2010: 56-68
84. Kristian Lobner, Annette Knopff, Andrea Baumgarten, Ulrike Mollenhauer, Sabine Marienfeld, Marta Garrido-Franco, Ezio Bonifacio, and Anette-G. Predictors of Postpartum Diabetes in Women with Gestational Diabetes Mellitus Ziegler. *Diabetes* March 2006; vol. 55 no. 3: 792-797.
85. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG: Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study. *Diabetes* 1997; 46: 1459-1467.
86. Damm P, Kuhl C, Buschard K, Jakobsen BK, Svejgaard A, Sodoyez-Goffaux F, Shattock M, Bottazzo GF, Molsted-Pedersen L: Prevalence and predictive value of islet cell antibodies

- and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes. *Diabet Med* 1994; 11: 558-563.
87. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 103-113.
 88. Kjos SF, Buchanan T: Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1749-1756.
 89. Jarvela IY, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen AL, Kulmala P, Knip M, Tapanainen JS. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age. *Diabetes Care* 2006; 29: 607-612.
 90. Wucher H, Lepercq J, Timsit J. Onset of autoimmune type 1 diabetes during pregnancy: Prevalence and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; Aug 24(4): 617-24.
 91. Robert G Moses. The Recurrence Rate of Gestational Diabetes in Subsequent Pregnancies *Diabetes Care* December 1996; vol. 19 no. 12 1348-1350.
 92. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677-1686.
 93. Li G, Zhang P, Wang J et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783-1789.
 94. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-1679.
 95. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012; 35: 723-730.
 96. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2102-2107.
 97. Ferrara A, Hedderson M, Albright C et al. A pregnancy and postpartum lifestyle intervention in women with gestational diabetes mellitus reduces diabetes risk factors. *Diabetes Care* 2011; 34: 1519-1525.
 98. Mamun AA, Kinarivala M, O Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM, Callaway LK. Associations of excess weight gain during pregnancy with long-term maternal overweight and obesity: evidence from 21 y postpartum follow-up. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1336-1341.

99. Linné Y, Dye L, Barkeling B, Rössner S. Long-term weight development in women: a 15-year follow-up of the effects of pregnancy. *Obes Res* 2004; 12: 1166-1178.
100. Amorim AR, Rössner S, Neovius M, Lourenço PM, Linné Y. Does excess pregnancy weight gain constitute a major risk for increasing long-term BMI? *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1278-1286.
101. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142: 323-332
102. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4774-4779 e