

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica

**Distribuição das Glicemias Plasmáticas no Teste Oral de Tolerância à
Glicose com 75 g na Gravidez**

Maria Cristina Gomes Matos

Orientador: Maria Inês Schmidt

Tese de Doutorado 2000

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	5
REVISÃO DA LITERATURA	
1 - Metabolismo dos Carboidratos na Gravidez: Necessidade de Critérios Específicos para a Gravidez.....	9
2 - Procedimentos e Critérios Diagnósticos para as Alterações da Tolerância à Glicose na Gestação.....	11
2.1 - Estudos que avaliaram o teste oral de tolerância à glicose com 100g	14
2.1.1 - O'Sullivan e colaboradores.....	14
2.1.2 - derivados de O'Sullivan e Mahan.....	14
2.2 - Estudos que avaliaram o teste oral de tolerância à glicose com 75g.....	16
2.3 - Recomendações do 4 th <i>Workshop</i> Internacional de Diabetes Gestacional e da <i>American Diabetes Association</i>	20
2.4 - Recomendações da Organização Mundial da Saúde	20
2.5 - Críticas às recomendações da ADA e da OMS	20
3 - Prevalência do DMG e Fatores Associados.....	22
3.1 - Fatores de risco para diabetes gestacional	25
3.2 - Sobrecarga de glicose.....	26
3.2.1 - diabetes fora da gravidez.....	26
3.2.2 - diabetes na gravidez.....	28
4 - Considerações Finais.....	28
OBJETIVOS	
Objetivo Geral.....	29
Objetivos Específicos.....	29

BIBLIOGRAFIA.....	30
ARTIGO 1 - Inglês.....	43
ARTIGO 1 - Português.....	67
ARTIGO 2 - Inglês.....	93
ABREVIATURAS.....	110

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Dra. Maria Inês Schmidt, por ter me colocado em contato com a epidemiologia clínica, pelos ensinamentos que me proporcionou com a sua convivência devido a sua excelência como pesquisadora, pelo impulso que a sua presença ocasionou na pesquisa clínica para a UFRGS e o Brasil e pela eficiente coordenação do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional.

A minhas amigas Sônia, Tatiana, Flávia, Dea, Helena e Lúcia, que foram muito importantes para mim nos últimos tempos, sempre presentes, me incentivando e apoiando nos momentos mais difíceis.

A Leandro Branchtein, Dea Gaio e Angela Reichelt pelo apoio, críticas e amizade em todos os momentos dessa longa jornada que foi o EBDG em Porto Alegre.

A Luciana Nucci, pela ajuda na formação e análise do meu banco de dados, pela disponibilidade e amizade.

A Renato, pelo apoio, amizade e ajuda, especialmente com os gráficos.

A Sotero Mengue, pelo trabalho incansável com o banco de dados do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional, especialmente na limpeza dos dados.

A todos que participaram da coleta de dados nos centros do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional no Brasil, em especial aos coordenadores locais e a todas as pessoas que auxiliaram na coleta e digitação dos dados em Porto Alegre.

A meus pais e família, pelo carinho, presença e apoio.

INTRODUÇÃO

Em 1882, Duncan discutiu a existência de um tipo de diabetes que ocorria somente na gravidez (1,2). Relatos sobre esse assunto já haviam sido descritos antes por um pesquisador alemão em sua tese para obtenção do grau de doutor na Universidade de Berlim citado rapidamente por Duncan (1,3,4). Mais de 150 anos depois, tal situação clínica, denominada atualmente de diabetes mellitus gestacional, tornou-se mais conhecida. No entanto, dúvidas em relação à definição, ao procedimento, ao critério diagnóstico, ao tratamento e à prevenção persistem até hoje.

Desde 1991, o diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como “a intolerância aos carboidratos, de gravidade variável, de início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez, independentemente do uso ou não de insulina e da persistência ou não após o parto (5). Essa definição considera a possibilidade de o DMG ser causado pela gravidez ou ser simplesmente detectado nessa, embora já existente previamente. Essa polêmica tem sido acompanhada de duas posições opostas sobre a detecção das alterações da tolerância à glicose gestacionais, quais sejam, adotar critérios específicos para a gravidez ou adotar os mesmos critérios dentro e fora dessa. A primeira recomendação baseia-se em observações de que na gravidez a glicemia de jejum é menor e a pós-sobrecarga de glicose ou pós-prandial é maior do que fora da gestação (6,7,8, 9,10,11). Os achados pós-sobrecarga de glicose e pós-prandial são mais controversos, como discutido mais adiante.

O teste oral de tolerância à glicose (TTG) continua sendo o procedimento de escolha para o diagnóstico das alterações da tolerância à glicose na gravidez, mas não há consenso internacional em relação à duração do teste e à sobrecarga de glicose empregada. As duas variações mais

utilizadas são as recomendadas por grupos oficiais: National Diabetes Data Group (12) junto com a American Diabetes Association (13) e a OMS (14,15).

Recentemente, foi proposto um novo critério de consenso para o diagnóstico do diabetes mellitus (DM) fora da gravidez, em que o ponto de corte para a glicose plasmática de jejum foi reduzido de 140 mg/dl para 126 mg/dl (13,14,15,16). Para o diabetes gestacional, no entanto, um consenso sobre critério diagnóstico está longe de ser alcançado.

O 4th Workshop Internacional ocorrido em Chicago em 1997 propõe, pela primeira vez, pontos de corte para a curva de 2 horas com 75g de glicose, que são os mesmos recomendados para a curva de 3 horas com 100g de glicose. Entretanto, comenta que esses pontos de corte são arbitrários e não de consenso e recomenda que mais estudos clínicos sejam feitos para avaliar a curva com 75g na gravidez (17). Seguindo as sugestões do 4th Workshop, a ADA, nos *guidelines* de 2000, propõe as mesmas recomendações, enfatizando que a curva com 75g não é tão bem-validada quanto a de 100g.

Os pontos de corte recomendados para o TTG com 75g pelas duas recomendações, ADA e 4th Workshop, são os mesmos sugeridos por Carpenter e Coustan (18) para a curva de 3 horas com 100g. Crítica recente na literatura discute a necessidade de se avaliar melhor os pontos de corte sugeridos pelo 4th Workshop para a curva com 75g de glicose, especialmente em relação à glicemia de jejum, cujo ponto de corte pode ser mais alto do que o recomendado, mas mais baixo do que o proposto pela OMS (19).

No nosso meio, até o momento, o critério e o procedimento sugeridos pela ADA são os mais utilizados, mas novas recomendações foram propostas e estão sendo debatidas. Essas propostas foram redigidas em 1997 na 1^a Reunião do Grupo de Trabalho de Diabetes e Gravidez, evento paralelo ao XI Congresso Brasileiro de Diabetes ocorrido em setembro em Porto Alegre. As

recomendações preconizam como procedimento e critério diagnósticos para o DMG as recomendações gerais da OMS: TTG 2h 75g e os pontos de corte empregados fora da gravidez para o diabetes (glicemia de jejum) e tolerância alterada à glicose (glicemia de 2h). No entanto, o grupo considerou o ponto de corte para a glicemia de jejum muito alto e optou por adotar o valor limite para a normalidade da glicemia de jejum fora da gravidez, 110 mg/dl (20).

Face à diversidade de critérios e procedimentos diagnósticos discutidos acima, é de se esperar grande variação na prevalência do DMG. Além disso, outros fatores também podem contribuir para essa variação, entre eles, a seletividade dos serviços clínicos estudados e os fatores genéticos e ambientais.

Alguns estudos avaliaram a prevalência do DMG segundo as definições da OMS até 1998 (Tabela 4), mas pouco se sabe do impacto do novo critério da OMS que diminuiu a glicemia de jejum de 140mg/dl para 126mg/dl (15).

O Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG) é um estudo multicêntrico que se desenvolveu em 6 capitais brasileiras e que tem como objetivo geral avaliar a intolerância à glicose gestacional, segundo o procedimento diagnóstico da OMS, em mulheres que fazem seu atendimento pré-natal no Sistema Único de Saúde (SUS) em relação a critérios diagnósticos, a prevalência, a fatores de risco, à incidência de complicações obstétricas e neonatais e a fatores prognósticos. O EBDG é um estudo de coorte e se compõe de 4 Fases: I, arrolamento da gestante, medidas antropométricas e TTG 2h 75g; II, acompanhamento durante a gravidez; III, registro dos dados da mãe e recém-nascido referentes ao parto até a alta; IV, condições do recém-nascido até 28 dias após o parto.

Os dados aqui apresentados referem-se aos coletados na Fase I do EBDG no Brasil. Portanto, o delineamento desta tese de doutorado é de um

estudo transversal aninhado a um estudo de coorte. O objetivo geral da tese é avaliar a distribuição dos valores glicêmicos obtidos durante o teste de tolerância com 75g de glicose em gestantes brasileiras atendidas em serviços de pré-natal geral.

REVISÃO DA LITERATURA

1 - Metabolismo dos Carboidratos na Gravidez: Necessidade de Critérios Específicos para a Gravidez

Na gestação ocorre um aumento da resistência à insulina tanto em gestantes normais, como nas com algum grau de alteração no metabolismo dos carboidratos (21,22,23,24). Essa alteração pode ocorrer já no primeiro trimestre mesmo em gestantes normais (23), mas alguns estudos indicam que as gestantes com DMG, quando avaliadas mais precocemente na gravidez ou após o parto, têm uma maior resistência ou diminuição da sensibilidade à insulina do que as normais (23,24,25,26). Entretanto, outros estudos mostram que a sensibilidade à insulina em gestantes com e sem DMG no terceiro trimestre é semelhante (22,25). Esse aumento da resistência à insulina parece ocorrer devido às ações metabólicas dos hormônios secretados pela unidade feto-placentária, mas fatores maternos também parecem contribuir, como o aumento da ingestão alimentar, da adiposidade e do sedentarismo (24). O mecanismo molecular dessa alteração ainda não está bem-definido, mas parece ser um defeito envolvendo a localização intracelular do GLUT 4, moléculas transportadoras de glicose estimuladas pela insulina (24,27).

Esse aumento da resistência é contrabalançado por um aumento da secreção da insulina pelas células beta em quantidades adequadas na gestante normal, que normaliza, pelo menos quase que totalmente, as alterações no metabolismo dos carboidratos (6,9,22,23,24,28).

Gestantes que não conseguem aumentar adequadamente a secreção de insulina necessária nesse período pelas células beta desenvolvem então as alterações da tolerância à glicose, que resultam em DMG (7,22,23,29). Se essa incapacidade das células beta antecede a gravidez é motivo de debate, por

enquanto sem solução, pois não há estudos que tenham avaliado adequadamente gestantes antes, durante e após a gravidez.

Em relação aos níveis glicêmicos na gestação, praticamente todos os estudos mostram uma diminuição da glicemia de jejum (6,11,22,30,31,32) ou no período pós-absortivo, após 5 horas da última alimentação (9). A redução da biodisponibilidade da alanina parece estar envolvida nesse efeito, diminuindo a produção de glicose por redução da gliconeogênese (24,33). Essa diminuição em relação à não-grávida no terceiro trimestre, segundo alguns estudos, pode variar de 6.1 mg/dl (11) a 12mg/dl (6,22,30,31,32). Em contraposição a esses achados, outros estudos mostram que a glicemia de jejum, apesar de diminuir, permanece constante durante toda a gravidez (6,11,31,34).

O valor da glicemia pós-sobrecarga ou pós-prandial, por outro lado, é mais controverso. Alguns estudos mostram que gestantes normais apresentam maiores glicemias pós-sobrecarga de glicose (10,11,34) ou pós-prandial (7,9), enquanto outros mostram que a glicemia pós-sobrecarga ou não se altera (6) ou pode até diminuir (31,32). Um dos estudos que encontrou um aumento das glicemias pós-sobrecarga mostrou que esse aumento era maior no primeiro do que no segundo e terceiro trimestres (11).

Enquanto persistem essas controvérsias, continua o debate se o diabetes gestacional é causado pela gravidez ou a antecede. Cresce, no entanto, o entendimento do DMG como uma condição que engloba gestantes com diferentes graus de alterações no metabolismo dos carboidratos (diabetes, tolerância diminuída à glicose prévios à gravidez) e, inclusive, outras que simplesmente representam a parte superior da curva de distribuição das glicemias no TTG realizado durante a gravidez e que, supostamente, apresentam riscos aumentados de complicações. Por isso, muitos ainda preconizam a necessidade de um critério específico para a gravidez.

2 - Procedimentos e Critérios Diagnósticos para as Alterações da Tolerância à Glicose na Gestação

O teste oral de tolerância à glicose continua a ser o procedimento recomendado para o diagnóstico do DM tanto fora como na gravidez, mas para a gravidez, como já comentado, não existe um consenso mundial quanto ao tempo do teste e à sobrecarga de glicose a ser empregada. Os procedimentos mais aceitos atualmente são os TTG em 2 ou 3 horas com 75g ou 100g de glicose, sendo que os baseados na sobrecarga conforme o peso da gestante (35), o uso de 50g de glicose (36,37,38) ou o cálculo da área sob a curva (7,38) têm sido pouco empregados.

Esforços mais concretos parecem estar sendo feitos para se alcançar um consenso internacional. Pela primeira vez o 4th Workshop Internacional de Chicago propõe pontos de corte para a curva com 75g, e a ADA aceita oficialmente essa proposta, mas ambos recomendam que mais estudos clínicos com esse procedimento sejam feitos (13,17). Esses pontos são os mesmos recomendados para a curva com 100g de glicose sugeridos por Carpenter e Coustan (18,39), baseados nos estudos de O'Sullivan.

Os vários procedimentos e critérios diagnósticos mais aceitos hoje estão descritos nas Tabelas 1 e 2. Os pontos de corte recomendados para o diagnóstico de DMG no TTG 100g de glicose descritos na Tabela 1 foram derivados da distribuição das glicemias em gestantes e validados de acordo com o desenvolvimento futuro de DM nessas mulheres. Os pontos de corte para o TTG 75g de glicose descritos na tabela 2 para o 4th Workshop e a ADA são os mesmos propostos originalmente para o TTG 100g. Nota-se também que os pontos de corte recomendados pela OMS são os mesmos recomendados para o diagnóstico de DM e da tolerância diminuída à glicose fora da gravidez.

Tabela 1 - Pontos de corte para o diagnóstico do DMG com 100g (mg/dl)

Critérios (mg/dl)	Jejum	1 Hora	2 Horas	3 Horas
NDDG 1979 (12)	105	190	165	145
Carpenter 1982 (18)	95	180	155	140
Sacks 1989 (40)	96	172	152	131
4 th Workshop 1998 (17)	95	180	155	140
ADA 2000 (13)	95	180	155	140

Tabela 2 - Pontos de corte para o diagnóstico do DMG com 75g

Critérios (mg/dl)	Jejum	1 Hora	2 Horas
4 th Workshop 1998 (17)	95	180	155
OMS 1999 (15)	126		140
ADA 2000 (13)	95	180	155
GBTDG, 1999 (20) *	110		140

* Proposto na 1ª Reunião do Grupo Brasileiro de Trabalho em Diabetes e Gestação (GTDG).

2.1 - Estudos que avaliaram o teste oral de tolerância à glicose com 100g de glicose

Alguns estudos descreveram a distribuição das glicemias de jejum e de 1, 2 e 3 horas após a ingestão de 100g de glicose na gestação (41,42,43). Esses estudos, no entanto, não foram considerados por grupos oficiais como substitutos dos estudos de O'Sullivan descritos a seguir.

2.1.1 - O'Sullivan e colaboradores

Em 1963 O'Sullivan e colaboradores avaliaram a curva de 3 horas com 100g de glicose em 752 gestantes consecutivas (Wilkerson e O'Sullivan, 1963). As medidas das glicemias de jejum e de 1, 2 e 3 horas foram realizadas no sangue total pelo método Somogyi-Nelson. Pontos de corte, média acrescida de 1, 2 e 3 desvios-padrão (DP) surgidos dessa avaliação foram aplicados, retrospectivamente, em uma segunda coorte de 1013 gestantes encaminhadas para o TTG devido a um rastreamento positivo ou à presença de fatores de risco (45). A validação desses critérios em potencial foi feita pelo aparecimento de DM materno no futuro. O ponto de corte da média acrescida de 2 DP foi o que alcançou a melhor sensibilidade e especificidade e foi proposto como critério para o diagnóstico do DMG, sendo usado largamente .

2.1.2 - derivados de O'Sullivan e Mahan

Vários critérios baseados nos pontos de corte sugeridos por O'Sullivan e Mahan foram publicados na literatura, propondo correções dos valores encontrados por esses autores para métodos mais modernos de dosagem das glicemias, ou seja, medida plasmática por métodos enzimáticos.

A primeira proposta foi publicada pelo National Diabetes Data Group em 1979 e corrigiu para o plasma os valores das glicemias medidos originalmente em sangue total por O'Sullivan e Mahan (12). Como o valor da glicemia no plasma é aproximadamente 14% maior do que no sangue total (46,47), os pontos de corte sugeridos pelo NDDG (Tabela 1) foram obtidos multiplicando-se cada valor encontrado por O'Sullivan por 1.14 e fazendo-se arredondamentos para 0 ou 5 no valor da unidade. Posteriormente, Carpenter e Coustan propuseram a correção também para o método de dosagem das glicemias, originalmente não-enzimático, para enzimático (18). Por essa proposta, além da multiplicação por 1.14, dever-se-ia diminuir 5mg/dl de cada valor encontrado, visto que a glicemia plasmática medida pelos métodos enzimáticos, mais específicos para a glicose, é em torno de 5mg/dl menor do que a medida pelos métodos não-enzimáticos.

Como os estudos que embasaram as propostas do NDDG e Carpenter não foram realizados em gestantes, Sacks et al, em 1989, fizeram a mesma avaliação, mas em grávidas. O autor propôs, então uma fórmula para a correção dos valores encontrados por O'Sullivan, que resultou em outros pontos de corte mostrados anteriormente (Tabela1) (40).

O critério sugerido por Carpenter foi recomendado pelo 4th Workshop em Chicago, em 1997, e referendado pela ADA recentemente nos *guidelines* de 2000, tanto para a curva de 100g como para a de 75g de glicose (17,13).

2.2 - Estudos que Avaliaram o Teste Oral de Tolerância à Glicose com 75g

O TTG 2h 75g, recomendado pela OMS desde 1980, está cada vez mais ganhando aceitação internacional e pode vir a ser o procedimento de escolha para o diagnóstico do DMG (13,17).

Alguns trabalhos avaliaram esse procedimento na gravidez, mas não foram levados em consideração pelos grupos oficiais internacionais, possivelmente pelas falhas no delineamento dos estudos, número inadequado das amostras, avaliação de amostras de risco ou sem nenhum risco, entre outros problemas.

Até 1995, o maior estudo utilizando o TTG 2h 75g de glicose foi o publicado por Lind em 1991 (48). Com o objetivo de avaliar a proposta diagnóstica da OMS para o diabetes gestacional, Lind et al calcularam o percentil 95 das glicemias de jejum e de 1 e 2 horas após 75g de glicose em 1009 gestantes de 11 centros europeus. Gestantes de todas as idades eram arroladas em diferentes trimestres da gestação, sendo que a maior parte estava no terceiro trimestre. O teste de tolerância à glicose podia ser realizado em amostra sangüínea capilar e/ou venosa, com dosagem das glicemias no plasma e/ou sangue total e foi utilizado o maior número possível de TTG, ou seja, curvas da mesma gestante, realizadas em mais de um trimestre ou com amostra venosa e capilar foram analisadas como amostras independentes. Os valores glicêmicos encontrados estão descritos na Tabela 3. Apesar dos achados, os autores concluíram que o termo diabetes gestacional deveria ser reservado somente para as gestantes com curvas compatíveis com o critério diagnóstico de diabetes mellitus preconizado pela OMS na época (jejum \geq 140mg/dl; 2horas \geq 200mg/dl).

O estudo de Lind e colaboradores não correspondeu às expectativas surgidas no 2th Workshop de Chicago em relação ao uso da sobrecarga com 75g de glicose nos testes orais utilizados para o diagnóstico de diabetes gestacional (49), pois a proposta do NDDG foi reiterada, posteriormente, no 3th Workshop (5) e não foi praticamente comentada no 4th Workshop publicado em 1998 (17).

Outros estudos até 1991 com um número menor de gestantes também avaliaram a distribuição das glicemias após a sobrecarga com 75g de glicose, mas utilizaram a média acrescida de um múltiplo do DP, em vez dos percentis, na recomendação de um critério (Tabela 3) (11,50,51,52).

Entre esses estudos, o de Hamada et al foi utilizado pela Sociedade Japonesa de Obstetrícia e Ginecologia para recomendar o seu critério diagnóstico para o diabetes gestacional (50).

Em 1995, dois estudos maiores avaliando o TTG em 2 horas com 75g de glicose foram publicados (53,54). O maior deles avaliou o TTG 2h 75g em 3505 gestantes consecutivas com os objetivos de, primeiro, descrever a distribuição das glicemias de jejum e de 1 e 2 horas após a ingestão de 75g de glicose e, segundo, definir pontos de corte para a macrossomia (53).

Em relação a esse segundo objetivo, o autor não encontrou um ponto de inflexão na curva de associação que pudesse sugerir um corte, ou seja, um aumento do risco para macrossomia, mas sim um *continuum*.

Os valores glicêmicos encontrados estão descritos na Tabela 3 e são mais altos dos que os propostos pelo mesmo autor anos antes, quando sugeriu uma conversão dos valores encontrados por O'Sullivan na década de 60 para compatibilizar com as técnicas vigentes de medição da glicemia (40). Entretanto, a amostra estudada recentemente tinha uma média do índice de massa corporal (IMC) prévio à gravidez de 24.9 kg/m², sendo, portanto, mais

obesa, e uma alta prevalência de outros fatores de risco para DMG, como história familiar de DM (41%) e raça hispânica (61.5%), fatores que contribuem para um aumento da prevalência de DMG e, por conseguinte, dos valores das glicemias no TTG. As médias mais 1.5 DP para as glicemias de jejum e de 1h encontradas nesse estudo recente de Sacks foram recomendadas como pontos de corte para o TTG 2h 75g no 4th Workshop Internacional de diabetes gestacional (17).

O segundo estudo (54) avaliou um grupo de 1371 gestantes, e os pontos de corte encontrados são os recomendados para o diagnóstico de DMG na Austrália (55). É difícil a comparação desse estudo com outros da literatura, pois não há a descrição de nenhuma característica da amostra, como idade e peso. No entanto, por não haver descrição de critérios de inclusão por faixa etária, supõe-se que adolescentes não tenham sido excluídas, o que ocorreu no estudo de Sacks.

Dados do EBDG do centro de Porto Alegre foram publicados em 1998. Matos et al descreveram a distribuição das glicemias de jejum e de 1 e 2 horas após a ingestão de 75g de glicose em amostra consecutiva de gestantes atendidas em serviços de pré-natal geral ligados ao SUS em Porto Alegre (56).

A distribuição das glicemias derivadas de um TTOG em 2 horas com 75g de glicose com algumas características desses estudos encontra-se, em parte, na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3 - Distribuição das glicemias após a ingestão de 75g de glicose em alguns estudos

Autor	Ano	N	Seleção		Critério	J	1h	2h
Hamada (50)	1987	441	japonesas	s/ risco	M + 2DP	100	180	150
Li (51)	1988	618	chinesas	consec.	M + 2DP	90	175	120
Famuyiwa(11)	1988	20	nigerianas	s/ risco	M + 2DP	92	149	125
Hatem (34)	1988	212	inglesas	s/ risco	p97,5	-	-	135
Nasrat (52)	1990	300	árabes	s/ risco	M + 2DP	73	140	128
Lind (48)	1991	1009	européias	ausente	p95	124	198	162
Martin (54)	1995	1371	australianas	consec.	M+2DP	96	-	149
					p95	92	-	140
Sacks (53)	1995	3505	americanas	consec.	M + 2DP	101,4	197	160
					p95	95	190	150
Moses (57)	1998	573	australianas	s/ risco	M + 2DP	90,7	-	141
		2907		consec.		93,4	-	152,6
Matos (56)	1998	1113	brasileiras	consec.	M+ 2 DP	103	187	154
					p95	100	180	148

Alguns estudos não descreveram todos os valores glicêmicos.

2.3 - Recomendações do 4th Workshop Internacional de Diabetes Gestacional e da *American Diabetes Association* (ADA) 2000

O 4th Workshop e a ADA recomendam os pontos de corte sugeridos por Carpenter e Coustan baseados nos estudos de O'Sullivan e Mahan (18). São valores obtidos da avaliação da distribuição das glicemias na curva com 100g de glicose, como já discutido, mas ambos recomendam esses mesmos pontos para a curva com 75g de glicose, solicitando que mais estudos sejam feitos com esse procedimento (13,17).

2.4 - Recomendações da Organização Mundial da Saúde

A OMS preconiza como procedimento diagnóstico para o DMG o TTG com 75g, com dosagem das glicemias de jejum e de 2 horas, utilizando como critério os mesmos pontos de corte recomendados para o diagnóstico de DM fora da gravidez desde 1980 (58,59). Em 1998, em recomendações provisórias, reiterou o uso do TTG 75g 2h com os mesmos pontos de corte para DM fora da gravidez, mas diminuiu o ponto de corte da glicemia de jejum de 140mg/dl para 126mg/dl e comentou que uma glicemia de jejum de ≥ 110 deveria remeter a gestante ao TTG 75g 2h para fins diagnósticos (14). Essas recomendações tornaram-se oficiais em 1999 (15).

2.5 - Críticas às Recomendações da ADA e da Organização Mundial da Saúde

Algumas críticas têm sido formuladas em relação às recomendações expostas acima, da ADA e da OMS. Como já comentado, devido às alterações

no metabolismo dos carboidratos que ocorrem na gestação, muitos autores questionam a validade da proposta da OMS de se adotar para a gravidez o mesmo critério empregado para o diagnóstico de diabetes mellitus fora da gestação (9,19,52,60). Em relação ao critério do NDDG e da ADA, como a medida da glicemia na época do estudo original de O'Sullivan foi realizada em sangue total e por método não-enzimático, o avanço nas técnicas de medida da glicemia fez com que os pontos de corte precisassem ser corrigidos, primeiro, para o meio de medida da glicemia, plasma e não mais sangue total (12) e, após, para o método, agora enzimático (18,61). Essa última correção foi levada em consideração oficialmente há pouco tempo, determinando o critério recentemente recomendado pelo 4th Workshop de diabetes gestacional para o diagnóstico do DMG (17). Além disso, conforme discutido por Naylor em 1989, os pontos de corte sugeridos por O'Sullivan foram validados para o desenvolvimento de diabetes materno no futuro e não para a prevenção de desfechos adversos da gravidez, como está sendo usado (62). Nas recomendações do 4th Workshop de diabetes gestacional ocorrido em Chicago, em 1997, a sobrecarga com 75g de glicose é aceita oficialmente para ser usada no procedimento diagnóstico para o DMG, utilizando-se os mesmos pontos de corte recomendados para o procedimento com a sobrecarga de 100g, com a ressalva de que são pontos de corte arbitrários e que foram sugeridos por consenso, pois não foram validados para desfechos da gravidez (17). Essas recomendações recentemente foram levadas em consideração nos *guidelines* da ADA em 2000, com o comentário de que a curva com 75g não é tão bem-validada como a curva com 100g (13).

Além disso, artigo recente questiona as correções propostas para os valores encontrados por O'Sullivan na década de 60 (19), comentando que

uma dessas correções mostrou valores diferentes daqueles encontrados em estudo mais recente (40,53).

3 - Prevalência do Diabetes Mellitus Gestacional e Fatores Associados

A prevalência do DMG varia de país a país e mesmo entre as regiões de um mesmo país (2). Prevalências descritas na América do Sul variaram de 1% em grupos sem fatores de risco a 13.8% em um grupo com fatores de risco no Chile (63). No Brasil, em Porto Alegre, 7.6% e no Rio de Janeiro, 12% das gestantes apresentaram diabetes gestacional (64,65,66).

Vários fatores são responsáveis por essa variação, entre eles a heterogeneidade nos procedimentos e critérios diagnósticos utilizados, a seletividade das amostras e os fatores genéticos e ambientais, esses últimos referidos como de risco para o DMG.

Os fatores que influenciam os resultados do TTG podem estar relacionados à gestante e, assim, serem considerados de risco para o DMG ou podem estar mais relacionados aos procedimentos diagnósticos utilizados.

Alguns fatores já estão bem-estabelecidos como de risco para o DMG. Os mais conhecidos são a idade avançada, a obesidade, especialmente prévia à gravidez, a história familiar de diabetes em parente de primeiro grau, uma história obstétrica adversa, principalmente com a presença de macrossomia em gestações anteriores e a identificação a um grupo étnico de risco.

A Tabela 4 ilustra a variação nas prevalências do DMG em alguns estudos que utilizaram o TTG em 2 horas com 75g de glicose. Hamada et al avaliaram uma amostra de gestantes sem fatores de risco. Al-Shawaf estudou gestantes com rastreamento positivo para DMG, e Spichler, gestantes de um

centro de referência, o que poderia explicar as prevalências mais elevadas. Martin et al e Lind et al não descreveram o critério de seleção das suas amostras, mas Li et al avaliaram uma amostra consecutiva de gestantes, o que poderia explicar a prevalência mais baixa encontrada (48,50,51,54,67).

Tabela 4 – Prevalência do diabetes gestacional pela OMS 1999

Autor, Ano	N	Amostra	Prevalência (%)
Hamada, 1987 (50)	722	japonesas	8.4
Li, 1988 (51)	618	chinesas	4.7
Al Shawaf, 1988 (67)	1088	árabes	10.3
Lind, 1991 (48)	1009	européias	8.0
Spichler, 1995 (66)	500	brasileiras	12.0
Martin, 1995 (54)	1371	australianas	5.4

3.1 - Fatores de Risco para Diabetes Gestacional

Vários estudos na literatura observaram que as gestantes com diabetes gestacional têm um maior IMC prévio à gravidez (68,69), um maior peso prévio à gravidez (68,69,70) e uma alta percentagem de peso relativo maior ou igual a 120% do ideal (69,70,71).

Em relação à idade da gestante, praticamente todos os estudos encontraram um aumento progressivo da prevalência de diabetes gestacional com o aumento da idade materna. A prevalência de diabetes gestacional encontrada abaixo de 20 anos de idade é baixa na maioria dos trabalhos (36,72).

Entre os fatores de risco identificados pela história obstétrica prévia, os mais estudados são o diabetes gestacional prévio, a toxemia gravídica, as perdas fetais e neonatais, as malformações e a macrossomia fetal (41,72,73,76).

Outros fatores de risco descritos são a história familiar de diabetes (45,73,74), e pertencer a determinados grupos étnicos (77,78).

O reconhecimento da importância desses fatores de risco no 4th Workshop resultou na recomendação do rastreamento seletivo, isto é, dirigido a mulheres que apresentassem ao menos um desses fatores, o que foi também adotado pela ADA em 2000.

Pela análise da literatura, está estabelecido que gestantes com DMG são mais obesas, têm mais idade e uma pior história obstétrica prévia do que as gestantes normais.

3. 2 - Sobrecarga de Glicose

3.2.1 - diabetes fora da gravidez

Existe um consenso mundial quanto ao uso da sobrecarga com 75g de glicose no teste de tolerância para o diagnóstico de diabetes fora da gestação, desde a publicação, em 1979, das recomendações feitas pelo NDDG e reiteradas pela OMS posteriormente em 1980 e 1985. Acatando as sugestões de um grupo de experts em 1997, a OMS em 1999, e a ADA em 2000, reiteraram essas recomendações (13,15,16).

O NDDG, em 1979, reiterou o mesmo procedimento diagnóstico recomendado em 1969 pela ADA, mas com uma única modificação, que era a substituição da sobrecarga com 100g de glicose, comumente utilizada naquela época nos Estados Unidos, pela sobrecarga com 75g de glicose e a não-recomendação da sobrecarga com 50g, de uso comum na Europa (12).

Entre as explicações dadas pelo NDDG, estava a de que a avaliação da sobrecarga com 50g mostrou que essa não seria provocativa o suficiente para o diagnóstico de diabetes mellitus em alguns indivíduos (79) e que uma sobrecarga com 100g provocaria mais efeitos indesejáveis, como náuseas e vômitos. Além disso, pelos estudos que avaliaram diferentes sobrecargas de glicose, foi consenso que os valores do TTG podem ser significativamente diferentes entre as sobrecargas de 50g e 100g de glicose, enquanto que essa diferença não seria importante entre as sobrecargas de 100g e 75g de glicose, sendo que a de 75g provocaria menos efeitos adversos.

Em relação às glicemias medidas após as sobrecargas de 50g e 100g de glicose, dados da literatura mostravam que as diferenças existiam somente no valor da glicemia da 2ª hora, que era em torno de 15mg/dl a 20mg/dl maior com a sobrecarga de 100g do que com a de 50g em pessoas normais (79,80).

Essa diferença foi ainda maior nos pacientes com algum grau de intolerância à glicose.

Outros trabalhos da literatura que também avaliaram as sobrecargas de 50g e 100g em pacientes normais encontraram, como os estudos acima, glicemias da 2ª hora em torno de 20mg/dl maiores com a sobrecarga de 100g (81,82,83).

Alguns estudos avaliaram e compararam a influência das sobrecargas com 75g e 100g de glicose na medida da glicemia, e muitos não encontraram diferença na glicemia medida 2 horas após essas duas sobrecargas (81,83,84).

Pelos dados da literatura acima, se existe alguma diferença nos valores das glicemias após sobrecargas diferentes de glicose, essa diferença ocorre principalmente na medida da glicemia na 2ª hora do TTG. No entanto, ao avaliarem sobrecargas diferentes de glicose, a maioria não encontrou uma diferença significativa na medida da glicemia 2 horas após 75g e 100g de glicose, sendo que essa diferença ocorreu entre as sobrecargas de 50g e 100g de glicose. Se esse fato ocorre em todas as pessoas e também durante a gestação não se sabe, pois os estudos comparativos foram realizados em grupos pequenos de pacientes, em geral homens, em idades variadas e utilizando métodos ultrapassados de dosagem da glicemia.

Como muitos pacientes não toleram a sobrecarga de glicose utilizada no TTG, principalmente durante a gravidez, onde muitas gestantes vomitam e recusam-se a realizar um novo teste de tolerância, a proposta da utilização de uma sobrecarga menor de glicose é atraente, pois certamente proporcionará uma diminuição dos efeitos adversos e uma melhor aceitação do exame por parte da gestante.

3.2.2 - diabetes na gravidez

Não há consenso ainda para o diagnóstico de diabetes na gestação. A ADA recomenda preferencialmente a sobrecarga com 100g, apesar de já admitir o uso do teste com 75g (13). A OMS preconiza o teste com 75g (15).

4 - Considerações Finais

Pelo acima exposto, fica evidente o crescente interesse no emprego de um teste de 75g na gravidez. Além disso, há uma nítida escassez de estudos que avaliaram esse procedimento em amostras consecutivas de gestantes selecionadas independentemente da presença de um fator de risco para o DMG. Mais ainda, não se sabe o impacto do novo critério diagnóstico recomendado pela OMS na prevalência do DMG. Assim, a partir de dados basais do EBDG, o primeiro artigo desta tese apresenta as distribuições glicêmicas durante o TTG 75g, fazendo comparações com aquelas descritas na literatura. O segundo trabalho descreve a prevalência do diabetes mellitus gestacional no Brasil de acordo com as novas recomendações da OMS de 1999, comparando-a com aquela obtida pelo critério anterior, de 1985. Um terceiro artigo, a ser completado nos próximos meses e não-incluído nesta tese, descreve as prevalências regionais do DMG no Brasil, levando em conta os diversos fatores responsáveis pela sua variação.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a distribuição das glicemias obtidas durante o teste de tolerância oral com 75g de glicose em gestantes brasileiras atendidas em serviços de pré-natal geral.

Objetivos Específicos

Objetivo 1 - Avaliar a distribuição das glicemias de jejum e de 1 e 2 horas após a ingestão de 75g de glicose, fazendo comparações com os valores descritos em outros trabalhos ou recomendados pelo American Diabetes Association, 4th International Workshop e Organização Mundial da Saúde.

Objetivo 2 - Descrever a prevalência do diabetes mellitus gestacional no Brasil de acordo com as novas recomendações da Organização Mundial da Saúde, de 1999, e compará-la com a prevalência obtida pelo critério anterior, de 1985.

BIBLIOGRAFIA

1. Duncan M. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond* 1882; 24:256-285.
2. Hadden DR: Geographic, ethnic, and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34 (suppl.2): 8-12.
3. Bennewitz HG. De diabete mellito, graviditatis symptomate. Thesis, University of Berlin, 1824 (translated into English and deposited in the medical library, The Queen's University of Belfast, 1987).
4. Bennewitz HG: Symptomatic diabetes mellitus. *Edin Med J*; 1828; 30: 217-18.
5. Metzger BE, The Organizing Committee: Summary and Recommendations of the Third International Workshop -Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40 (suppl 2): 197-201.
6. Lind T.; Billewicz W.Z.; Brown G. A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1973; 80 (12): 1033-39.
7. Gillmer MDG, Beard RW, Brooke FM, Oakley NW. Carbohydrate metabolism in pregnancy - Part I - diurnal plasma glucose profile in normal and diabetic women. *Br Med J* 1975a; 3: 399-402.
8. Kühl C: Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. 1. Influence of normal pregnancy on serum glucose

and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose. *Acta Endocrinol* 1975; 79: 709-719.

9. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy - XVII. diurnal profiles of plasma glucose, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140 (7): 730-36.

10. Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer V, Droesch K, Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the oral glucose tolerance test and on the 50g oral glucose load screening test for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1986; 68 (3): 362-65.

11. Famuyiwa OO, Amadin RA, Adelusi BO: Oral glucose tolerance test in healthy pregnant nigerian women. *Diabetes Care* 1988; 11 (5): 412-15.

12. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.

13. American Diabetes Association: Clinical Practice recommendations 2000. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 1): S77-S79.

14. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications - Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus - Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-53.

15. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification. Report of a WHO Consultation. World Health Org 1999.

16. The 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 (7): 1183-97.

17. Metzger BE, Coustan DR, The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop -Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 21 (suppl 2): B161-B167.

18. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 144 (7): 768-73.

19. Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL. The diagnosis and classification of gestational diabetes mellitus: Is it time to change our tune? Am J Obstet Gynecol 1999; 180 (6 part 1): 1560-1571.

20. Schmidt MI, Reichelt AJ, GTDG. Consenso Sobre Diabetes gestacional e Diabetes Pré-Gestacional. Arq Bras Endocrinol Metab 1999; 43 (1): 14-20.

21. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, Yen SSC. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C - peptide in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1980; 136 (4): 483-88.

22. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008-14.
23. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: E60-E67.
24. Buchanan TA. Metabolic Changes During Normal and Diabetic Pregnancies. In: Reece EA, Coustan DR, editors. *Diabetes Mellitus in Pregnancy*. 2nd ed. Churchill Livingstone, 1995. P. 59-77.
25. Cousins L. Insulin Sensitivity in Pregnancy. *Diabetes* 1991; 40 (suppl 2): 39-43.
26. Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood D, Polonsky KS, Sturis J. Defects in Insulin Secretion and Action in Women With a History of Gestational Diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 506-12.
27. Garvey WT, Maianu L, Zhu J, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple Defects in the Adipocyte Glucose Transport System Cause Cellular Insulin Resistance in Gestational Diabetes - Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of Glut 4 glucose transporters. *Diabetes* 1993; 42: 1773-85.

28. Burt RL, Davidson F, Davidson IWF. Insulin Half - Life and Utilization in Normal Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 43 (2): 161-70.
29. Kühl C: Insulin Secretion and Insulin Resistance in Pregnancy and GDM - Implications for Diagnosis and Management. *Diabetes* ; 1991; 40 (suppl 2):18-23.
30. Metzger BE, Ravnikar V, Vilesis R, Freinkel N. Accelerated starvation and the skipped breakfast in late normal pregnancy. *Lancet* 1982; 1: 588 - 92.
31. Okonofua FE, Amole FA, Ayangade SO, Nimalaraj T: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnant and non - pregnant Nigerian Women. *Int J Gynecol Obstet* 1988; 27: 85-89.
32. Swain ABM, Kitange HM, Mclarty DG, Kilima PM, Masuki G, Mtinangi, BL, Alberti KGMM: No deterioration of Oral Glucose Tolerance test During Pregnancy in Rural Tanzania. *Diabetic Medicine* 1991; 8: 254-57.
33. Felig P, Kim YJ, Lynch V, Hendler R: Amino acid metabolism during starvation in human pregnancy. *J Clin Invest* 1972; 51: 1195.
34. Hatem M, Anthony F, Hogston P, Rowe DJF, Dennis KJ. Reference values for 75g oral glucose tolerance test in pregnancy. *BMJ* 1988; 296: 676-78.
35. Weiss PAM. Gestational Diabetes: a survey and the Graz approach to diagnosis and therapy. In: Weiss PAM, Coustan DR, editors. *Gestational Diabetes*. Springer-Verlag, 1988. P. 1-55.

36. Macafee CAJ, Beischer NA. The relative value of the standard indications for performing a glucose tolerance test in pregnancy. *Med J Aust* 1974; 1: 911-14.
37. Abell DA, Beischer NA. Evaluation of the three - hour oral glucose tolerance test in detection of significant hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes* 1975; 24 (10): 874-80.
38. Gillmer MDG, Beard RW, Brooke FM, Oakley NW. Carbohydrate metabolism in pregnancy - Part II - relation between maternal glucose tolerance and glucose metabolism in the newborn. *Br Med J* 1975b; 3: 402-4.
39. Coustan DR, Carpenter MW: The Diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 21 1998; (suppl.2): B5-B8.
40. Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N: Do the current standars for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(3): 638-41.
41. Mestman JH, Anderson GV, FACOG, Barton P. Carbohydrate Metabolism in Pregnancy - A study of 658 patients with the use of the oral glucose tolerance test and the prednisolone glucose tolerance test. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109 (1): 41-45.
42. Srinivasan P, Ponniah V, Kasthuri M. Oral Glucose Tolerance Test in Unselected Pregnant Indian Women. *Diabetes Care* 1985; 8 (6): 619-20.

43. Bellmann O. Therapy of Gestational Diabetes. *Acta Endocrinol* 1986; (supp 277): 50-55.
44. Wilkerson HLC, O'Sullivan JB. A study of glucose tolerance and screening criteria in 752 unselected pregnancies. *Diabetes* 1963; 12(4): 313-18.
45. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13 (3):895-900.
46. Niejadlik DC, Dube AH, Adamko SM. Glucose Measurements and Clinical Correlations. *JAMA* 1973; 224 (13): 1734-36.
47. Niejadlik DC. The glucose tolerance test, an evaluation. *Postgraduate Medicine* 1974; 55 (6): 73-78.
48. Lind T, Philips PR, and The Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes: Influence of Pregnancy on the 75-g OGTT - A Prospective Multicenter Study. *Diabetes* 1991; 40 (suppl. 2): 8 - 13.
49. Freinkel N, and The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Second International Workshop Conference of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985; 34 (suppl 2): 123-26.

50. Hamada T, Tetsuou M, Yoshimatsu K, Amagase N, Ooshima T, Kubo N. Studies on diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus by 75g glucose tolerance test. *Asia-oceania J Obstet Gynaecol* 1987; 13: 187-93.
51. Li DFH, Wang ZQ, Wong VCW, Ma HK. Assessment of the glucose tolerance test in unselected pregnancy using 75 g glucose load. In *J Gynecol Obstet*, 1988; 27:7-10.
52. Nasrat H.A.; Sabbagh S.A.; Ardawwi S.M. New criteria for interpretation of the 75g oral glucose tolerance test in pregnancy. *Metabolism* 1990; 39 (1): 51-7.
53. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JFF: Toward universal criteria for gestational diabetes. The 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (2):607-14.
54. Martin FIR, Ratnaike S, Wootton A, Condos P, Suter PEN. The 75 g oral glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995; 27:147-151.
55. Martin FIR, for the Ad Hoc Working Party: The diagnosis of gestational diabetes. *The Medical Journal of Australia* 1991; 155: 112.
56. Matos MCG, Reichelt AJ, Branchtein L, Favaretto AL, Ott E, Rohnig V, Mengue SS, Schmidt MI: O procedimento da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico da tolerância diminuída à glicose gestacional - um estudo em gestantes de pré-natal geral em Porto Alegre. *Revista da AMRIGS* ; 1998; 42 (1): 5-9.

57. Moses RG, Moses M, Russell KG, Schier GM. The 75-g glucose tolerance test in pregnancy: a reference range determined on a low- risk population and related to selected pregnancy outcomes. *Diabetes care* 1998; 21 (11): 1807- 11.
58. World Health Organization: WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Geneva. World Health Org. 1980 (Tecn. Rep. Ser. No. 646).
59. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (tech. Rep. Ser., no. 727).
60. Neely R.D.G.; Kiwanuka J.B.; Hadden D.R. Influence of sample type on the interpretation of the oral glucose tolerance test for gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1991; 8: 129-34.
61. Coustan DR, Lewis SB, LCDR, USNR, FACOG. Insulin therapy for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1978; 51 (3): 306-10.
62. Naylor DC: Diagnosing gestational diabetes mellitus - Is the gold standard valid? *Diabetes Care* ; 1989; 12 (8): 565-72.
63. Mella I, López G, Durruty P, Garcia de Los Ríos M. Frecuencia de diabetes gestacional en embarazadas en riesgo diabético de santiago, Chile. *Bol of Sanit Panam* 1990; 109: 342-349.
64. Matos MCG. Tolerância à glicose em gestantes de pré-natal geral - influência da temperatura ambiente. Dissertação de Mestrado apresentada ao

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica pela Universidade Federal do RGS. Porto Alegre, 1994.

65. Reichelt AJ. Alterações da tolerância à glicose na gravidez segundo o procedimento da Organização Mundial da Saúde: Prevalência e testes de rastreamento. Tese apresentada no Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, pela Faculdade de Medicina, Universidade Federal do RGS para obtenção do título de Doutor em medicina. Porto Alegre, 1996.

66. Spichler ERS. Estados de tolerância à glicose gestacional: Prevalências e fatores de risco no Rio de Janeiro. Tese apresentada à Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de Doutor em Medicina. São Paulo, 1995.

67. Al-Shawaf T, Akiel A, Moghraby SA. Gestational diabetes and impaired glucose tolerance of pregnancy in Riyadh. Br J Obstet Gynecol 1988; 95: 84-90.

68. Jacobson JD, Cousins L. A Population-Based Study of Maternal and Perinatal Outcome in Patients with Gestational Diabetes. Am J Obstet Gynecol 1989; 161 (4): 981-86.

69. Bell DSH, Barger BO, Go RCP, Goldenberg RL, Perkins LL, Vanichanan CJ, Roseman J, Acton RT. Risk Factors for Gestational Diabetes in Black Population. Diabetes Care 1990; 13(11-suppl.4): 1196-1201.

70. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM. Gestational Diabetes Mellitus - Heterogeneity of Maternal Age, Weight, Insulin Secretion, HLA Antigens, and Islet Cell Antibodies and the Impact of Maternal

Metabolism on Pancreatic B-Cell and Somatic Development in the Offspring.

Diabetes 1985; 34(suppl2): 1-7.

71. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116 (7): 901-4.

72. Forsbach G, Contreras-Souto JJ, Fong G, Flores G, Moreno O. Prevalence of Gestational Diabetes and Macrossomia Newborns in a Mexican Population. *Diabetes Care* 1988; 11(3): 235-38.

73. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of Diagnostic Criteria on the Incidence of Gestational Diabetes and Perinatal Morbidity. *JAMA* 1993; 269 (5): 609-15.

74. Berkowitz GS, Roman SH, Lapinski RH, Alvarez M. Maternal Characteristics, Neonatal Outcome, and the Time of Diagnosis of Gestational Diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167 (4): 976-82.

75. Sermer S, Naylor CD, Phil D, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JWK, Farine D, Cohen HR, McArthur K, Holzapfel S, Biringier A, Chen E, for The Toronto Tri-Hospital Gestational Investigators. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 (1): 146-56.

76. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational Diabetes: Infant and Maternal Complications of Pregnancy in Relation to Third-Trimester Glucose Tolerance in Pima Indians. *Diabetes Care* 1980; 3 (3): 458-64.

77. Dooley S, Metzger BE, Cho NH: Gestational diabetes mellitus: influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a US population. *Diabetes* 1991; 40 (suppl.2): 25-29.
78. Green JR, Pawson IG, Schumacher LB, Perry J, Kretchmer N. Glucose tolerance in pregnancy: ethnic variation and influence of body habitus. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 86-92.
79. Nobel E, Van't Laar A, Netherlands N. The size of the loading dose as an important determinant of the results of the oral glucose tolerance test - A study in subjects with slightly impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1978; 27 (1): 42-8.
80. Sisk CW, Burnham CE, Stewart J, McDonald GW, Arlington MD. Comparison of the 50 and 100 Gram Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes* 1970; 19 (2): 852-62.
81. Castro A, Scott JP, Grettie DP, Macfarlane D, Bailey RE. Plasma insulin and glucose response of healthy subjects to varying glucose loads during three-hour oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1970; 19 (II): 842-51.
82. Christensen NJ, Orskov H, Hansen, AP: Significance of glucose load in oral glucose tolerance test. *Acta Med Scand* 1972; 192: 337-42.
83. Chandalia HB, Boshell BR. Diagnosis of diabetes: the size and nature of carbohydrate load. *Diabetes* 1970; 19 (II): 861-69.

84. Leonards JR, McCullagh EP, Christopher TC. A new carbohydrate solution for testing glucose tolerance. *Diabetes* 1965;14(2):96-9.

ARTIGO 1

Plasma Glucose Values During a 2h-75g Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy: The Brazilian Study of Gestational Diabetes Mellitus

M.C. Matos¹

For the Brazilian Gestational Diabetes Study Group

1. Postgraduate Program in Clinical Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS Brazil

Address for Correspondence: Maria Cristina Gomes Matos, Rua José Honorato dos Santos 100/ apt. 601, Porto Alegre, RS 90040-050 Brazil Phone/FAX: 55 51 221 79 24; E-mail: mcmatos@nutecnet.com.br

Acknowledgement of Support: This study was supported in part by the Brazilian Ministry of Health, the Pan-American Health Organization, FAPERGS (Foundation for the Support of Research of the State of Rio Grande do Sul), CNPq (the Brazilian National Council for Technologic and Scientific Development), Bristol-Myers Squibb Foundation, as well as, to a lesser extent, by the pharmaceutical firms Becton Dickinson, Bayer do Brasil and Biobras.

ABSTRACT

Background: WHO preconizes a 2h 75g OGTT in pregnancy. The ADA now also includes it in its recommendations, suggesting the same diagnostic criteria recommended for the 3h-100g OGTT. However, data on plasma glucose values during a 2h 75g OGTT obtained from large unselected samples are scarce.

Purpose: To describe the distribution of plasma glucose values in consecutive women attending general prenatal care services of six capitals in Brazil.

Methods: We enrolled 5564 consecutive women 20 years or older without diagnosis of diabetes mellitus outside pregnancy between their 21 to 28 weeks of pregnancy in general pre-natal care clinics of the National Health Service in 6 capitals of Brazil.

Results: The distribution curves obtained from 5004 women for the fasting, 1h and 2h plasma glucose values have slightly longer tails to the right, approximating those of a normal distribution. The cutpoints recommended by the ADA for the 1h and 2h values are similar, percentilewise, identifying about the top 3% of the distribution. However, the cutpoint for the fasting value is of a lower percentile, defining the top 10% of the distribution. Applying these criteria we identified about 3% of the women with GDM. The cutpoints recommended by WHO are also very dissimilar, percentilewise, the fasting identifying the top 0.2% and the 2h the top 7% of the distribution. Applying WHO criteria we identified about 8% of the women as having GDM.

Conclusions: Cutpoints proposed by WHO and ADA for a 2h 75g OGTT in pregnancy were very dissimilar, percentilewise. The WHO criteria identified twice as many cases of GDM as did the ADA criteria, the vast majority of them, detected by the 2h cutpoint. The WHO fasting cutpoint identified only 2 out of every 1000 adult pregnant women tested, thus questioning the necessity of collecting the fasting sample at all.

Key Words: pregnancy, oral glucose tolerance test, gestational diabetes, World Health Organization procedures

Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as a state of carbohydrate intolerance of variable severity with onset or first recognition during pregnancy (1,2). Described clinically more than 100 years ago (3,4), the diagnosis of GDM is today still a very controversial issue.

The oral glucose tolerance test (OGTT) has been largely used for the diagnosis of GDM, the two most common procedures being the 3h-100g (5,6,7) and the 2h 75g tests (1,6,8).

The 3h 100g test was proposed by O'Sullivan in the 1960's (9,10) and their criteria or some derivation thereafter have been largely recommended in the US and elsewhere. The first 3 International Workshop s on GDM held in Chicago reiterated these criteria (2,11,12), applying the National Diabetes Data Group (NDDG) suggestion for the correction of blood to plasma glucose values (5). The 4th Workshop although maintaining the same criteria now recommends the correction for glucose values as proposed by Carpenter and Counstan (6). This is currently endorsed by the American Diabetes Association (7).

The 2h 75g test has theoretical advantages over the 3h 100g OGTT: takes less time, costs less, and has fewer side effects such as nausea and vomiting. This procedure has been recommended by various World Health Organization (WHO) panels (1,8). The 4th Workshop on GDM included it in their recommendations, suggesting the same cutpoints they now proposed for the 3h-100g test (6).

Given the increasing interest in the use of a 2h 75g OGTT in pregnancy, the purpose of this study is to describe the distribution of fasting, 1h and 2h plasma glucose values obtained from a large, unselected sample of pregnant women for whom the test was offered irrespective of the screening glucose value, during the Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG).

Research and Methods

We present baseline data from the Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional, a cohort study of consecutive pregnant women, conducted in general prenatal care units in six state capitals in Brazil, from 1991 to 1995. We enrolled a total of 5564 pregnant women aged 20 years or more, with no diagnosis of diabetes outside of pregnancy and who were about 21 to 28 weeks pregnant. Of this total, we excluded 560 women for whom data for any plasma glucose was missing. Results thus pertain to the baseline data for the remaining 5004 women.

Local institutional ethic committees approved the study protocol. After informed about the nature of the study, women responded to a standardized questionnaire. Weight and height were measured in duplicates according to a standard protocol and body mass index (BMI) was calculated as the weight (in kilograms) divided by the square of the height (in meters). The interviewer defined ethnicity according to the color of the participant's skin.

A standardized 2h 75-g anhydrous glucose tolerance test was done mainly between the 24th and the 28th weeks of pregnancy according to the WHO panel recommendations (1,13). The test was done after a 12 to 14 hour fast and samples for fasting, 1h and 2h plasma glucose were obtained from an antecubital vein, and kept at 4°C until centrifugation, up to two hours later. Measurements using enzymatic methods (14) were performed shortly thereafter in laboratories certified in each center, coefficient of variation being less than 5%.

Statistical analyses were conducted using SPSS (15). Data analysis, descriptive in nature, were expressed as mean (SD), percentiles (%), multiples of mean plus SD, and relative frequencies and their estimated 95% CI.

Results

Mean prepregnancy recalled weight was 56.8 (10.9) kg and measured weight at enrollment was 63.3 (11.3) kg. Additional characteristics for these women are provided in Table 1, as well as for those women who did not complete the OGTT. Briefly, although differences are small, women who completed the OGTT were more frequently older, taller, obese, of white skin colour and with a positive parental history of diabetes.

The distribution curves for the fasting, 1h and 2h plasma glucose values obtained during the 75g OGTT are shown in Figures 1, 2 and 3, respectively. The curves are generally symmetric with slightly longer tails to the right, approximating a normal distribution. This is also indicated by the correspondent indices of skewness close to 1, especially for the fasting and 2h values (0.923, 0.717 and 0.964 for the fasting, 1h and 2h values, respectively). Additionally, as seen in Figures 1, 2 and 3, consistent with these observations, means were always slightly higher than median glucose values.

Statistical upper limits based on means plus conventional multiples of the standard deviations are shown in Table 2. We also included multiples based on 1.5 SD as these criteria were recently adopted for the fasting and the 1h value by the 4th International Workshop and ADA (6,7). Given the slight asymmetries observed in the distribution curves, we also provide various percentile values for the distribution of fasting, 1h and 2h plasma glucose (Table 3).

Table 4 illustrates the basic differences in the impact of the glucose cutpoints chosen by the 2 main entities who have led to the current diagnostic criteria for GDM. The cutpoints recommended recently by the ADA for the 1h and 2h values are similar, percentilewise, identifying about the top 3% of the distribution. However, the cutpoints recommended for the fasting value is much lower, defining the top 10% of the distribution. It is also notable the higher

fasting (top 0.2 %) and the lower 2h (top 7%) cutpoints recommended by WHO, the former a diabetes cutpoint and the latter an IGT cutpoint.

Table 5 shows the estimated prevalence and associated confidence limits for gestational diabetes based on a 2h 75g OGTT and according to these two main diagnostic criteria. We also provide estimations based on the Brazilian Working Group for Diabetes and Pregnancy (BWGDP) diagnostic criteria (16).

Table 1. Characteristics (mean \pm SD) of pregnant with and without oral glucose tolerance test (n=5564). EBDG, 1991 - 95

Characteristic	With OGTT (n=5004)	Without OGTT (n=560)
Age (years)	27.8 (5.5)	27.1 (5.5)
Height (cm)	155.7 (6.5)	154.7 (6.4)
Skin color (%)		
White	44.9	34.6
Mixed	41.0	51.9
Black	13.7	12.7
Others	0.4	0.7
Family history of diabetes (%)*	15	12
BMI (kg/m ²)		
Pre-pregnant	23.4 (4.1)	22.9 (3.8)
At enrollment	26.1 (4,1)	25.4 (3.6)

* Father or mother with diabetes (DM).

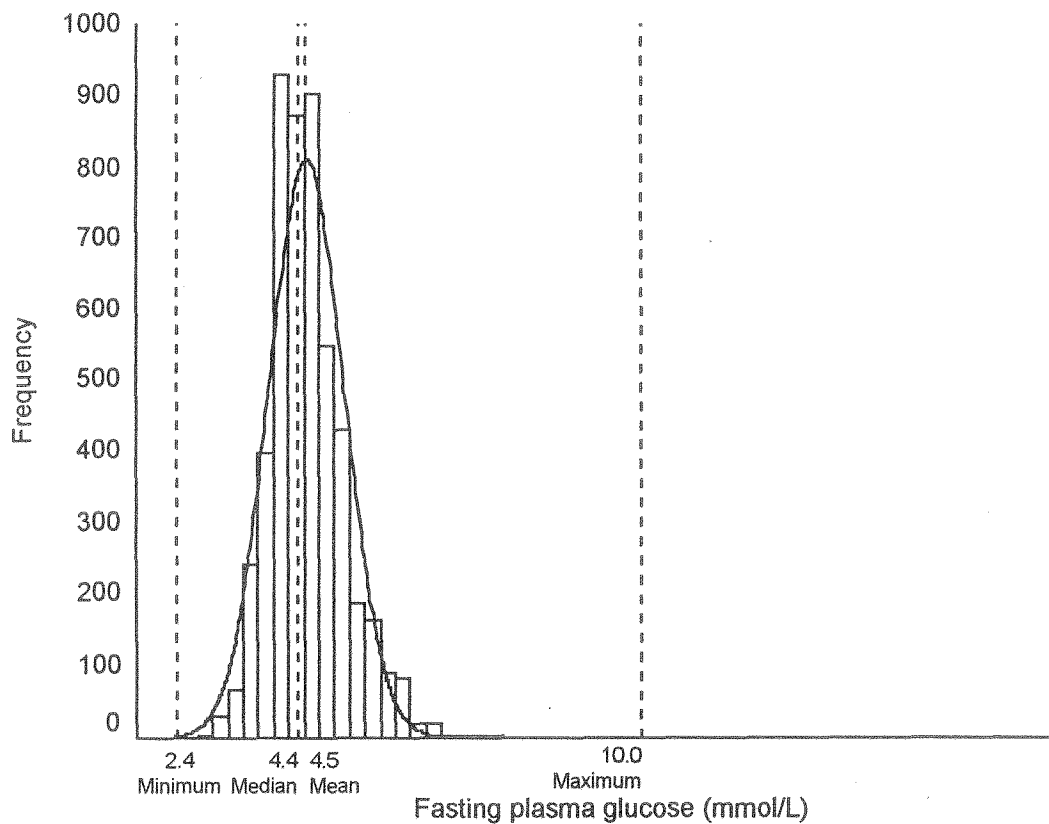


Figure 1 - Distribution of fasting plasma glucose

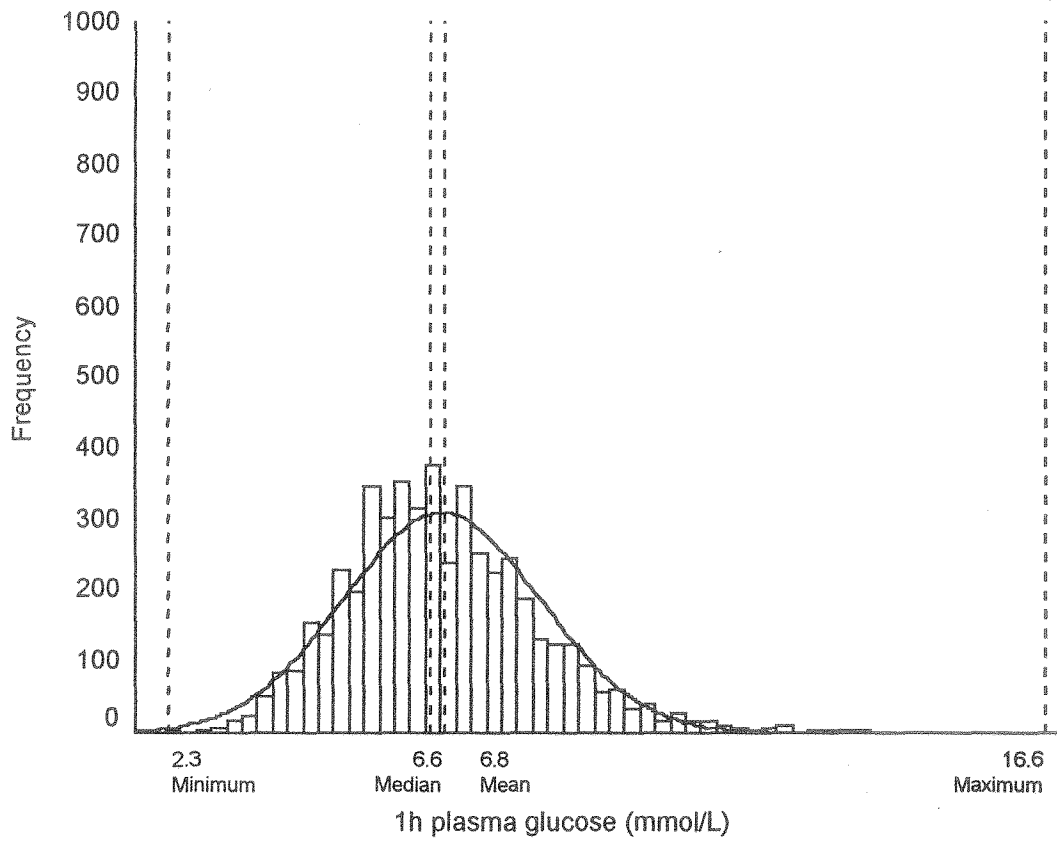


Figure 2- Distribution of 1 hour post load plasma glucose

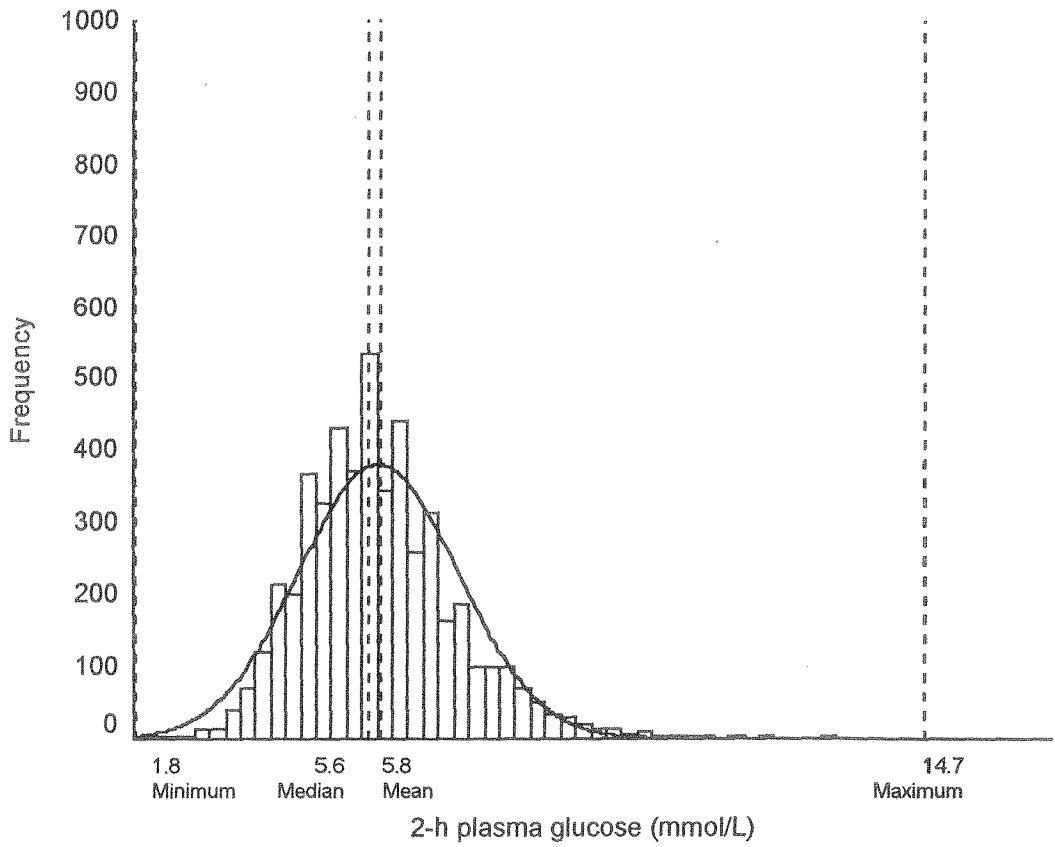


Figure 3 - Distribution of 2 hour post load plasma glucose

Table 2. Upper Limits of the distribution of plasma glucose during a OGTT 2h
75g in pregnancy (n= 5004). EBDG, 1991 - 95

	Plasma Glucose mmol/l (mg/dl)		
	Fasting	1 Hour	2 Hours
Mean	4.5 (81.7)	6.8 (121.7)	5.8 (103.8)
SD	0.6 (11.1)	1.6 (28.8)	1.3 (23.6)
Mean + 1 SD	5.2 (92.8)	8.4 (150.5)	7.1 (127.4)
Mean + 1.5 SD	5.4 (98.4)	9.2 (164.9)	7.75 (139.2)
Mean + 2 SD	5.8 (103.9)	10.0 (179.3)	8.4 (151)
Mean + 3 SD	6.4 (115)	11.6 (208.1)	9.8 (174.6)

Table 3. Percentile values of fasting, 1h and 2 h plasma glucose levels during a OGTT (n = 5004). EBDG, 1991- 95

Percentile	Plasma Glucose mmol/l (mg/dl)		
	Fasting	1 Hour	2 Hour
5	3.7 (66)	4.4 (79)	3.9 (71)
10	3.9 (70)	4.8 (87)	4.3 (77)
25	4.1 (74)	5.7 (102)	4.9 (88)
50	4.4 (80)	6.6 (119)	5.6 (101)
75	4.9 (88)	7.7 (139)	6.4 (116)
90	5.3 (96)	8.8 (159)	7.4 (133)
95	5.7 (102)	9.6 (172)	8.1 (145)
97.5	6.1 (108)	10.4 (187)	8.7 (157)
99	6.3 (114)	11.4 (205)	9.7 (175)

Table 4. Standard OGTT cutpoints and their correspondent percentile for fasting, 1h and 2h plasma glucose values

Entities	OGTT samples		
	Fasting	1h	2h
ADA 2000 (7)			
Cutpoints mmol/l (mg/dl)	5.3 (95)	10.0 (180)	8.6 (155)
Percentile (%)	89.8	96.8	97.3
WHO 1999 (8)			
Cutpoints mmol/l (mg/dl)	7.0 (126)		7.8 (140)
Percentile (%)	99.8		93.3

Table 5. Prevalence and 95% confidence limits for gestational diabetes according to current recommended diagnostic criteria for the 75g OGTT

Entity	Diagnostic Criteria (mg/dl)			Prevalence	95% CI
	Fasting	1 Hour	2 Hours		
WHO 1999 (8)	7.0 (126)		7.8 (140)	7.6	6.9 - 8.4
ADA 2000 (7)	5.3 (95)	10.0 (180)	8.6 (155)	2.7	2.3 - 3.2
BWGDP 1997 (19)	6.1 (110)		7.8 (140)	8.4	7.6 - 9.2

BWGDP = Brazilian Working Group for Diabetes and Pregnancy.

Discussion

The increasing interest in the use of a 2h 75g OGTT for the diagnosis of gestational diabetes is mainly due to its practical advantages over the 3h 100g OGTT, less time, less cost and fewer side effects as nausea and vomiting. However, data on the distribution of plasma glucose values obtained during such a test performed in unselected pregnant women are scarce. We provide detailed distributional data on plasma glucose values obtained during a 2h 75g OGTT in a large sample of Brazilian adult pregnant women for whom a prospective protocol was consecutively applied irrespectively of a screening plasma glucose value. These distributions appear to be similar to those described for pregnant women in California, USA, and in Melbourne, Australia (17,18). Slightly lower mean values were described in the Australian study, but, although demographic and clinical characteristics were not provided, we suspect that such study included adolescents as well, who may present lower glucose values (18). Slightly higher mean post load values were described for the adult Californian women, probably reflecting greater risk for diabetes (61% Hispanics, 42% family history of diabetes) (17).

There are several proposed diagnostic criteria currently being applied to a 2h 75g OGTT (19,20,21) but perhaps the two main ones are those proposed by the ADA and by the WHO. Although our data does not allow us to test the validity of such criteria, they clearly indicate that cutpoints of each criteria are very dissimilar, percentilewise. For instance, the cutpoint recommended by ADA for the 2h values identifies about the top 3% of the distribution, and that for the fasting value, about the top 10% of the distribution (7); the cutpoint recommended by WHO for the fasting value identifies the top 0.2%, and that for the 2h, the top 7% of the distribution (8). In contrast, classically gestational

diabetes cutpoints for the 3h 100g OGTT had all been derived by the same distributional criteria, mean plus two standard deviation.

Few considerations can be given regarding the fasting cutpoints currently recommended for the diagnosis of gestational diabetes. Various studies estimate that fasting glucose values decrease in pregnancy - a decrease of an average of 10mg/dl (22,23,24,25). Under this premise, the cutpoint for the fasting glucose in pregnancy should be lower and as such, the WHO fasting cutpoint for the diagnosis of gestational diabetes could be considered too high as it is based on the value used outside of pregnancy (126mg/dl). In fact, our data indicate that such cutpoint identifies only about 0.2% of the women tested, thus an almost useless sample. On the other hand, assuming the same 10mg/dl decrease in the fasting glucose values, the fasting cutpoint recommended by ADA (95mg/dl), could be considered too low. In fact, our data indicate that such cutpoint identifies about 10% of the women tested.

Studies comparing the post load values in and outside of pregnancy are more controversial. Some studies show higher (26,27,28,29), and others, unchanged (30) or lower (23,25) post load or post prandial glucose values. Thus, inferences about pregnancy related differences in plasma glucose values are more questionable. Yet, a few distributional facts are worth considering. The criteria suggested by the ADA for the 2h 75g OGTT correspond to the mean plus 1.5 SD for the fasting (95mg/dl) and for the 1h values (180mg/dl) found by Sacks, but not for the 2h glucose (155mg/dl), for which the correspondent cutpoint would be lower, 146mg/dl (17). This latter value is in fact similar to that found in our study (139mg/dl) for the same cutpoint of the distribution (mean plus 1.5 SD).

Before enough data is presented in the literature about the predictive power of pregnancy glucose values in relation to various pregnancy and future

outcomes, universal consensus cannot be reached about the diagnostic criteria for GDM. However, for those wishing to use the 2h 75g OGTT, there appears to be sufficient options from which to choose a provisional criteria.

Our data (Table 5) suggested that, if applied to adult pregnant women, WHO criteria would diagnose as GDM approximately 8% of the women. The vast majority of these women (99.8%) would be detected by the 2h value alone, thus questioning the need to collect the fasting sample at all. Applying the ADA criteria would lead to a lower prevalence of gestational diabetes, 3%, as these criteria require 2 abnormal values out of the 3 samples obtained.

Limitations of our study must be considered. First, the sample was ≥ 20 years. Second, the 10% of the sample who did not complete the OGTT were more frequently younger, shorter, leaner and of mixed skin colour and with less positive parenteral history of diabetes. As this percentage is small, we believe that if bias were present, it would be not significant.

In summary, before consensual agreement is reached about the diagnosis of gestational diabetes, a few revisional diagnostic criteria based on a 2h 75g OGTT are available. We provided ways to critically assess the impact of the two main options so as to help clinicians to choose their best provisional option. WHO criteria identified twice as many cases of GDM as did the ADA criteria. If WHO criteria is adopted, the necessity of collecting the fasting sample could be considered, as it would detect only about 0.2% of GDM cases among all the women tested.

References

1. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a Who Study Group. Geneva. World Health Org. 1985 (Techn. Rep. Ser. n. 727).
2. Metzger BE and the Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Third International Workshop -Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1991; 40 (suppl 2): 197-201.
3. Bennewitz HG: Symptomatic diabetes mellitus. Edin Med J 1828; 30: 217-218.
4. Hadden DR. Geographic, ethnic, and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. Diabetes 1985; 34 (suppl 2): 8-12.
5. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57.
6. Metzger BE, Coustan DR, The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop -Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 21 (suppl 2): B161-B167.
7. American Diabetes Association: Clinical Practice recommendations 2000. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2000; 23 (suppl 1): S77-S79.

8. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification. Report of a WHO Consultation. World Health Org 1999.
9. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85.
10. Wilkerson HLC, O'Sullivan JB. A study of glucose tolerance and screening criteria in 752 unselected pregnancies. *Diabetes* 1963; 12: 313-18.
11. Freinkel N and The Planning Committee. Summary and Recommendations of the First International Workshop . *Diabetes Care* 1980; 3 (3): 499-501.
12. Freinkel N and The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Second International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985; 34 (suppl. 2): 123-26.
13. World Health Organization: WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Geneva. World Health Org 1980 (Tecn. Rep. Ser. n. 646).
14. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative glucose acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24-27.
15. Norusis MJ (1986) *SPSS/PC+ Advanced Statistics for the IBM PC/XT/AT*. Chicago: SPSS Inc.; 21(11): 1807-1811.

16. Schmidt MI, Reichelt AJ. Consenso Sobre Diabetes gestacional e Diabetes Pré-Gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43 (1): 14-20.
17. Sacks DA, Greespoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 607-14.
18. Martin FIR, Ratnaik S, Wootton A, Condos P, Suter PEN. The 75 g oral glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995; 27: 147-151.
19. Hamada T, Tetsuo M, Yoshimatsu K, Amagase N, Ooshima T, Kubo N. Studies on diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus by 75g glucose tolerance test. *Asia-oceania J Obstet Gynaecol* 1987; 13: 187-93.
20. Lind T, Phillips PR. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. The Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes* 1991; 40 (suppl 2): 8-13.
21. Martin FIR, for the Ad Hoc Working Party. The diagnosis of gestational diabetes. *Med J Aust* 1991; 155 -112.
22. Metzger BE, Ravnkar V, Vilesis R, Freinkel N. Accelerated starvation and the skipped breakfast in late normal pregnancy. *Lancet* 1982; 1: 588 - 92.

23. Okonofua FE, Amole FA, Ayangade SO, Nimalaraj T. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnant and non - pregnant Nigerian Women. *Int J Gynecol Obstet* 1988; 27: 85-89.
24. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008 -14.
25. Swain ABM, Kitange HM, Mclarty DG, Kilima PM, Masuki G, Mtinangi, BL, Alberti KGMM. No deterioration of Oral Glucose Tolerance test During Pregnancy in Rural Tanzania. *Diabetic Medicine* 1991; 8:254-57.
26. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy - XVII. diurnal profiles of plasma glucose, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140 (7): 730-36.
27. Benjamin F.; Wilson S.J.; Deutsch S.; Seltzer V.; Droesch K. Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the oral glucose tolerance test and on the 50g oral glucose load screening test for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 68(3): 362-365, 1986.
28. Famuyiwa OO, Amadin RA, Adelusi BO: Oral glucose tolerance test in healthy pregnant nigerian women. *Diabetes Care* 1988; 11 (5): 412-15.

29. Hatem M, Anthony F, Hogston P, Rowe DJF, Dennis KJ. Reference values for 75g oral glucose tolerance test in pregnancy. *British Medical Journal* 1988; 296: 676 - 78.

30. Lind T, Billewicz WZ, Brown G. A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1973; 80(12): 1033-39.

**Distribuição das Glicemias Plasmáticas Durante um TTG 2h 75-g na
Gestação: Estudo Brasileiro de Diabetes gestacional**

M.C. Matos¹

Pelo Estudo Brasileiro de Diabetes gestacional

1. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS Brasil

Endereço para correspondência: Maria Cristina Gomes Matos, Rua José
Honorato dos Santos 100/ apt. 601, Porto Alegre, RS, CEP:90040-050 Brasil
Fone/FAX: 55 51 221 79 24; E-mail: mcmatos@nutecnet.com.br

Apoio: Este estudo foi apoiado em parte pelo Ministério da Saúde do Brasil,
Pela Organização Pan-Americana da Saúde, FAPERGS (Fundação de Amparo à
Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul), CNPq (Conselho Nacional de
Pesquisa para o Desenvolvimento Tecnológico e Científico), Fundação Bristol-
Myers Squibb e, em menor extensão, pelas companhias farmacêuticas Becton
Dickinson, Bayer do Brasil e Biobrás.

Resumo

Introdução: A OMS preconiza o TTG 2h 75g na gravidez. A ADA agora também incluiu esse procedimento nas suas recomendações, sugerindo os mesmos pontos de corte recomendados para o TTG 3h 100g. Entretanto, dados dos valores glicêmicos plasmáticos obtidos de uma amostra representativa não-selecionada de gestantes são escassos.

Objetivo: Descrever a distribuição das glicemias plasmáticas em gestantes atendidas em serviços de pré-natal geral no Brasil.

Métodos: Foram arroladas, consecutivamente, 5564 gestantes, com 20 ou mais anos de idade, sem diabetes mellitus prévio à gravidez, com idade gestacional entre 21 e 28 semanas, em ambulatórios de pré-natal geral ligados ao SUS em 6 capitais brasileiras.

Resultados: As curvas de distribuição obtidas de 5004 gestantes para as glicemias de jejum e de 1h e 2h têm um discreto desvio à direita, se aproximando da normalidade. Os pontos de corte recomendados pela ADA para os valores de 1h e 2h são similares em termos de percentil, identificando os 3% da parte superior da distribuição. Entretanto, o ponto de corte para o valor de jejum é de um percentil menor, identificando os 10% superiores da distribuição. Aplicando esse critério aos nossos dados, identificamos em torno de 3% das gestantes com DMG. Os pontos de corte recomendados pela OMS também não são similares em termos de percentil, o valor de jejum identifica 0.2% e o de 2h, 7%, da parte superior da curva de distribuição. Aplicando o critério da OMS aos nossos dados, identificamos em torno de 8% das gestantes com DMG.

Conclusões: Os pontos de corte propostos para os diferentes momentos do TTG 2h 75g na gestação não são similares em termos de percentil. O critério recomendado pela OMS identifica o dobro de casos de DMG em relação ao da

ADA. Se o critério da OMS é adotado, a necessidade de coletar a amostra de jejum deve ser considerada, pois a maioria dos casos é detectada pela glicemia de 2h.

Palavras-chaves: gestação, teste de tolerância oral à glicose, diabetes gestacional, procedimentos da Organização Mundial da Saúde.

Introdução

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como a intolerância aos carboidratos de severidade variável, com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez (1,2). Descrito clinicamente há mais de 100 anos (3,4), controvérsias em relação a sua definição e diagnóstico persistem até hoje.

O teste oral de tolerância à glicose (TTG) tem sido largamente usado para o diagnóstico do DMG, e os 2 procedimentos mais comumente empregados são o TTG 3h 100g (5,6,7) e o TTG 2h 75g (1,8).

O TTG 3h 100g foi proposto por O'Sullivan na década de 60 (9,10) e o critério sugerido nessa época, bem como os dele derivados, têm sido recomendados nos Estados Unidos e em vários outros países. Os 3 primeiros Workshops internacionais em DMG que ocorreram em Chicago (2,11,12) reiteraram esse critério, aplicando a correção das glicemias do sangue total para o plasma, sugerida pelo National Diabetes Data Group (NDDG) (5). O 4th Workshop, embora mantendo o mesmo critério, recomendou adicionalmente a correção dos valores glicêmicos também para o método de dosagem da glicemia proposta por Carpenter e Coustan (6). Essa recomendação foi endossada recentemente pela Associação Americana de Diabetes (ADA) (7).

O TTG 2h 75g teoricamente tem vantagens sobre o TTG 3h 100g, como custo mais baixo, menor tempo para sua realização e menos efeitos adversos, como náuseas e vômitos. Esse procedimento tem sido recomendado pela OMS há muito tempo (1,8). O 4th Workshop o incluiu nas suas recomendações, sugerindo os mesmos pontos de corte agora propostos para o TTG 3h 100g (6).

Face ao crescente interesse no uso do TTG 2h 75g na gestação, o objetivo deste estudo é descrever a distribuição das glicemias de jejum e de 1 e 2 horas obtidas de uma amostra representativa e não-selecionada de gestantes

brasileiras encaminhadas para o TTG 2h 75g, independentemente da presença ou não de fatores de risco ou de um rastreamento positivo para o DMG.

Metodologia

São apresentados, neste estudo, dados basais do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), um estudo de coorte, de gestantes arroladas consecutivamente, realizado em serviços de pré-natal geral ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS), em 6 capitais brasileiras, de 1991 a 1995. Foram arroladas um total de 5564 gestantes com 20 ou mais anos de idade, sem diabetes mellitus prévio à gravidez e com idade gestacional (IG) entre 20 e 28 semanas preferentemente. Desse total, foram excluídas 560 gestantes devido a perdas em algum dos valores glicêmicos. Os resultados, então, foram obtidos de 5004 gestantes com TTG completo.

O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética de cada Instituição. Após serem informadas sobre a natureza do estudo, as gestantes respondiam a um questionário padronizado e eram encaminhadas para a realização de medidas antropométricas e para o TTG. O peso e a altura foram medidos em duplicata, de acordo com um protocolo padronizado, e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela divisão do peso (em kg) pela altura (em metros) ao quadrado. O entrevistador definiu a etnia da gestante de acordo com a sua impressão da cor da pele.

O TTG 2h 75g foi realizado com glicose anidra, preferentemente entre 24 e 28 semanas de IG, de acordo com as recomendações da OMS (1,13). O tempo de jejum recomendado foi de 12 a 14 horas, e foram coletadas amostras de jejum e de 1 e 2 horas, de uma veia antecubital, mantidas a 4^o C até a centrifugação, que ocorreu no máximo 2 horas após a coleta. As glicemias foram medidas no plasma por método enzimático (14) em laboratório credenciado em cada centro. O coeficiente de variação foi menor do que 5%.

As análises estatísticas foram conduzidas pelo SPSS para Windows

(15). A análise dos dados, de natureza descritiva, foi expressa em média (DP), percentis e médias acrescidas de múltiplos do desvio-padrão (DP).

Resultados

O peso médio referido pelas gestantes prévio à gravidez foi de 56.8 kg e o medido na época do arrolamento, 63.3 kg . Outras características da amostra estudada estão descritas na Tabela 1, assim como as das gestantes que não realizaram o TTG completo e não entraram na análise dos dados. Embora as diferenças sejam pequenas entre os 2 grupos, as que completaram o TTG eram mais velhas, altas, obesas, com cor de pele branca e com uma maior percentagem de história familiar de DM em mãe ou pai.

As curvas de distribuição para as glicemias de jejum e de 1 e 2 horas após a sobrecarga estão mostradas nas Figuras 1, 2 e 3, respectivamente. O formato das curvas é aproximadamente simétrico, com um desvio maior para a direita, aproximando-se de uma distribuição normal. Esse achado é reforçado pelo índice de Skewness próximo de 1, especialmente para os valores de jejum e de 2 horas (0.923, 0.717 e 0.964 para o valor de jejum, 1 e 2 horas, respectivamente). Além disso, como descrito nas Figuras 1,2 e 3, consistente com essas observações, as médias são sempre um pouco maiores do que as medianas.

A avaliação da parte superior das curvas através da média acrescida de múltiplos do DP está descrita na Tabela 2. Também está incluída a média acrescida de 1.5 DP, pois esse critério foi recentemente adotado pelo 4th Workshop e pela ADA para as glicemias de jejum e de 1 hora (6,7). Devido à discreta assimetria das curvas, estão descritos na Tabela 3 vários valores de percentis para avaliar a distribuição das glicemias de jejum e de 1 e 2 horas.

A Tabela 4 ilustra as diferenças básicas no impacto de pontos de corte glicêmicos recomendados pelos 2 principais grupos oficiais responsáveis pelos critérios diagnósticos mais usados atualmente. Os pontos de corte propostos recentemente pela ADA para os valores de 1 e de 2 horas são similares em

termos de equivalência de percentis, identificando os 3% da parte superior da distribuição. Entretanto, o ponto de corte recomendado para o jejum é muito mais baixo, definindo os 10% da distribuição. Também chama a atenção o alto valor para a glicemia de jejum (0.3% da parte superior da distribuição) e o baixo valor para a glicemia de 2 horas (7% da parte superior da distribuição) recomendados pela OMS, o primeiro, valor diagnóstico de DM e o segundo, tolerância diminuída à glicose fora da gravidez.

A Tabela 5 mostra a prevalência estimada e os intervalos de confiança de 95% para o DMG baseados no TTG 2h 75g de acordo com a OMS e a ADA. Também estão descritas estimativas da prevalência baseada no critério diagnóstico proposto pelo Grupo Brasileiro de Trabalho em Diabetes e Gestação (GBTDG) para o DMG (16).

Tabela 1. Características (média \pm DP) das gestantes com e sem o TTG completo (n=5564). EBDG, 1991-95

Características	Com TTG (n=5004)	Sem TTG (n=560)
Idade (anos)	27.8 (5.5)	27.1 (5.5)
Altura (cm)	155.7 (6.5)	154.7 (6.4)
Cor de pele (%)		
Branca	44.9	34.6
Mista	41.0	51.9
Preta	13.7	12.7
Outras	0.4	0.7
História familiar de DM (%)*	15	12
IMC (kg/m ²)		
Prévio à gravidez	23.4 (4.1)	22.9 (3.8)
No arrolamento	26.1 (4,1)	25.4 (3.6)

* Pai ou mãe com DM.

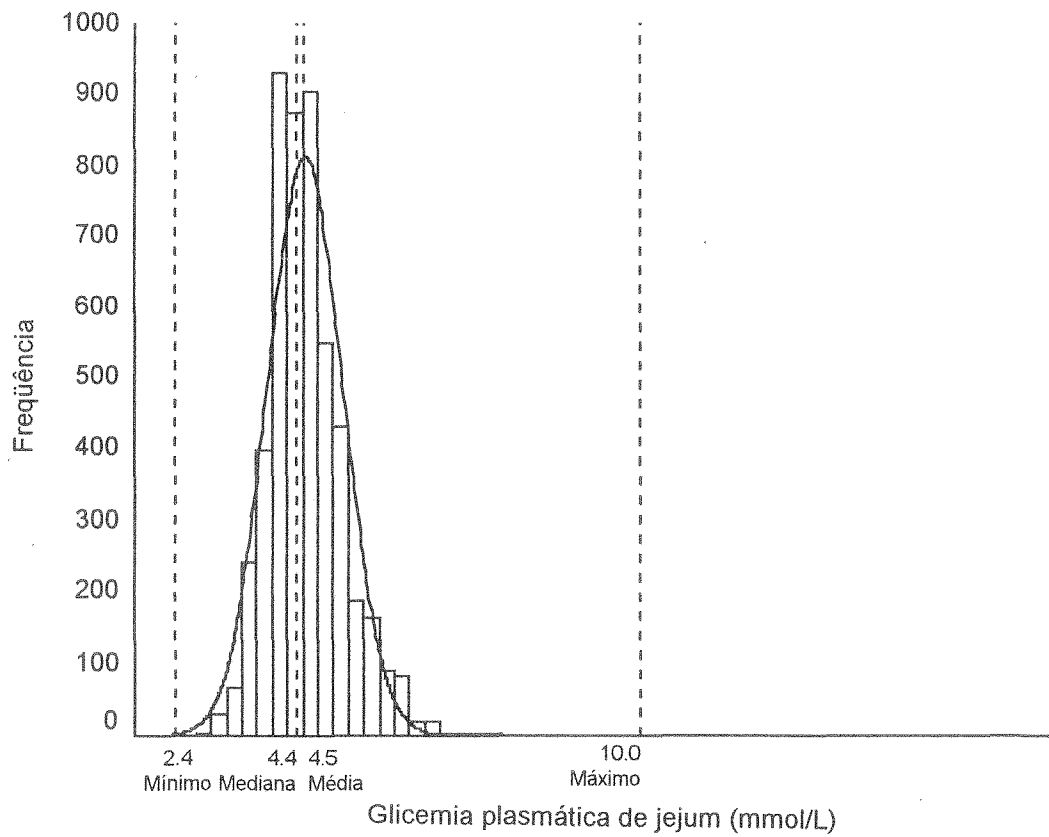


Figura 1 - Distribuição da glicemia de jejum

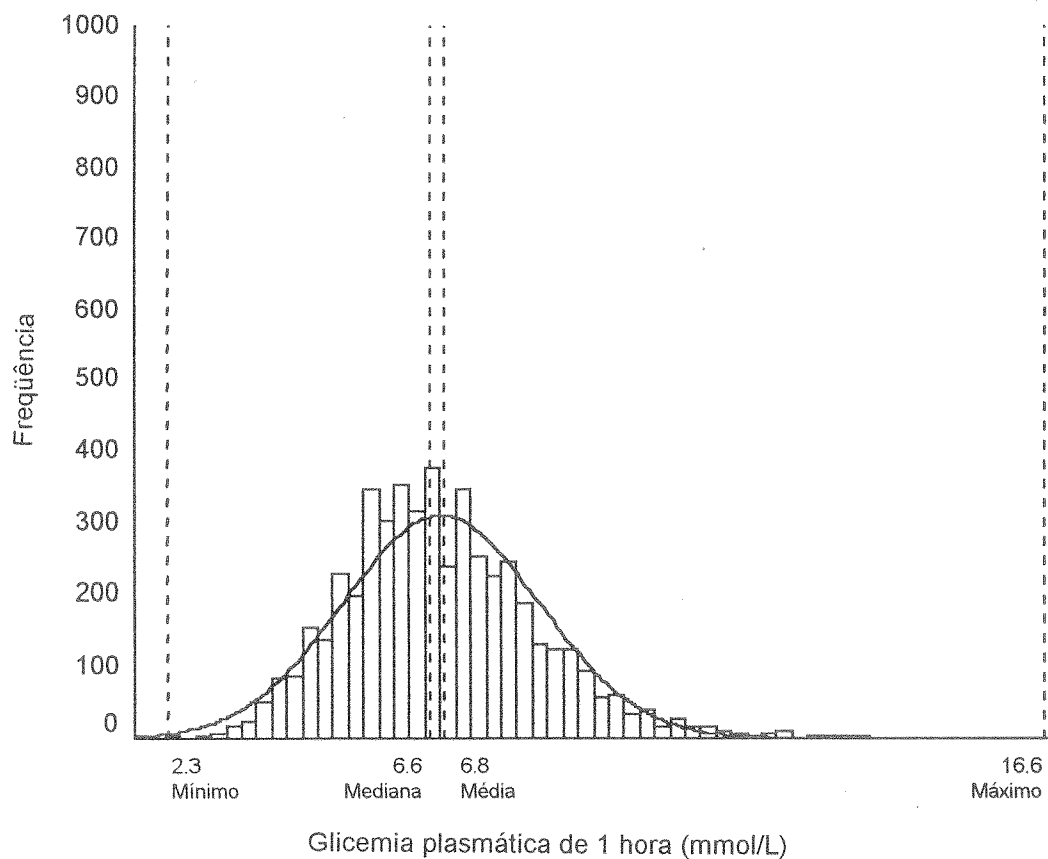


Figura 2 - Distribuição da glicemia de 1 hora pós-75g de glicose

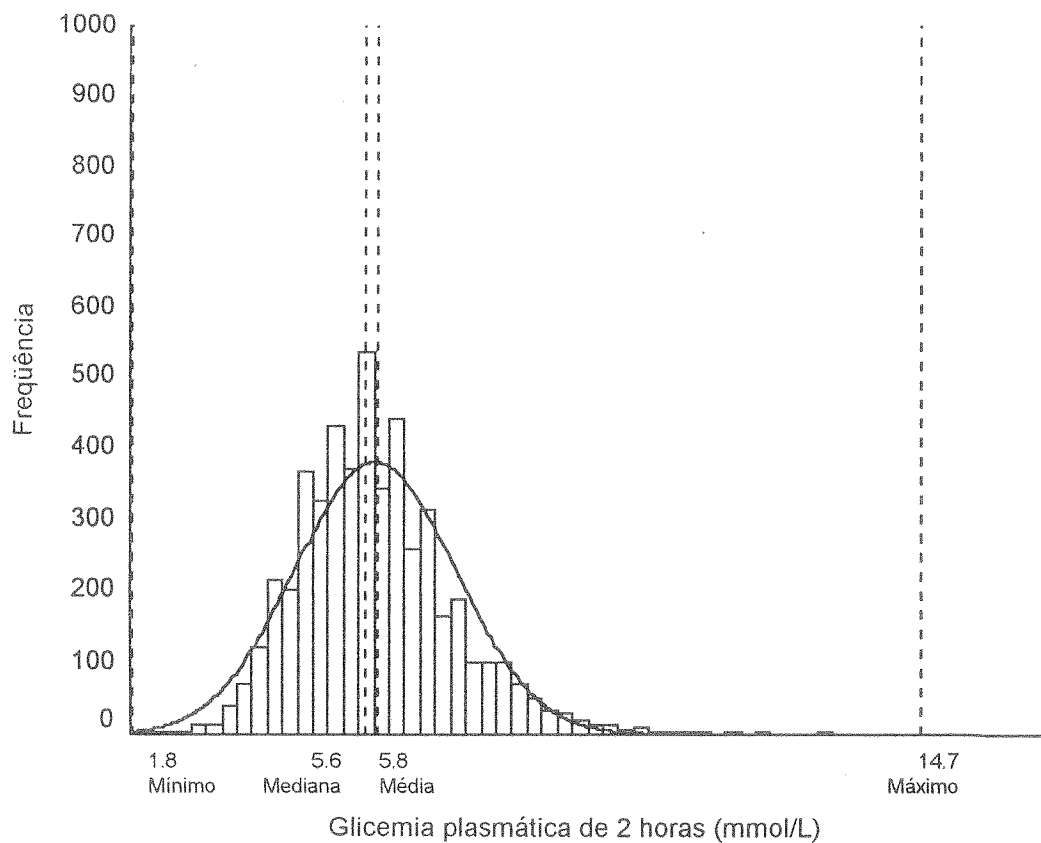


Figura 3 - Distribuição da glicemia de 2 horas pós-75g de glicose

Tabela 2. Limites superiores da distribuição das glicemias no TTG 2h 75g nas gestantes estudadas (n= 5004). EBDG, 1991-95

	Glicemia mmol/l (mg/dl)		
	Jejum	1 Hora	2 Horas
Média	4.5 (81.7)	6.8 (121.7)	5.8 (103.8)
DP	0.6 (11.1)	1.6 (28.8)	1.3 (23.6)
Média + 1 DP	5.2 (92.8)	8.4 (150.5)	7.1 (127.4)
Média + 1.5 DP	5.4 (98.4)	9.2 (164.9)	7.75 (139.2)
Média + 2 DP	5.8 (103.9)	10.0 (179.3)	8.4 (151)
Média + 3 DP	6.4 (115)	11.6 (208.1)	9.8 (174.6)

Tabela 3. Percentil das glicemias plasmáticas de jejum e de 1h e 2 h no TTG 2h 75g (n = 5004). EBDG, 1991- 95

Percentil	Glicemia mmol/l (mg/dl)		
	Jejum	1 Hora	2 Horas
5	3.7 (66)	4.4 (79)	3.9 (71)
10	3.9 (70)	4.8 (87)	4.3 (77)
25	4.1 (74)	5.7 (102)	4.9 (88)
50	4.4 (80)	6.6 (119)	5.6 (101)
75	4.9 (88)	7.7 (139)	6.4 (116)
90	5.3 (96)	8.8 (159)	7.4 (133)
95	5.7 (102)	9.6 (172)	8.1 (145)
97.5	6.1 (108)	10.4 (187)	8.7 (157)
99	6.3 (114)	11.4 (205)	9.7 (175)

Tabela 4. Pontos de corte recomendados no TTG e o correspondente percentil para as glicemias de jejum e de 1 e 2 horas na distribuição estudada

Grupos Oficiais	Amostra TTG		
	Jejum	1 Hora	2 Horas
ADA 2000 (7)			
Pontos de corte mmol/l (mg/dl)	5.3 (95)	10.0 (180)	8.6 (155)
Percentil (%)	89.8	96.8	97.3
WHO 1999 (8)			
Pontos de corte mmol/l (mg/dl)	7.0 (126)		7.8 (140)
Percentil (%)	99.8		93.3

Tabela 5. Pontos de corte recomendados no TTG e as prevalências estimadas encontradas nos dados estudados

Recomendação	Critério Diagnóstico (mg/dl)			Prevalência	IC 95%
	Jejum	1 Hora	2 Horas		
WHO 1999 (8)	7.0 (126)		7.8 (140)	7.6	6.9 - 8.4
ADA 2000 (7)	5.3 (95)	10.0 (180)	8.6 (155)	2.7	2.3 - 3.2
GBTDG 1997 (16)	6.1 (110)		7.8 (140)	8.4	7.6 - 9.2

GBTDG = Grupo Brasileiro de Trabalho em Diabetes e Gravidez.

Discussão

O crescente interesse no uso do TTG 2h 75g para o diagnóstico do DMG se deve principalmente às vantagens práticas sobre o TTG 3h 100g, como menor tempo despendido para a sua realização, menor custo e menos efeitos adversos, como náuseas e vômitos. Entretanto, existem poucos dados relativos à distribuição das glicemias obtidos com esse procedimento diagnóstico em uma amostra não-selecionada de gestantes. Nosso estudo avaliou de maneira detalhada dados sobre a distribuição das glicemias obtidos de um TTG 2h 75g em amostra representativa de gestantes brasileiras adultas, nas quais um protocolo foi aplicado prospectivamente e consecutivamente, independentemente da realização de um rastreamento prévio. A distribuição encontrada é semelhante àquelas descritas para gestantes americanas e australianas (17,18). Valores glicêmicos um pouco menores foram descritos para as australianas, mas, mesmo que as características demográficas e clínicas dessas gestantes não tenham sido descritas, suspeitamos que o estudo incluiu na amostra gestantes adolescentes, que tendem a ter glicemias menores que as gestantes adultas (18). Valores glicêmicos pós-sobrecarga de glicose um pouco maiores que os nossos foram encontrados nas americanas, provavelmente refletindo uma população de maior risco para o diabetes (61% hispânicas, 42% história familiar de diabetes) (17).

Existem vários critérios diagnósticos sendo usados para o TTG 2h 75g (19,20,21), mas os 2 de maior uso internacionalmente são os propostos pela OMS e pela ADA. Embora nossos dados não nos permitam testar a validade de tais critérios, eles claramente indicam que os pontos de corte desses 2 principais critérios em uso não são similares em termos de percentil. Ou seja, enquanto o ponto de corte recomendado pela ADA para o valor de 2h identifica

os 3% da parte superior da curva de distribuição, o valor de jejum identifica 10% (7); o ponto de corte recomendado pela OMS para o valor de 2h identifica os 7% da parte superior da curva de distribuição; o valor de jejum identifica 0.2% (8). Contrastando com isso, classicamente os pontos de corte para o diagnóstico do DMG propostos pela ADA para o TTG 3h 100g derivam do mesmo critério de distribuição.

Algumas considerações em relação aos pontos de corte para a glicemia de jejum propostos pela OMS e pela ADA para o diagnóstico do DMG podem ser feitas. Vários estudos relatam uma diminuição das glicemias de jejum na gravidez - uma diminuição em média de 10mg/dl (22,23,24,25). Com essa premissa, o ponto de corte proposto pela OMS para o diagnóstico do DMG pode ser muito alto, visto ser baseado no valor usado para o diagnóstico do diabetes fora da gravidez (126mg/dl). De fato, nossos dados indicam que esse ponto de corte identifica 0.2% das gestantes testadas. Por outro lado, assumindo uma diminuição de 10mg/dl no valor da glicemia de jejum, o ponto de corte recomendado pela ADA (95mg/dl) pode ser considerado muito baixo. Nossos dados indicam que esse ponto de corte identifica mais ou menos 10% das gestantes testadas.

Estudos que avaliaram os valores glicêmicos pós-prandiais ou pós-sobrecarga de glicose encontraram resultados mais controversos. Alguns observaram valores maiores (26,27,28,29), e outros valores inalterados (30) ou menores (23, 25) na gravidez. Além disso, o critério sugerido pela ADA para o TTG 2h 75g corresponde à média mais 1.5 DP para os valores das glicemias de jejum (95mg/dl) e de 1 hora (180mg/dl) encontrados por Sacks, mas não para a glicemia de 2 horas (155mg/dl), cujo valor correspondente encontrado pelo autor foi de 146mg/dl (17). Esse último valor é similar ao encontrado no nosso

estudo (139mg/dl) para o mesmo ponto de corte da distribuição (média + 1.5 DP).

Enquanto não existirem dados suficientes que validem pontos de corte do TTG para desfechos adversos da gravidez a curto e a longo prazo, um consenso internacional dificilmente será alcançado em relação ao critério diagnóstico para o DMG. Entretanto, para os que desejam usar o TTG 2h 75g, parece haver opções suficientes para escolher um critério diagnóstico ao menos provisório.

Nossos dados (Tabela 5) sugerem que, se aplicado a gestantes adultas, o critério da OMS diagnosticaria o DMG em aproximadamente 8%. A grande maioria (99.8%) seria detectada somente pela glicemia de 2h, prescindindo, portanto, da coleta da amostra de jejum. Aplicando o critério da ADA, a prevalência do DMG seria menor, em torno de 3%, pois esse critério requer 2 valores alterados de 3 coletados.

Algumas limitações do nosso estudo devem ser consideradas. Primeiro, as conclusões se referem a gestantes com 20 ou mais anos de idade. Segundo, os 10% da amostra que não completaram o TTG eram mais jovens, baixas e magras, a maioria de cor de pele mista e com uma menor prevalência de história familiar de diabetes. Como essa percentagem é pequena, acreditamos que se existem vícios, eles não são significativos.

Sumarizando, antes que um consenso seja alcançado em relação ao diagnóstico do DMG, alguns critérios provisórios baseados no TTG 2h 75g estão disponíveis. Propiciamos meios de avaliar criticamente o impacto dos 2 principais critérios em uso, de maneira a ajudar o clínico a escolher a melhor opção, ainda que em caráter provisório. Os pontos de corte dessas 2 opções não são similares entre os valores de jejum e de 2h, em termos de percentil. O critério da OMS identifica o dobro de gestantes com DMG em relação ao da

ADA. Se o critério da OMS é o adotado, a necessidade de coleta da amostra de jejum deve ser reavaliada, visto que identifica somente 0.2% das gestantes com DMG.

Bibliografia

1. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a Who Study Group. Geneva. World Health Org. 1985 (Tecn. Rep. Ser. n. 727).
2. Metzger BE and the Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Third International Workshop -Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1991; 40 (suppl 2): 197-201.
3. Bennewitz HG: Symptomatic diabetes mellitus. Edin Med J 1828; 30: 217-218.
4. Hadden DR. Geographic, ethnic, and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. Diabetes 1985; 34 (suppl 2): 8-12.
5. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57.
6. Metzger BE, Coustan DR, The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop -Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 21 (suppl 2): B161-B167.
7. American Diabetes Association: Clinical Practice recommendations 2000. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2000; 23 (suppl 1): S77-S79.

8. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification. Report of a WHO Consultation. World Health Org 1999.
9. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85.
10. Wilkerson HLC, O'Sullivan JB. A study of glucose tolerance and screening criteria in 752 unselected pregnancies. *Diabetes* 1963; 12: 313-18.
11. Freinkel N and The Planning Committee. Summary and Recommendations of the First International Workshop . *Diabetes Care* 1980; 3 (3): 499-501.
12. Freinkel N and The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Second International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985; 34 (suppl. 2): 123-26.
13. World Health Organization: WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Geneva. World Health Org 1980 (Tecn. Rep. Ser. n. 646).
14. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative glucose acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24-27.
15. Norusis MJ (1986) *SPSS/PC+ Advanced Statistics for the IBM PC/XT/AT*. Chicago: SPSS Inc.; 21(11): 1807-1811.

16. Schmidt MI, Reichelt AJ. Consenso Sobre Diabetes gestacional e Diabetes Pré-Gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43 (1): 14-20.
17. Sacks DA, Greenson JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 607-14.
18. Martin FIR, Ratnaik S, Wootton A, Condos P, Suter PEN. The 75 g oral glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995; 27: 147-151.
19. Hamada T, Tetsuo M, Yoshimatsu K, Amagase N, Ooshima T, Kubo N. Studies on diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus by 75g glucose tolerance test. *Asia-oceania J Obstet Gynaecol* 1987; 13: 187-93.
20. Lind T, Phillips PR. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. The Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes* 1991; 40 (suppl 2): 8-13.
21. Martin FIR, for the Ad Hoc Working Party. The diagnosis of gestational diabetes. *Med J Aust* 1991; 155 -112.
22. Metzger BE, Ravnikar V, Vilesis R, Freinkel N. Accelerated starvation and the skipped breakfast in late normal pregnancy. *Lancet* 1982; 1: 588 - 92.

23. Okonofua FE, Amole FA, Ayangade SO, Nimalaraj T. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnant and non - pregnant Nigerian Women. *Int J Gynecol Obstet* 1988; 27: 85-89.
24. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008 -14.
25. Swain ABM, Kitange HM, Mclarty DG, Kilima PM, Masuki G, Mtinangi, BL, Alberti KGMM. No deterioration of Oral Glucose Tolerance test During Pregnancy in Rural Tanzania. *Diabetic Medicine* 1991; 8:254-57.
26. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy - XVII. diurnal profiles of plasma glucose, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140 (7): 730-36.
27. Benjamin F.; Wilson S.J.; Deutsch S.; Seltzer V.; Droesch K. Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the oral glucose tolerance test and on the 50g oral glucose load screening test for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 68(3): 362-365, 1986.
28. Famuyiwa OO, Amadin RA, Adelusi BO: Oral glucose tolerance test in healthy pregnant nigerian women. *Diabetes Care* 1988; 11 (5): 412-15.

29. Hatem M, Anthony F, Hogston P, Rowe DJF, Dennis KJ. Reference values for 75g oral glucose tolerance test in pregnancy. *British Medical Journal* 1988; 296: 676 - 78.
30. Lind T, Billewicz WZ, Brown G. A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1973; 80(12): 1033-39.

ARTIGO 2

**Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus –
Do the New WHO Criteria Make a Difference?**

MI Schmidt¹
MC Matos¹
AJ Reichelt²
A Costa Forti³
L de Lima⁴
BB Duncan¹

For the Brazilian Gestational Diabetes Study Group

1. Department of Social Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS Brazil
2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS Brazil
3. Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Estado do Ceará, Fortaleza, Ceará Brazil
4. Coordination of Chronic and Degenerative Diseases, Brazilian Ministry of Health, Brasília, DF Brazil

Running Title: Prevalence of Gestational Diabetes

Address for Correspondence: Maria Inês Schmidt, Av. Luiz Manoel Gonzaga, 630, Casa 8, Porto Alegre, RS 90470-280 Brazil Phone/FAX: 55 51 328-7215; E-mail: bbduncan@orion.ufrgs.br

Acknowledgement of Support: This study was supported in part by the Brazilian Ministry of Health, the Pan-American Health Organization, FAPERGS (Foundation for the Support of Research of the State of Rio Grande do Sul), CNPq (the Brazilian National Council for Technologic and Scientific Development), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Bristol-Myers Squibb Foundation, Becton Dickinson, Bayer do Brasil and Biobrás.

Abstract

Aims: To describe the prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) according to the 1998 WHO provisional recommendations and compare it to that found with previous 1985 WHO criteria.

Methods: We enrolled 5564 consecutive women 20 years or older without diagnosis of diabetes mellitus outside of pregnancy in general pre-natal care clinics of the National Health Service in 6 state capitals of Brazil, between their 21th and 28th gestational weeks.

Results: Of the 5004 women who completed a 75g OGTT, 379 (7.6%, 95%CI 6.9% to 8.4%) presented GDM by the 1998 criteria (fasting glucose ≥ 7.0 mmol/l or 2h glucose ≥ 7.8 mmol/l). Of these 379 cases, only 21 (5.5%) had hyperglycaemia in the range outside of pregnancy considered diabetes mellitus (fasting glucose ≥ 7.0 mmol/l or 2h glucose ≥ 11.1 mmol/l); the remaining 358 (94.5%) had hyperglycaemia in the impaired glucose tolerance range (fasting glucose < 7.0 and 2h glucose ≥ 7.8 mmol/l and < 11.1 mmol/l). Using the 1985 criteria (fasting or 2h glucose ≥ 7.8 mmol/l), we found 378 cases of GDM, 15 in the diabetes range and 363 in the impaired glucose tolerance range.

Conclusions: Prevalence of GDM is minimally altered by the new WHO definition. Although GDM is a common condition, the vast majority of the cases have hyperglycaemia in the range considered impaired glucose tolerance in the non-pregnant state.

Key Words: Gestational diabetes mellitus Prevalence
Risk factors

List of Abbreviations:

WHO: World Health Organization; GDM: Gestational diabetes mellitus;
IGT: Impaired glucose tolerance; DM: Diabetes mellitus; OGTT: Oral
glucose tolerance test; BMI: Body mass index

Introduction

Current definitions of gestational diabetes mellitus vary considerably (1), some encompassing a wide range of glucose intolerance. WHO panels have recommended the use of the same diagnostic procedures (75g OGTT) and criteria in pregnant and non-pregnant states (2-5). The 1998 Provisional WHO Recommendations define GDM as the joint category of diabetes (fasting glucose ≥ 7.0 mmol/l or 2h glucose ≥ 11.1 mmol/l) and impaired glucose tolerance (2h glucose ≥ 7.8 mmol/l and not diabetes) (5). The basic change compared to previous recommendations is the lowering of the fasting glucose cutpoint from 7.8 mmol/l to 7.0 mmol/l.

Little is known concerning the prevalence of GDM according to the WHO new criteria and the implications of these recently proposed changes. The purpose of this report is thus first, to describe the prevalence of gestational diabetes mellitus, as defined by the 1998 WHO Provisional Recommendations in 5004 unselected pregnant Brazilian women; and second, to compare these frequencies with those obtained with the previous recommendation.

Methods

The Brazilian Gestational Diabetes Study is a cohort study conducted in general pre-natal care clinics of the National Health Service in 6 Brazilian state capitals: Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza and Manaus. Ethical review committees approved the study protocol at local centres.

We enrolled women 20 years or older between their 21st and 28th gestational weeks if reporting a negative history of diabetes mellitus outside of pregnancy. Of the initial 5564 consecutive women enrolled from May, 1991 through August, 1995, 5004 (91%) concluded the scheduled OGTT, as well as responded to a structured questionnaire and underwent anthropometric measurements. They constitute the study sample for these analyses.

The OGTT used a 75g anhydrous glucose load and followed standard WHO procedures (3). Samples were obtained in fluoride tubes after a 12 to 14 hour fast, from an antecubital vein, and were kept at 4° C until centrifugation, up to two hours later. Measurements using glucose oxidase methods (6) were performed shortly thereafter, coefficient of variation being less than 5%.

Gestational diabetes mellitus was ascertained on the basis of this one OGTT, a case being defined by a fasting plasma glycaemia of at least 7 mmol/l or a 2h post 75g glycaemia of at least 7.8 mmol/l, as recommended by the Provisional WHO Report (5). To further categorize ranges of hyperglycaemia in GDM cases, we used the 2h post load glucose cut points used outside of pregnancy of 7.8 and 11.1 mmol/l to characterize impaired glucose tolerance and diabetes, respectively. To permit comparison with the previous WHO recommendation, gestational diabetes mellitus was also defined using a fasting glucose cut point of 7.8 mmol/l (3). Body mass index (kg/m^2) was calculated using reported pre-pregnancy weight and then grouped into nutritional categories according to current WHO recommendations (7).

Data analysis is descriptive in nature and was performed using Epi Info (8).

Results

Mean age was 27.8 +/- 5.5 years (mean +/- SD) and mean pre-pregnancy body mass index, 23.4 +/- 4.1 kg/m². Table 1 presents additional clinical characteristics of the women studied and compares them with those of women who did not complete the study protocol. Although differences were small in absolute terms, those in the final sample, compared to non-respondents, were more frequently obese, of lower parity, older, white, with a complete high school education and having a parental history of diabetes.

Table 2 shows the age-specific prevalences and their 95% confidence intervals for gestational diabetes mellitus. Frequencies are also shown for the two ranges of hyperglycaemia outside of pregnancy – diabetes and impaired glucose tolerance. As expected, all frequencies increased with increasing age. Within the range traditionally considered diabetes mellitus, cases were remarkably rare in all age groups, ranging for 0.1% in the 20-24 year old group to 1.2% in those of age 35 or greater. Frequency of gestational impaired glucose tolerance was much higher, ranging from 4.4% to 12.7% over the same age categories.

In the total sample, only 21 cases of GDM (0.4%, 95% CI 0.3 to 0.7%) were in the range of diabetes mellitus, whereas 358 (7.2%, 95% CI 6.5 to 7.9%) were in the range of impaired glucose tolerance, an overall prevalence of GDM of 7.6% (95% CI 6.8 to 8.4).

Table 3 presents similar information by WHO categories of nutritional status based on reported pre-pregnancy weight. As expected, all prevalences were higher in those with greater adiposity. Among the 276 lean women, we found only 7 cases (2.5%) of GDM, all within the IGT range.

We next compared the prevalences of gestational diabetes as defined by the lower fasting glucose cut point proposed by the WHO Panel in 1998, with those obtained with previous WHO recommended criteria. As shown in Table 4, lowering the fasting glucose to 7.0 mmol/l added only one case of gestational diabetes, maintaining the total prevalence at 7.6%. As seen in Table 5, the number of cases of diabetes range hyperglycaemia increased from 15 to 21, while the number of cases of impaired glucose tolerance range hyperglycaemia decreased from 363 to 358.

Discussion

The prevalence of gestational diabetes here reported (7.6%, 95% CI 6.8% – 8.3%) is similar to that observed in two other large recent pregnancy cohorts (5.4% and 8.0%) (9, 10). The low prevalence of gestational cases that would currently be classified as diabetes outside of pregnancy (0.4%) is also similar to those found in these two studies (0.2% in both), highlighting the fact that the spectrum of hyperglycaemia of GDM today is composed almost entirely of values characterised as impaired glucose tolerance outside of pregnancy.

Comparing these rates of diabetes range hyperglycaemia (0.2 – 0.4%) with the median prevalences of diabetes (1.1%) found in non pregnant women in 29 studies of different areas of the world of similar age (20-39 years) (11), one notes that diabetes outside of pregnancy is approximately 3-5 times more frequent. This higher frequency was also observed in similarly aged non-pregnant women in selected Brazilian state capitals (12).

The remarkably lower prevalence of gestational diabetes in the diabetes range, when compared to that of diabetes mellitus outside of pregnancy, is contrary to what would be expected as a consequence of pregnancy induced glucose intolerance. It is probably mainly due to the exclusion in the concept of gestational diabetes mellitus of women with a diagnosis of diabetes already established outside of pregnancy. This suggests that many, if not most cases of diabetes in the population of similar age have already been previously detected, thus no longer receiving in pregnancy the label of gestational diabetes mellitus. Published data from the Brazilian survey (12), conducted a few years earlier, support this contention, as 53 of 78 cases (68%) of diabetes identified among non-pregnant women aged 30 - 39 years had already been previously diagnosed.

In contrast, the diagnosis of impaired glucose tolerance outside of pregnancy was not an exclusion criteria in our study. Thus, previous detection should not influence the prevalence of gestational diabetes in the impaired

glucose tolerance range. In fact, if anything, the prevalence we observed in this range was slightly higher compared with those of studies in similarly aged non-pregnant women (median prevalence 6.2% in non-pregnant women versus 7.2% in our pregnancy study) (11). This is consistent with demonstrated mechanisms by which pregnancy can induce glucose intolerance (13).

Our findings that GDM prevalence was minimally altered by applying the fasting cut point of 7.0 rather than 7.8mmol/l should not be surprising. Although the overlap of those diagnosed as having diabetes by fasting and 2h values is less than 50% outside of pregnancy (14), the 2h diagnostic cut point in pregnancy is not 11.1 but 7.8mmol/l, thus requiring additionally diagnosed cases of GDM to have fasting values of ≥ 7.0 mmol/l but completely normal 2h values (<7.8 mmol/l). Only one such case was found (fasting 7.3 and 2h 7.6 mmol/l). Additionally, fasting glycaemia is considered to be lower in pregnancy than in the non-pregnant state (5) which could also contribute to the low additional yield.

Some potential limitations to our study should be mentioned. That respondents were more obese, older, and more likely to have a parental history of diabetes could have resulted in a higher prevalence of gestational diabetes. However, as the percentage of non-respondents was small (10%), and the absolute differences in characteristics between the final sample and non-respondents were also small, we believe the size of the resulting error is minimal.

Our data, consistent with findings of other studies in the literature (9, 10), suggest that screening with the 75g OGTT in unselected pregnant women 20 years or older will detect approximately 76 cases per 1000 screened: only 4 cases will have diabetes range hyperglycaemia; the other 72 cases, impaired glucose tolerance range hyperglycaemia. Diabetes range hyperglycaemia was not found in the lean group and was very rare (0.1%) in the 20-24 year old

group, demonstrating the extremely small yield of severe cases to be expected with the screening of women in these groups.

We conclude that gestational diabetes mellitus is a common condition, and that its prevalence is minimally altered by the new provisional World Health Organization criteria. Impaired glucose tolerance range hyperglycaemia constitutes the overwhelming majority of cases of gestational diabetes mellitus.

Acknowledgements

The Brazilian Gestational Diabetes Study Group was composed of the following individuals: Brazilian Ministry of Health: Laurenice P. Lima; Central Project Coordination: Maria Inês Schmidt, Leandro Branchtein, Maria Cristina Gomes Matos, Sotero Mengue, Bruce B. Duncan; Quality Control Committee: Lúcia Iochida, Laércio J. Franco, Ewaldo Russo; Porto Alegre Center: Angela J. Reichelt; Salvador Center: Judith Maria Dias Pousada, Maria Margarida dos Santos Britto, Denise Barata; São Paulo Center: Tsuyoshi Yamashita, Cláudia Nogueira; Rio de Janeiro Center: Ethel R. Stambovsky Spichler, Cláudia Martins; Manaus Center: Margareth Mauro Teixeira, Maria Cristina Tavares da Costa; Fortaleza Center: Adriana Costa e Forti, Eni Fleck de Paula Pessoa. We would also like to acknowledge the participation of Romero Bezerra Barbosa, Enrique Rivero Ortiz, Ingeborg Laun; Maureen Harris, Peter Bennett, KGMM Alberti, Michael Stern, Timothy Lind, and Hilary King in the development of the study protocol.

Table 1. Clinical characteristics of 5004 adult pregnant women completing a 75-g OGTT and 560 non-respondents in the Brazilian Gestational Diabetes Study, 1991-1994

Characteristic	Non-Respondents		Completing 75-g OGTT	
	N	%	N	%
Obesity (BMI prior to pregnancy)				
Lean (BMI < 18.5 kg/m ²)	33	6.3	276	5.8
Normal (BMI 18.5 – 24.9 kg/m ²)	375	71.4	3163	66.1
Overweight (BMI 25 – 29.5 kg/m ²)	31	16.4	1032	21.5
Obese (BMI ≥ 30 kg/m ²)	86	5.9	318	6.6
Parity				
0	120	23.8	1368	30.7
1	158	31.3	1490	33.4
2	102	20.2	852	19.1
≥3	125	24.7	752	16.8
Age				
20-24	211	37.7	1655	33.1
25-29	184	32.9	1585	31.7
30-34	108	19.3	1118	22.3
≥35	57	10.2	646	12.9
Skin color				
White	193	34.6	2249	45.0
Black	72	12.9	683	13.7
Mixed	289	51.8	2050	41.0
Other	4	0.7	21	0.4
Completing high school	144	25.8	1735	34.8
Positive parental history of diabetes	63	12.0	702	14.9

Table 2. Prevalence, by age, of gestational diabetes mellitus (GDM) and its two ranges of hyperglycaemia – impaired glucose tolerance (IGT-range) and diabetes mellitus (DM-range).

Age	N	Gestational Diabetes			DM-range		IGT-range	
		n	%	(95% CI)*	n	%	n	%
20-24	1655	74	4.5	3.5 – 5.6	1	0.1	73	4.4
25-29	1585	113	7.1	5.9 – 8.5	5	0.3	108	6.8
30-34	1118	102	9.1	7.5 – 11.0	7	0.6	95	8.5
35+	646	90	13.9	11.4 – 16.9	8	1.2	82	12.7
Total	5004	379	7.6	6.9 – 8.4	21	0.4	358	7.2

*95% CI = 95% Confidence Interval

1998 criteria: GDM: fasting ≥ 7.0 mmol/l or 2h ≥ 7.8 mmol/l;

DM-range: fasting ≥ 7.0 mmol/l or 2h glucose ≥ 11.1 mmol/l;

IGT-range: fasting < 7.0 mmol/l and 2h glucose ≥ 7.8 mmol/l, and not DM-range.

Table 3. Prevalence, by WHO recommended categories of pre-pregnancy body mass index (BMI)[†], of gestational diabetes mellitus (GDM), as defined by the 1998 Provisional WHO Report, and hyperglycaemia in the impaired glucose tolerance (IGT-range) and diabetes mellitus (DM-range) ranges. Brazilian Gestational Diabetes Study, 1991 - 1994.

BMI	N	Gestational Diabetes			DM-Range		IGT-Range	
		n	%	(95% CI)*	n	%	n	%
Lean	276	7	2.5	1.0 – 5.2	0	0	7	2.5
Normal	3163	190	6.0	5.2 – 6.9	9	0.3	181	5.7
Overweight	1032	120	11.6	9.8 – 13.8	7	0.7	113	10.9
Obese	318	44	13.8	10.3 – 18.2	2	0.6	42	13.2
Total ^{††}	4789	361	7.5	6.8 – 8.3	18	0.4	343	7.2

*95% CI = 95% Confidence Interval.

[†] Lean BMI < 18.5 kg/m²; normal 18.5 kg/m² ≤ BMI < 25 kg/m²; overweight 25 kg/m² ≤ BMI < 30 kg/m², obese 30 kg/m² ≤ BMI.

1998 criteria: GDM: fasting ≥ 7.0 mmol/l or 2h ≥ 7.8 mmol/l;

DM-range: fasting ≥ 7.0 mmol/l or 2h glucose ≥ 11.1 mmol/l;

IGT-range: fasting < 7.0 mmol/l and 2h glucose ≥ 7.8 mmol/l, and not DM-range.

^{††}Total sample size is slightly smaller due to missing information on pre-pregnancy weight.

Table 4: Comparison of the prevalences of gestational diabetes mellitus (GDM), according to the 1985 and 1998 WHO criteria. Brazilian Gestational Diabetes Study, 1991-1994.

1985	1998 Criteria		
	GDM	Normal	Total
Criteria	N	N	N
GDM	378	0	378
Normal	1	4625	4626
Total	379	4625	5004

1985 criteria: GDM: fasting or 2h \geq 7.8 mmol/l

1998 criteria: GDM: fasting \geq 7.0 mmol/l or 2h \geq 7.8 mmol/l

Table 5: Comparison of the prevalences of gestational diabetes mellitus (GDM) in the ranges of diabetes (DM) and impaired glucose tolerance (IGT), according to the 1985 and 1998 WHO criteria. Brazilian Gestational Diabetes Study, 1991-1994.

	1998 Criteria			
	GDM		Normal	Total
	DM	IGT		
	Range	Range		
1985 Criteria	N	N	N	N
GDM: DM Range	15	0	0	15
GDM: IGT Range	5	358	0	363
Normal	1	0	4625	4626
Total	21	358	4625	5004

1985 glucose cut point criteria:

DM-range: fasting ≥ 7.8 or 2h ≥ 11.1 mmol/l

IGT range: fasting < 7.8 and 2h ≥ 7.8 mmol/l, and not DM range.

1998 glucose cut point criteria:

DM-range: fasting ≥ 7.0 or 2h ≥ 11.1 mmol/l

IGT-range: fasting < 7.0 and 2h ≥ 7.8 mmol/l, and not DM-range.

References

1. Coustan DR. Diagnosis of gestational diabetes. Are new criteria needed? *Diabetes Rev* 1995; 3: 614-620.
2. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. *Second Report of the WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus*. World Health Organization, Geneva 1980, 1-80.
3. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*. World Health Organization, Geneva 1985, 13-14.
4. World Health Organization Study Group on Diabetes Mellitus. *Prevention of Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*. World Health Organization, Geneva 1994, 1-98.
5. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-553.
6. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative glucose acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24-27.
7. WHO Consultation on Obesity. *Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic*. World Health Organization, Geneva 1999, in press.
8. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH et al. *Epi-Info Version 6: a Word Processing, Database and Statistics Program for Epidemiology on Microcomputers*. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta 1994, 1-604.

9. Lind T, Phillips PR, The Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT: A prospective multicenter study. *Diabetes* 1991; 40: 8-13.
10. Martin FIR, Ratnaike S, Wootton A, Condos P, Suter PEN. The 75 g oral glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27: 147-151.
11. World Health Organization ad hoc Diabetes Reporting Group. Diabetes and impaired glucose tolerance in women aged 20-39 years. *World Health Stat Q* 1992; 45: 321-327.
12. Malerbi DA, Franco LJ, The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 1992; 15: 1509-1516.
13. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: E60-E67.
14. Borch-Johnsen K, for the DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? *BMJ* 1998; 317: 371-375.

Abreviaturas

ADA: American Diabetes Association.

BMI: Body mass index.

BWGDP = Brazilian Working Group for Diabetes and Pregnancy.

DM: Diabetes mellitus.

DMG: Diabetes mellitus gestacional.

DP: Desvio padrão.

EASD: European Association for the Study of Diabetes.

EBDG: Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional.

GBTDG: Grupo Brasileiro de Trabalho em Diabetes e Gestação.

IMC: Índice de massa corporal.

NDDG: National Diabetes Data Group.

OMS: Organização Mundial da Saúde.

SUS: Sistema Único de Saúde.

TTG: Teste de tolerância à glicose.

WHO: World Health Organization.