



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
INTERVENÇÕES NO ESTILO DE VIDA PARA PREVENÇÃO DE
DIABETES EM MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL PRÉVIO:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

PÂMELLA GOVEIA

Orientador: Prof. Dr. MARIA INÊS SCHMIDT

Porto Alegre, JANEIRO de 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
INTERVENÇÕES NO ESTILO DE VIDA PARA PREVENÇÃO DE DIABETES EM
MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL PRÉVIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
COM METANÁLISE

PÂMELLA GOVEIA

Orientador: Prof.Dr. Maria Inês Schmidt

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Goveia, Pâmella

Intervenções no estilo de vida para prevenção de diabetes em mulheres com diabetes gestacional prévio: uma revisão sistemática com metanálise / Pâmella Goveia. -- 2019.

74 f.

Orientadora: Maria Inês Schmidt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Diabetes Mellitus. 2. Estilo de Vida. 3. Diabetes Gestacional. 4. Prevenção Primária. 5. Mulheres. I. Schmidt, Maria Inês, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Maicon Falavigna, Hospital Moinhos de Vento.

Prof. Dr. Patrícia Kalarmann Ziegelmann, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Tatiane da Silva Dal-Pizzol, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as mães batalhadoras. Muita saúde a todas elas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela alegria de viver e pelo amor, que é a força propulsora de tudo.

Agradeço à minha orientadora Maria Inês Schmidt, pela oportunidade concedida e pela generosidade em compartilhar e construir conhecimento. Guardo vários conselhos seus como verdadeiros tesouros.

Agradeço aos meus queridos familiares e amigos pelo carinho e apoio. Por me inspirarem a sonhar mais alto.

Agradeço a equipe do Estudo LINDA por tudo o que ele representa: amizade, companheirismo, desafios e paciência. Formamos uma bela família.

Agradeço aos professores e colegas com quem tive o privilégio de conviver durante o mestrado, cada um deixou uma marca que levarei pra sempre.

SUMÁRIO

Abreviaturas e siglas	9
Resumo	10
Abstract	12
1. APRESENTAÇÃO	14
2. INTRODUÇÃO	15
3. REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1. DIABETES: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA	17
3.2. DIAGNÓSTICO DE DIABETES E ESTÁGIOS INTERMEDIÁRIOS DE HIPERGLICEMIA	18
3.3. CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES	18
Diabetes tipo 1	18
Diabetes tipo 2	19
Diabetes gestacional	20
Diabetes devido a causas específicas	20
3.4. PREVENÇÃO DE DIABETES	20
Modificação no estilo de vida	21
Intervenção farmacológica	25
Cirurgia bariátrica	27
3.5. DIABETES GESTACIONAL E PREVENÇÃO DE DIABETES	27
Diabetes gestacional: conceito, diagnóstico e complicações	27
Prevenção de diabetes gestacional	29
Prevenção de diabetes em mulheres que tiveram diabetes gestacional	31

4.	OBJETIVOS	35
4.1.	JUSTIFICATIVA	35
4.2.	OBJETIVOS	35
	Objetivo Geral	35
	Objetivos Específicos	36
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
6.	ARTIGO	48
7.	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
8.	ANEXOS	
	a. Registro no PROSPERO (<i>International prospective register of systematic reviews</i>)	71

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA - Associação americana de diabetes

DM2 - Diabetes *mellitus* tipo 2

DMG - Diabetes *mellitus* gestacional

DPP - *Diabetes Prevention Program*

DPS - *Diabetes Prevention Study*

ECR - Ensaio clínico randomizado

HbA1c - Hemoglobina glicada

HR - *Hazard ratio*

IMC - Índice de massa corporal

OMS - Organização mundial de saúde

OR - *Odds ratio*

RR - Risco relativo

TTG - Teste oral de tolerância à glicose

YLD - *Years lived with disability*

RESUMO

Introdução: O diabetes tipo 2 está aumentando entre os jovens, e intervir em mulheres que tiveram diabetes gestacional (DMG) é uma oportunidade ímpar de prevenção. O objetivo desta dissertação foi sumarizar os benefícios de intervenções no estilo de vida para mulheres com DMG prévio a partir de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Métodos: Foram procurados ECRs envolvendo mulheres com DMG prévio que compararam intervenções, após o parto, no estilo de vida - dieta, atividade física ou amamentação - com tratamento convencional até maio de 2018.

Resultados: Dos 1.895 resumos identificados, foram selecionados 15 estudos que investigaram a incidência de diabetes ou alterações na glicemia. A maior parte das intervenções focaram-se em mudanças alimentares e de atividade física, apenas um estudo incluiu também incentivo à amamentação. Meta-análise de 8 estudos que investigaram a incidência de diabetes revelou que as intervenções no estilo de vida associaram-se a uma redução de 25% (RR = 0,75; IC 95%: 0,55-1,03), com significância estatística limítrofe e pequena heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 10\%$). Os ensaios que recrutaram as participantes logo após o parto (< 6 meses pós-parto) mostraram maior redução de risco (RR = 0,61; IC 95%: 0,40-0,94; p para comparação entre subgrupos = 0,33). No geral, nenhum benefício foi encontrado em medidas de glicemia. Observou-se pequenas diferenças na redução do peso (MD = -1,07 kg, -1,43 -0,72 kg); do IMC (MD = -0,94 kg / m²; -1,79 -0,09 kg / m²); e da circunferência da cintura (MD = -0,98 cm; -1,75 -0,21 cm). Essas diferenças foram maiores nos subgrupos com maior tempo de seguimento, embora comparações dos subgrupos tenham sido estatisticamente significativas apenas para o IMC.

Conclusões: Os resultados fornecem evidências de benefícios das intervenções no estilo de vida no pós-parto para mulheres com DMG prévio. Embora menores do que os dos principais estudos

baseados em participantes com mais idade que recebem intervenções intensivas, os benefícios parecem clinicamente relevantes para esse subgrupo de mulheres jovens. Mais estudos são necessários para melhorar a qualidade das evidências e para adaptar ainda mais as intervenções a esse cenário específico.

Palavras-chave: diabetes, gestacional, diabetes mellitus, estilo de vida, prevenção primária, mulheres.

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes is increasing among the young, and gestational diabetes (GDM) offers a unique opportunity for diabetes prevention. We aimed to systematically review postpartum randomized trials to summarize the benefits of lifestyle interventions for women with previous GDM.

Methods: We searched for RCTs involving women with previous GDM that compared lifestyle interventions - diet, physical activity or breastfeeding - at postpartum with usual care up to May 2018.

Results: Of 1,895 abstracts identified, we selected 15 studies investigating incidence of diabetes or changes in glycemia. Most interventions focused on changes in diet and physical activity, only one on incentive to breastfeeding. Meta-analysis of 8 studies investigating incidence of diabetes revealed a homogeneous ($I^2 = 10\%$) reduction of 25% ($RR = 0.75$; 95% CI: 0.55-1.03) with borderline statistical significance. Trials offering intervention soon after delivery (<6 months postpartum) show greater reductions ($RR = 0.61$; 95% CI: 0.40-0.94; p for subgroup comparison = 0.11). Overall, no benefit was found on measures of glycemia. Although moderate reductions in weight ($MD = -1.07$ kg, -1.43-0.72 kg); BMI ($MD = -0.94$ kg / m²; -1.79-0.09 kg / m²); and waist circumference ($MD = -0.98$ cm; -1.75 -0.21 cm) were observed, effects were larger with longer follow-up although only statistically significant, with regard to BMI.

Conclusions: Results of the present evidence of benefits of lifestyle interventions at postpartum for women with previous GDM. Benefits, although smaller than those of major trials based on older subjects receiving intensive interventions, appear clinically relevant for this young subset of woman. Further studies are needed to improve the quality of the evidence and to further tailor interventions to this specific setting.

Keywords: diabetes, gestational, diabetes mellitus, life style, primary prevention, women.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Intervenções no estilo de vida para prevenção de diabetes em mulheres com diabetes gestacional prévio: uma revisão sistemática com metanálise”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 09 de janeiro de 2019. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos.
2. Artigo.
3. Conclusões e Considerações Finais.

2. INTRODUÇÃO

A Federação Internacional de Diabetes estima que pelo menos 425 milhões de pessoas no mundo tenham diabetes, sendo que os gastos em saúde envolvidos chegam a cerca de 727 bilhões de dólares por ano (International Diabetes Federation, 2017). O diabetes está entre as 30 principais causas de anos vividos com incapacidade (*Years Lived With Disability – YLDs*). (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017). Essa crescente carga desafia indivíduos, famílias e sistemas de saúde globalmente.

Atualmente, o diabetes pode ser classificado em diabetes gestacional, diabetes devido a causas específicas, diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 (American Diabetes Association, 2017). Em comparação com quem não têm diabetes, pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) têm um aumento de 15% no risco de mortalidade por todas as causas, risco que é duas vezes maior entre jovens (Tancredi et al., 2015).

Ensaio clínicos randomizados demonstram que o diabetes pode ser prevenido ou retardado com mudanças no estilo de vida, intervenções farmacológicas ou cirurgia bariátrica em pessoas com alto risco. Dois estudos clássicos, o *Diabetes Prevention Program* (DPP) e o *Diabetes Prevention Study* (DPS), mostraram uma redução de 58% na incidência de DM2 em indivíduos com tolerância à glicose alterada, após 2,8 anos (DPP) e 4 anos (DPS) de acompanhamento (Tuomilehto et al., 2001; Knowler et al., 2002). Esse efeito persistiu após 10 anos de seguimento (DPP) (Knowler et al., 2009). Intervenções farmacológicas não têm mostrado efeitos sustentados e alguns medicamentos estão relacionados a efeitos adversos relevantes (Stevens et al., 2015; Haw et al., 2017). A cirurgia bariátrica pode prevenir diabetes (Merlotti et al., 2014), porém é indicada pelo Ministério da Saúde

somente quando métodos menos invasivos falham e necessita de uma cuidadosa seleção prévia dos indivíduos (Brasil, 2014).

Outros contextos para intervenções preventivas têm sido considerados, por exemplo a partir do diagnóstico do diabetes gestacional. A gravidez pode ser entendida como um "teste de estresse", que fornece uma indicação de quem é mais suscetível de desenvolver diabetes após a gravidez. O comprometimento da homeostase da glicemia pode anteceder a gestação e, quando combinados com o esperado aumento da resistência à insulina durante a gravidez, podem levar à hiperglicemia e diabetes *mellitus* gestacional (DMG) (Dasgupta, Terkildsen Maindal, Kragelund Nielsen, and O'Reilly, 2018). O rastreamento rotineiro na gravidez e a repetição do exame no período pós-parto fornecem uma oportunidade única e sistemática de prevenção precoce de DM2 (Bentley-Lewis, Levkoff, Stuebe, and Seely, 2008).

Intervenções pós-parto especificamente para mulheres com DMG prévio, que abordam modificações no estilo de vida foram revisadas recentemente , sugerindo benefício na prevenção de diabetes e na redução de seus fatores de risco (Gilinsky, Kirk, Hughes, and Lindsay, 2015; Guo, Chen, Whittemore, and Whitaker, 2016; Pedersen, Terkildsen Maindal, and Juul, 2017). Face à relevância do tema, é importante atualizar essas análises e ampliar sua abrangência quanto aos possíveis benefícios de intervenções no estilo de vida.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. DIABETES: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

A Federação Internacional de Diabetes estima que pelo menos 425 milhões de pessoas no mundo tenham diabetes (International Diabetes Federation, 2017). Entre 1980 e 2014, a prevalência global de diabetes em adultos mais do que dobrou em homens e aumentou quase 60% em mulheres. Se essas tendências continuarem, a meta da Organização Mundial de Saúde (OMS) de sustar o crescimento do diabetes até 2025 não será alcançada (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), 2016).

O diabetes está entre as 30 principais causas de anos vividos com incapacidade (*Years Lived With Disability* – YLDs). Para homens, o diabetes foi definido como a segunda causa mais comum dos YLDs padronizados por idade em 2016, e se estabeleceu como primeiro lugar em 38 países das América Latina e Central, Caribe, Oceania, África do Norte e Oriente Médio (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017).

Em 2017, o Brasil ocupou o 4º lugar no ranking dos países com maior número de pessoas afetadas pelo diabetes, com uma prevalência de cerca de 12,5 milhões (International Diabetes Federation, 2017). Entre 1990 e 2015, a prevalência do diabetes cresceu 69% na população brasileira, e o número total de YLDs por diabetes teve um aumento relativo de 12%. Em 2015, 62.466 mortes ocorreram em função do diabetes no Brasil (Duncan et al., 2017).

Os gastos em saúde em função do diabetes chegam a cerca de 727 bilhões de dólares por ano (International Diabetes Federation, 2017). Considerando a perspectiva da prevalência de diabetes continuar crescendo nos próximos anos globalmente e dos custos associados ao tratamento do diabetes não diminuírem ou mesmo aumentarem, a carga aumentada de diabetes desafiará indivíduos, famílias e sistemas de saúde, especialmente nos países de média e baixa renda.

3.2. DIAGNÓSTICO DE DIABETES E ESTÁGIOS INTERMEDIÁRIOS DE HIPERGLICEMIA

O diagnóstico de diabetes é consensual hoje e é realizado quando a glicemia de jejum alcança valor ≥ 126 mg/dl ou ≥ 200 mg/dl após 2h de ingestão de 75g glicose em um teste oral de tolerância à glicose (TTG). O diagnóstico também pode ser feito se a HbA1C for $\geq 6,5\%$ (World Health Organization, 2016).

Níveis glicêmicos menores que os definidos pelos critérios para diabetes também estão associados a maior mortalidade e morbidade quando comparados a faixas mais baixas e vêm sendo referidos como estágios intermediários de hiperglicemia. A OMS define-as Glicemia de Jejum Alterada (glicemia de jejum 110 mg/dl a 125 mg/dl) e/ou Tolerância à Glicose Diminuída (glicemia 2 horas após sobrecarga de glicose 140 mg/dl a 199 mg/dl) (World Health Organization, 2016). A ADA define-as Glicemia de Jejum Alterada (glicemia de jejum 100 mg/dl a 125 mg/dl), Tolerância à Glicose Diminuída (glicemia 2 horas após sobrecarga de glicose 140 mg/dl a 199 mg/dl) e ou HbA1c elevada (5,7 a 6,4%) (American Diabetes Association, 2018).

3.3. CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES

Atualmente, o diabetes pode ser classificado em diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional (American Diabetes Association, 2018).

Diabetes tipo 1

O diabetes *mellitus* tipo 1 é resultado da destruição autoimune das células- β , em geral levando a absoluta deficiência de insulina. O início do diabetes tipo 1 em adultos pode não ser como

classicamente se observa em crianças (poliúria, polidipsia, cetoacidose diabética em 1/3 dos casos), dificultando o diagnóstico (American Diabetes Association, 2018).

Diabetes tipo 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é o mais prevalente, caracterizado pela perda progressiva na secreção de insulina pelas células- β e geralmente relacionado à resistência à insulina no músculo e fígado. A insuficiência das células- β é mais grave e ocorre muito antes na história natural do DM2 do que se pensava anteriormente. Além do fígado, músculo e células- β , os outros agentes no desenvolvimento da intolerância à glicose em indivíduos com DM2 são os adipócitos (lipólise acelerada), trato gastrointestinal (deficiência e resistência à incretina), células α (hiperglucagonemia), rim (aumento da reabsorção de glicose) e cérebro (resistência à insulina e desregulação de neurotransmissores) (DeFronzo, Eldor, and Abdul-Ghani, 2013).

Os fatores de risco para o DM2 são história familiar de diabetes, raça, diabetes gestacional prévio, idade avançada, sobrepeso ou obesidade, dieta não saudável, inatividade física e tabagismo (World Health Organization, 2016).

A maior causa de morbidade e mortalidade associada ao DM2 são as doenças cardiovasculares. Outras possíveis complicações são retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica, amputações, artropatia neurogênica e neuropatia autonômica que causa sintomas gastrointestinais, genitourinários, e disfunção sexual (American Diabetes Association, 2010).

Em comparação com quem não têm diabetes, pessoas com DM2 têm um aumento de 15% no risco de mortalidade por todas as causas, risco que é duas vezes maior entre jovens (Tancredi et al., 2015).

O DM2 é especialmente desafiador em jovens, para quem fenótipos complexos podem exigir muitas décadas de tratamento intensivo para minimizar o desenvolvimento e progressão de complicações microvasculares e macrovasculares (Chatterjee, Khunti, and Davies, 2017).

Diabetes gestacional

O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre de gestação. É considerado diabetes gestacional quando não há evidência de que a hiperglicemia tenha se manifestado em patamares diabéticos antes da gravidez (American Diabetes Association, 2018).

Diabetes devido a causas específicas

Os tipos de diabetes devido a causas específicas incluem as formas monogênicas do diabetes, como diabetes neonatal e MODY (*maturity-onset diabetes of the young*), as doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística) e o diabetes induzido por drogas ou produtos químicos (por exemplo, no uso de glicocorticóides, tratamento de HIV/AIDS, ou após transplante de órgãos) (American Diabetes Association, 2018).

3.4. PREVENÇÃO DE DIABETES

Os principais ensaios clínicos randomizados sobre prevenção de diabetes são *Diabetes Prevention Program* (DPP), *Da Qing study*, *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS) e *Indian Prevention Study* (Allende-Vigo, 2015). Os resultados desses estudos e de outros realizados em vários países, hoje já largamente revisados em revisões sistemáticas, demonstram que o diabetes

pode ser prevenido ou retardado com intervenções no estilo de vida, intervenções farmacológicas ou cirurgia bariátrica, quando oferecidas a pessoas com alto risco. A perda de peso é um dos principais fatores associados à redução da incidência de diabetes.

A perda de peso esgota os ácidos graxos livres tanto no músculo como no fígado, resultando em melhor sensibilidade à insulina e homeostase da glicose (Lim et al., 2011). Foi encontrado também que a disfunção das células β induzida pela obesidade pode ser restaurada com restrição calórica e reversão para peso normal em indivíduos com sobrepeso e obesidade (Malandrucco et al., 2012).

Modificação no estilo de vida

Nas últimas 3 décadas, vários estudos mostraram que a incidência de diabetes pode ser reduzida em grupos de alto risco através de mudanças no estilo de vida que envolvam o comportamento alimentar e de atividade física.

DPP

O maior entre os estudos clássicos, o DPP, incluiu 3234 participantes randomizados para grupo placebo, intervenção no estilo de vida ou metformina. Entre os critérios de inclusão estava ter $\text{IMC} \geq 24 \text{ kg/m}^2$ e intolerância à glicose (glicemias alteradas de jejum e 2h após sobrecarga de glicose). Os participantes tinham uma média de 51 anos de idade e um IMC médio de 34 kg/m^2 (Knowler et al., 2002).

A meta foi alcançar e manter perda de peso de $\geq 7\%$ através de alimentação saudável, com restrição de gorduras e calorias, e no mínimo 150 minutos de atividade física moderada por semana. Um currículo de 16 sessões foi usado para aconselhar os participantes, individualmente no início e em grupos após as 24 primeiras semanas (Knowler et al., 2002).

Após aproximadamente 3 anos de acompanhamento, a incidência de diabetes foi 58% menor no grupo de intervenção no estilo de vida comparado ao grupo placebo, ao passo que o grupo de intervenção com metformina alcançou redução de apenas 31%. Participar da intervenção no estilo de vida preveniu um caso de diabetes a cada sete pessoas acompanhadas por 3 anos (Knowler et al., 2002).

Digno de nota, o efeito preventivo persistiu 10 anos após a randomização (34% de redução na incidência de diabetes) (Knowler et al., 2009).

DPS

Foram selecionados para o DPS 522 participantes com intolerância à glicose (média de 55 anos e 31 kg/m²) e randomizados para os grupos controle e intervenção no estilo de vida. Cada pessoa randomizada para o grupo intervenção recebeu aconselhamento individual por nutricionista, 7 vezes no primeiro ano e trimestralmente após. As metas incluíam reduzir $\geq 5\%$ do peso corporal, consumo de gorduras totais $\leq 30\%$, gorduras saturadas $\leq 10\%$, aumentar consumo de fibras para 15g/1000 kcal e no mínimo 150 minutos de atividade física moderada por semana (Tuomilehto et al., 2001).

O efeito encontrado foi igual ao do DPP, incidência de diabetes 58% menor no grupo intervenção comparado ao grupo controle. (Tuomilehto et al., 2001).

Da Qing study

O estudo iniciou em 1986, na China, sendo o primeiro de grande porte entre os estudos clássicos (Pan et al., 1997).

Os participantes (n = 577) tinham tolerância à glicose alterada (glicemia alterada 2h após sobrecarga de glicose) e foram randomizados para os seguintes grupos: grupo controle, grupo de intervenção na alimentação, grupo de intervenção na atividade física e grupo com ambas as intervenções. A intervenção na alimentação fornecia apoio para mudança com dietas padronizadas e incentivo ao maior consumo de vegetais e ao menor consumo de álcool e açúcar. Para quem tinha IMC ≥ 25 kg/m², as dietas incluíam restrição calórica para perda de peso gradual (0,5 a 1 kg/ mês até

alcançar IMC 23kg/m²). Os participantes da intervenção na atividade física eram encorajados a fazer no mínimo 150 minutos de atividade física leve por semana (como caminhadas) ou menos tempo se a atividade fosse mais intensa. Todos os grupos de intervenção receberam sessões de aconselhamento em pequenos grupos, mais frequentes no início (semanalmente no primeiro mês) e mais espaçadas conforme o tempo avançava (mensalmente e trimestralmente) (Pan et al., 1997).

Após 6 anos de acompanhamento, análise ajustada por IMC e glicemia de jejum encontrou redução na incidência de diabetes de 31%, 46% e 42% nos grupos de intervenção em alimentação, atividade física e alimentação mais atividade física, respectivamente (Pan et al., 1997). Os benefícios se estenderam a 20 anos após o término do estudo, com incidência de diabetes 43% menor que o grupo controle, em análise ajustada para idade e clínica de acompanhamento. Os participantes do grupo de intervenção passaram em média 3,6 anos a menos com diabetes do que aqueles do grupo controle (Li et al., 2008).

Indian Prevention Study

O *Indian Prevention Study* recrutou exclusivamente nativos (asiáticos, indianos) com tolerância à glicose alterada (glicemia alterada 2h após sobrecarga de glicose). O perfil dessa população era mais jovem e menos obeso que o dos outros estudos mencionados (média de idade e de IMC de 46 anos e 25,8 kg/m²) e o risco de diabetes era maior (incidência cumulativa em 3 anos 55% no grupo controle). Os 531 participantes selecionados foram randomizados em 4 grupos de acompanhamento: controle, metformina, mudança de estilo de vida e metformina mais mudança de estilo de vida. A intervenção no estilo de vida foi semelhante à dos outros estudos: no mínimo 150 minutos de atividade física por semana e reduzir calorias, carboidratos refinados e gorduras, evitar açúcar e incluir alimentos ricos em fibras. A mediana de seguimento foi de 30 meses. A redução relativa de risco de diabetes foi de 28,5% no grupo de intervenção no estilo de vida e 26,4% no grupo metformina, comparados com o grupo controle. Não houve benefício adicional na combinação das duas intervenções. (Ramachandran et al., 2006)

Revisões sistemáticas

Como apresentado na Tabela 1, várias revisões sistemáticas mostraram a efetividade preventiva de mudanças de estilo de vida.

Mesmo com pequenas mudanças de peso já se observou redução do risco. Segundo Galaviz *et al* 2018, 1% de perda de peso já foi associado com redução da incidência de diabetes. Essa revisão analisou estudos controlados e não controlados (n = 14), e o RR de 0,71 para incidência de diabetes apresentados na Tabela 1 foi acompanhado de 1,5 kg a mais de perda de peso e uma redução de 0,09 mmol/L a mais na glicemia plasmática em jejum quando comparados com os participantes do grupo controle.

Tabela 1 - Efeito encontrado em metanálises de intervenções no estilo de vida na incidência de diabetes, quando comparadas com grupo controle ou placebo.

Estudo	Medida de efeito	Intervalo de confiança (95%)
(Gillies et al., 2007)	HR	0,51 (0,44 - 0,60)
(Merlotti, Morabito, and Pontiroli, 2014)	OR	0,43 (0,35 - 0,52)
(Balk et al., 2015)	RR	0,59 (0,51 - 0,66)
(Stevens et al., 2015)	HR	0,65 (0,56 - 0,74)
(Haw et al., 2017)	RR	0,61 (0,54 - 0,68)
(Galaviz et al., 2018)	RR	0,71 (0,58 - 0,88)

HR: *Hazard ratio*. OR: *Odds ratio*. RR: Risco relativo.

Digno de nota, Haw *et al* 2017, demonstraram a sustentabilidade a longo prazo de abordagens para prevenção de diabetes com mudanças de estilo de vida, mas não em abordagens farmacológicas. No final dos períodos de *washout* ou *follow-up* pós-ensaio, os grupos de com intervenção no estilo de

vida (média de seguimento de 7,2 anos, intervalo de 5,7 - 9,4 anos) mantiveram uma redução de risco de 28% (RR, 0,72; IC 95%: 0,60-0,86); os grupos com intervenção farmacológica (seguimento médio, 17 semanas; intervalo, 2-52 semanas) não mostraram redução de risco sustentada (RR 0,95, IC 95% 0,79 - 1,14). A revisão incluiu 49.029 participantes com média de idade de 57,3 (\pm 8,7) anos, indicando que a faixa etária mais jovem foi pouco avaliada, à semelhança das outras revisões sobre o assunto.

Intervenção farmacológica

Entre as revisões sistemáticas sobre prevenção de diabetes, 4 incluíram metanálise para sumarizar o efeito de medicamentos no risco da doença (Gillies et al., 2007; Merlotti, Morabito, and Pontiroli, 2014; Stevens et al., 2015; Haw et al., 2017).

A primeira publicação (Gillies *et al*, 2007) mostrou os resultados agrupados em hipoglicemiantes orais (metformina, acarbose, ferformina, flumamine) e medicamento para perda de peso (orlistate). As *hazards ratios* encontradas foram 0,70 (IC 95%: 0,62-0,79) para hipoglicemiantes orais versus controle, e 0,44 (IC 95%: 0,28-0,69) para orlistat versus controle.

Merlotti *et al* 2014 salientam a heterogeneidade entre algumas classes de drogas, o que dificulta as comparações e diminui a confiabilidade dos resultados nas revisões sobre o assunto. Segundo esses autores, os medicamentos que reduziram o risco de diabetes foram glitazonas (OR = 0,37), inibidores da alfa-glucosidase (OR = 0,54), metformina (OR = 0,65), fármacos que afetam os lípidios (OR = 0,66), álcool (OR = 0,65) e medicamentos cardiovasculares (OR variando entre 0,74 e 0,76). Drogas estimuladoras de células beta, vitaminas e estrógenos não mostraram efeito.

A metanálise em rede (*network meta-analysis*) realizada por Stevens *et al* 2015 encontrou associação entre diabetes e todas as intervenções quando comparadas com grupo controle, sendo que os medicamentos que tiveram as maiores probabilidades de serem os mais eficazes foram glipizida

(probabilidade = 0,45), pioglitazona com dieta (probabilidade = 0,32) e metformina com rosiglitazona, dieta e exercício (probabilidade = 0,15).

Metanálise de 21 ECRs com o uso de medicamentos na prevenção do diabetes mostrou resultados semelhantes aos de metanálises anteriores, com variações conforme a classe de medicamento. Os fármacos para perda de peso (orlistat, fentermina-topiramato) seguidos pelos sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona e pioglitazona) alcançaram as maiores reduções de risco de diabetes - risco relativo de 0,37 (IC 95%: 0,22-0,62) e 0,47 (IC 95%: 0,32-0,68), respectivamente. Secretagogos de insulina (glipizida, nateglinida) e terapia hormonal (estrógeno e progestina) não mostraram efeito (Haw et al., 2017).

Em relação à sustentabilidade dos efeitos de medicamentos, a análise de Haw *et al* 2017 mostrou que os efeitos iniciais se dissiparam após o período de *washout*. Embora essa sub-análise não tenha incluído medicamentos para perda de peso, o achado sugere que a intervenção farmacológica não altera permanentemente a fisiopatologia da resistência à insulina ou a disfunção das células beta e, provavelmente, apenas suprime a hiperglicemia durante o período em que são administrados.

Os efeitos adversos mais comuns relacionados à intervenção farmacológica para prevenção de diabetes são alterações gastrointestinais leves a moderadas (Gillies et al., 2007; Stevens et al., 2015). Mesmo eventos adversos menores assumem maior importância se as intervenções forem seguidas por toda a vida.

Alguns medicamentos com efeitos adversos mais importantes foram retirados do mercado: fenformina, devido ao alto risco de acidose láctica; troglitazona, por prejudicar a função hepática e a rosiglitazona, pelos riscos cardiovasculares. Há alguma evidência que sugere que a glipizida e a nateglinida estão associadas a um risco aumentado de hipoglicemia; pioglitazona associado com edema; e hipotensão após tratamento com valsartan (Stevens et al., 2015).

Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica é indicada pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2014) quando métodos menos invasivos falham e necessita de uma cuidadosa seleção prévia dos indivíduos conforme o IMC e riscos de morbidade ou mortalidade associados à obesidade.

Merlotti *et al* 2014 encontrou OR de 0,16 (IC95%: 0,11–0,24) para a metanálise que incluiu 4 estudos com a intervenção cirúrgica para prevenção de diabetes. Essa estimativa de efeito não é comparável com a obtida nos estudos com uso de medicamentos ou mudanças do estilo de vida. Isso porque as características dos indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica são diferentes daqueles que recebem as demais intervenções porque tais indivíduos não alcançam os critérios para a cirurgia bariátrica. É possível que o seu dano às células beta seja menor ou que os mecanismos envolvidos sejam diferentes. (Merlotti, Morabito, and Pontiroli, 2014).

3.5. DIABETES GESTACIONAL E PREVENÇÃO DE DIABETES

Diabetes gestacional: conceito, diagnóstico e complicações

Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é definida como a intolerância à glicose diagnosticada pela primeira vez durante a gestação (American Diabetes Association, 2006). É uma das complicações mais comuns na gravidez, com prevalência que varia de <1% a 28% conforme a população e o critério diagnóstico empregado (Jiwani et al., 2012). Baseando-se nos desfechos obstétricos do Estudo HAPO, a *International Association for Diabetes in Pregnancy Study Group* (IADPSG) propôs uma abordagem unificada para triagem e diagnóstico de DMG, que foi endossada

pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2013 (World Health Organization, 2013). Porém, os protocolos utilizados internacionalmente continuam sem uniformidade porque discute-se que esse critério pode resultar em diagnóstico superestimado em algumas populações (Rani and Begum, 2016).

Tabela 2 - Diagnóstico de DMG com TTG com ingestão de 75 g de glicose

	OMS, 2013**	NIH, 2012*	IADPSG, 2010; ADA, 2011; SBD, 2011
Glicemia em jejum	92-125 mg/dl	95 mg/dl	92 mg/dl
Glicemia após 1h de sobrecarga de glicose	180 mg/dl	180 mg/dl	180 mg/dl
Glicemia após 2h de sobrecarga de glicose	153-199 mg/dl	155 mg/dl	153 mg/dl

*Dois valores alterados confirmam o diagnóstico.

** Um valor alterado confirma o diagnóstico.

OMS: Organização Mundial da Saúde; NIH: *National Institute of Health/USA*; IADPSG: *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*; ADA: *American Diabetes Association*; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes.

Os efeitos adversos do DMG afetam tanto a mulher quanto o bebê. As potenciais complicações fetais são: macrossomia (Boulet, Alexander, Salihu, and Pass, 2003), hiperbilirrubinemia, hipoglicemia, síndrome do desconforto respiratório agudo, distocia do ombro e lesão do plexo braquial (Esakoff, Cheng, Sparks, and Caughey, 2009). As complicações maternas podem incluir hipertensão gestacional (van Hoorn, Dekker, and Jeffries, 2002), parto prematuro e cesárea (Tan, Ling, and Omar, 2009).

Além dos riscos durante a gestação e parto associados ao DMG, os bebês expostos à doença tem mais risco de sobrepeso e obesidade na infância e níveis glicêmicos mais altos na adolescência (Kawasaki et al., 2018); as mães apresentam riscos aumentados de desenvolver doença cardiovascular (Shah, Retnakaran, and Booth, 2008) e diabetes tipo 2 (DM2) no curto e longo prazo.

Cerca de 50 a 60% das mulheres com DMG desenvolvem DM2 entre 5 e 15 anos após o parto (Kim, Newton, and Knopp, 2002). O risco de desenvolver DM2 é 7,4 vezes maior quando comparado com mulheres sem DMG (Bellamy, Casas, Hingorani, and Williams, 2009).

A tríade obesidade, hipertensão arterial e hiperlipidemia foi considerada preditora independente para diabetes em mulheres com diabetes gestacional prévio (HR 4,17; IC 95%: 1,38–12,6) (Cho et al., 2016).

Prevenção de diabetes gestacional

Os fatores de risco não modificáveis mais consistentes para o diabetes gestacional são raça não branca, idade avançada, síndrome dos ovários policísticos, DMG em gestações anteriores e história familiar de DM2. Os preditores modificáveis incluem adiposidade excessiva pré-gravídica ou no início da gestação e obesidade (Agha-Jaffar, Oliver, Johnston, and Robinson, 2016). A heterogeneidade do DMG torna difícil a construção de um escore de risco satisfatoriamente sensível (Huvinen, Eriksson, Stach-Lempinen, Tiitinen, and Koivusalo, 2018).

Outros possíveis indicadores de maior risco de DMG são deficiência de vitamina D, ácido biliar elevado no primeiro trimestre, baixo peso ao nascer, baixa estatura e gravidez múltipla (Chiefari, Arcidiacono, Foti, and Brunetti, 2017).

O risco de DMG é quatro a oito vezes maior em mulheres com sobrepeso ou obesidade do que mulheres com peso normal. Estima-se que metade dos casos de DMG possam ser prevenidos reduzindo apenas a obesidade pré-gravídica (Kim et al., 2010).

O uso de metformina como forma de prevenir DMG parece não ser promissor, já que não foi encontrada redução da incidência de DMG após a administração de metformina para mulheres grávidas com obesidade e sem diabetes (Balani, Hyer, and Shehata, 2016). Além disso, há a preocupação com o possível aumento da incidência de efeitos colaterais para o bebê (Barbour, 2014).

A metformina parece ser benéfica na prevenção de DMG em condições específicas, como na síndrome dos ovários policísticos (Silva-Zolezzi, Samuel, and Spieldenner, 2017).

Sendo assim, as atuais abordagens para prevenção de DMG estão focadas em intervenções na dieta, atividade física ou ambos.

Uma recente revisão sistemática com metanálise de ECRs que pretendiam diminuir o ganho de peso gestacional encontrou redução de risco de DMG de 44% (RR: 0,56; IC 95%: 0,36-0,87) nas intervenções alimentares e 38% (RR: 0,62; IC 95%: 0,50-0,78) nas intervenções em atividade física, comparadas com grupo controle. A magnitude de efeito variou conforme o IMC das gestantes e a região de aplicação da intervenção. (Bennett et al., 2018).

(Shepherd et al., 2017; Bennett et al., 2018) não encontraram redução de risco de DMG significativa quando analisado grupos com intervenção em mudança de estilo de vida (alimentação junto com atividade física). Os RR foram respectivamente 0,85 (IC 95%: 0,71-1,01) e 0,90 (IC 95%: 0,77-1,05). É plausível que o objetivo de intervenções abrangentes no estilo de vida, mudar vários hábitos ao mesmo tempo, seja muito difícil em uma fase curta com várias adaptações fisiológicas e psicológicas como é a gravidez (Briley et al., 2014).

Song, Li, Leng, Ma, e Yang, 2016 encontraram redução de 18% (RR: 0,82; IC 95%: 0,70-0,95) no risco de DMG para intervenções de ECRs em atividade física ou alimentação. Análise de subgrupos mostrou que os grupos intervenção que foram eficazes tiveram o início antes da 15ª semana gestacional (RR: 0,80; IC 95%: 0,66–0,97).

Das sete revisões sistemáticas de ECRs com metanálise sobre o assunto publicadas antes de 2016 (Han, Middleton, and Crowther, 2012; Oteng-Ntim, Varma, Croker, Poston, and Doyle, 2012; Ruifrok et al., 2014; Yin, Li, Tao, Luo, and Liao, 2014; Bain et al., 2015; Rogozińska, Chamillard, Hitman, Khan, and Thangaratinam, 2015; Russo, Nobles, Ertel, Chasan-Taber, and Whitcomb, 2015), cinco não haviam encontrado efeito (Han, Middleton, and Crowther, 2012; Oteng-Ntim, Varma, Croker, Poston, and Doyle, 2012; Ruifrok et al., 2014; Yin, Li, Tao, Luo, and Liao, 2014;

Bain et al., 2015), provavelmente porque o número de estudos realizados até o momento da revisões era insuficiente.

Dietas e suplementos específicos têm sido cogitados para prevenção de DMG, mas os estudos ainda são incipientes. Dietas com baixo índice glicêmico ou rica em fibras já foram alvos de ensaios clínicos (Tieu, Shepherd, Middleton, and Crowther, 2017), suplementos de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, vitamina D, mioinositol e probióticos tem sido pesquisados (Agha-Jaffar, Oliver, Johnston, and Robinson, 2016; Chiefari, Arcidiacono, Foti, and Brunetti, 2017; Silva-Zolezzi, Samuel, and Spieldenner, 2017). Há associações sendo encontradas entre deficiência de selênio e excesso de ferro com DMG (Silva-Zolezzi, Samuel, and Spieldenner, 2017).

Prevenção de diabetes em mulheres que tiveram diabetes gestacional

A realização do TTG no pós-parto inicial é recomendada para todas as mulheres que tiveram DMG. O exame deve realizado de 6 a 12 semanas após o parto, utilizando-se os critérios padronizados de diagnóstico de diabetes para a população em geral (Committee on Practice Bulletins — Obstetrics, 2017).

A parcela de mulheres que fazem o exame não é a ideal, variando de 18,5 a 61% (Pastore, Chiefari, Vero, and Brunetti, 2018). Um dos possíveis motivos é a falta de percepção de risco. Ainda, os primeiros meses pós-parto podem ser complicados especialmente quando houver restrições financeiras, dificuldades de transporte, empecilhos no trabalho e ausência de apoio familiar (Nicklas et al., 2011; Nielsen, Kapur, Damm, de Courten, and Bygbjerg, 2014).

Apesar dos obstáculos, o rastreamento rotineiro na gravidez e a repetição do exame no período pós-parto fornecem uma oportunidade única e sistemática de prevenção precoce de DM2 (Bentley-Lewis, Levkoff, Stuebe, and Seely, 2008).

O primeiro ensaio clínico para prevenção do diabetes em mulheres que tiveram diabetes gestacional recente foi publicado em 1999. Neste estudo, 200 mulheres que tiveram DMG e exame pós-parto alterado foram randomizadas em acompanhamento intensivo ou rotineiro para prevenir diabetes. O risco relativo encontrado foi de 0,83 (IC 95%: 0,47-1,48) (Wein, Beischer, Harris, and Permezel, 1999).

Em 2008, Ratner et al fizeram uma análise retrospectiva da parcela do DPP que tinha histórico de DMG. Tanto nos grupos intervenção no estilo de vida quanto no tratamento com metformina, a incidência do diabetes foi aproximadamente 50% menor que o grupo placebo. O subgrupo teve uma média de 12 anos desde a gravidez mais recente, período fora da “janela de oportunidade” pós-parto. Os picos de incidência do diabetes após o DMG ocorre em 5 anos, portanto há um forte interesse em trabalhar com as mulheres mais cedo para conter esse pico (Kim, Newton, and Knopp, 2002).

Desde então vários estudos piloto e ensaios clínicos têm sido publicados.

Na China, destacam-se dois estudos realizados. O *Tianjin Gestational Diabetes Mellitus Prevention Program* está em andamento, recrutou 1180 mulheres e prevê acompanhamento de 2 anos (Hu et al., 2012). Shek, Ngai, Lee, Chan, and Lao (2014) incluíram 450 participantes, e não encontrou diferença nas incidências de diabetes no grupo intervenção (15%) e controle (19%) após 3 anos de acompanhamento.

Tendo em vista que geralmente se pretende iniciar o estudo precocemente, quando as mulheres podem estar ainda amamentando, as metas de perda de peso são pequenas.

Um ECR em *cluster* que incluiu 2280 mulheres com DMG determinou como metas atingir o peso pré-gestacional para IMC pré-gestacional $<25,0$ kg/m² ou perder 5% do peso pré-gestacional para IMC $\geq 25,0$ kg/m². Em média, ao longo dos 12 meses pós-parto, as mulheres do grupo intervenção tiveram chances significativamente maiores de atingir as metas de peso do que as mulheres do grupo controle (OR: 1,28; IC 95%: 1,10-1,47) (Ferrara et al., 2016).

Na Austrália, o estudo MAGDA encontrou uma diferença discreta nas médias de peso entre grupo intervenção e controle (-0,95 kg; IC 95%: -1,87 a -0,04) após 1 ano de acompanhamento (O'Reilly et al., 2016).

O Estudo RADIEL apresentou desenho peculiar ao conduzir um ECR para prevenção de DMG e estendê-lo além da gestação, analisando também a glicemia pós-parto como desfecho. No primeiro ano pós-parto, glicemia alterada foi presente em 13,3% das mulheres do grupo controle e em 2,7% no grupo intervenção com mudança no estilo de vida (OR: 0,18; IC 95%: 0,05-0,65) (Huvinen, Eriksson, Stach-Lempinen, Tiitinen, and Koivusalo, 2018).

Protocolos de ECRs publicados como o do *Estudio Parto* e do Estudo LINDA-Brasil prometem continuar explorando a oportunidade de prevenção de diabetes para mulheres que tiveram diabetes gestacional (Chasan-Taber et al., 2014; Schmidt et al., 2016).

Algumas revisões sobre prevenção de diabetes para mulheres que tiveram diabetes gestacional foram conduzidas até o momento:

Chasan-Taber (2015) encontraram 9 ECRs por meio de uma revisão narrativa. Morton, Kirkwood e Thangaratinam (2014) e Peacock, Bogossian, McIntyre e Wilkinson (2014) revisaram sistematicamente a literatura, incluindo estudos experimentais e observacionais. A análise foi limitada a síntese qualitativa dos resultados, ressaltando a necessidade de mais estudos.

A revisão sistemática com metanálise conduzida por Gilinsky, Kirk, Hughes e Lindsay (2015) mostrou perda de peso atribuída a um estudo [WMD= -1,06 kg (IC 95%= -1,68; -0,44)] e não encontrou diferença na glicemia de jejum dos estudos incluídos (WMD = -0,05 mmol/L; IC 95%= -0,21; 0,11), provavelmente pelo pequeno número de estudos com resultados heterogêneos. Miyazaki 2017 reuniu as revisões anteriormente publicadas, mostrando que as metodologias diferiam e a maioria da evidência sugeria magnitude indefinida de viés. Uma revisão sistemática de ECRs publicada em 2016 que incluiu bases chinesas na pesquisa sinalizou na síntese qualitativa dois estudos não localizados por qualquer outra revisão do assunto (Guo, Chen, Whittemore, and

Whitaker, 2016). Pedersen, Kirk, Hughes e Lindsay (2017) fizeram uma revisão sistemática com metanálise de ECRs cujo desfecho foi incidência de diabetes, mostrando redução absoluta de risco de -5,02% (IC 95%: -9,24; -0,80).

4. OBJETIVOS

4.1. JUSTIFICATIVA

O diabetes é um importante problema de saúde pública em todo o mundo (International Diabetes Federation, 2017). A carga e o custo das complicações da doença e a capacidade de preveni-las por meio de intervenções precoces justificam encontrar estratégias eficientes para prevenção em populações com alto risco.

Mulheres com histórico de diabetes gestacional têm sete vezes mais risco de desenvolver diabetes que mulheres sem histórico de diabetes gestacional (Bellamy, Casas, Hingorani, and Williams, 2009). Intervenções pós-parto que abordam modificações no estilo de vida (alimentação e atividade física) especificamente para mulheres com DMG prévio mostram resultados inconsistentes quanto ao benefício na prevenção de diabetes e redução de seus fatores de risco. Todavia, poucas revisões sistemáticas foram realizadas até o momento (Gilinsky, Kirk, Hughes, and Lindsay, 2015; Guo, Chen, Whittemore, and Whitaker, 2016; Pedersen, Terkildsen Maindal, and Juul, 2017), e apenas uma delas avaliou o diabetes como um desfecho (Pedersen, Terkildsen Maindal, and Juul, 2017). Assim, torna-se relevante atualizar as revisões e ampliar a abrangência dos desfechos avaliados.

4.2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Revisar sistematicamente a eficácia de intervenções no estilo de vida para a prevenção ou retardo do desenvolvimento de diabetes em mulheres com diabetes gestacional prévio.

Objetivos Específicos

Especificamente, sumarizar resultados de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia de intervenções no estilo de vida para a prevenção ou retardo do desenvolvimento de diabetes em mulheres com diabetes gestacional prévio baseando a análise nos seguintes desfechos:

- 1- Diabetes.
- 2- Glicemia de jejum.
- 3- Glicemia 2 horas após sobrecarga de glicose.
- 4- Média de peso corporal.
- 5- Circunferência da cintura.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agha-Jaffar R, Oliver N, Johnston D, Robinson S. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(9):533–46.
- Allende-Vigo MZ. Diabetes mellitus prevention. *Am J Ther*. 2015 Feb;22(1):68–72.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29 Suppl 1:S43-48.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(Suppl 1):S62–9.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement 1):S13–27.
- Bain E, Crane M, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 12;(4):CD010443.
- Balani J, Hyer S, Shehata H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2016 23;374(25):2502.
- Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med*. 2015 Sep 15;163(6):437–51.

- Barbour LA. Unresolved controversies in gestational diabetes: implications on maternal and infant health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 Aug;21(4):264–70.
- Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009 May 23;373(9677):1773–9.
- Bennett CJ, Walker RE, Blumfield ML, Gwini S-M, Ma J, Wang F, et al. Interventions designed to reduce excessive gestational weight gain can reduce the incidence of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018 Jul;141:69–79.
- Bentley-Lewis R, Levkoff S, Stuebe A, Seely EW. Gestational diabetes mellitus: postpartum opportunities for the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Oct;4(10):552–8.
- Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003 May;188(5):1372–8.
- Brasil. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: obesidade / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Briley AL, Barr S, Badger S, Bell R, Croker H, Godfrey KM, et al. A complex intervention to improve pregnancy outcome in obese women; the UPBEAT randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Feb 18;14:74.
- Chasan-Taber L. Lifestyle interventions to reduce risk of diabetes among women with prior gestational diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Jan;29(1):110–22.

- Chasan-Taber L, Marcus BH, Rosal MC, Tucker KL, Hartman SJ, Pekow P, et al. Estudio Parto: postpartum diabetes prevention program for hispanic women with abnormal glucose tolerance in pregnancy: a randomised controlled trial - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Mar 10;14:100.
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2239–51.
- Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J. Endocrinol. Invest*. 2017 Sep;40(9):899–909.
- Cho NH, Ahn CH, Moon JH, Kwak SH, Choi SH, Lim S, et al. Metabolic syndrome independently predicts future diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4582.
- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2017;130(1):e17–37.
- Dasgupta K, Terkildsen Maindal H, Kragelund Nielsen K, O’Reilly S. Achieving penetration and participation in diabetes after pregnancy prevention interventions following gestational diabetes: A health promotion challenge. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2018 Apr 20;
- DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl 2:S127-138.
- Duncan BB, Schmidt MI, Ewerton Cousin, Moradi-Lakeh M, Passos VM de A, França EB, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr [Internet]*. 2017 Mar 14 [cited 2018 Oct 11];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5348777/>

- Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009 Jun;200(6):672.e1-4.
- Ferrara A, Hedderson MM, Brown SD, Albright CL, Ehrlich SF, Tsai A-L, et al. The Comparative Effectiveness of Diabetes Prevention Strategies to Reduce Postpartum Weight Retention in Women With Gestational Diabetes Mellitus: The Gestational Diabetes' Effects on Moms (GEM) Cluster Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2016 Jan;39(1):65–74.
- Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1526–34.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017 Sep 16;390(10100):1211–59.
- Gilinsky AS, Kirk AF, Hughes AR, Lindsay RS. Lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention in women with prior gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of behavioural, anthropometric and metabolic outcomes. *Prev Med Rep.* 2015;2:448–61.
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 Feb 10;334(7588):299.

- Guo J, Chen J-L, Whittemore R, Whitaker E. Postpartum Lifestyle Interventions to Prevent Type 2 Diabetes Among Women with History of Gestational Diabetes: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 Jan;25(1):38–49.
- Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD009021.
- Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, Kowalski AJ, Magee MJ, Weber MB, et al. Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2017 Dec 1;177(12):1808–17.
- van Hoorn J, Dekker G, Jeffries B. Gestational diabetes versus obesity as risk factors for pregnancy-induced hypertensive disorders and fetal macrosomia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002 Feb;42(1):29–34.
- Hu G, Tian H, Zhang F, Liu H, Zhang Cuiping, Zhang S, et al. Tianjin Gestational Diabetes Mellitus Prevention Program: study design, methods, and 1-year interim report on the feasibility of lifestyle intervention program. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2012 Dec;98(3):508–17.
- Huvinen E, Eriksson JG, Stach-Lempinen B, Tiitinen A, Koivusalo SB. Heterogeneity of gestational diabetes (GDM) and challenges in developing a GDM risk score. *Acta Diabetol*. 2018 Sep 17;
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn* [Internet]. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium; 2017 [cited 2018 May 8]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
- Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2012 Jun;25(6):600–10.

- Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, et al. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0190676.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes - A systematic review. *DIABETES CARE*. 2002 Oct;25(10):1862–8.
- Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Satten GA, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *Am J Public Health*. 2010 Jun;100(6):1047–52.
- Knowler W, Fowler S, Hamman R, Christophi C, Hoffman H, Brenneman A, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet (london, england)*. 2009;374(9702):1677–86.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med*. 2002 Feb 7;346(6):393–403.
- Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008 May 24;371(9626):1783–9.
- Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011 Oct;54(10):2506–14.

- Malandrucco I, Pasqualetti P, Giordani I, Manfellotto D, De Marco F, Alegiani F, et al. Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve β cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012 Mar;95(3):609–13.
- Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Aug;16(8):719–27.
- Morton S, Kirkwood S, Thangaratnam S. Interventions to modify the progression to type 2 diabetes mellitus in women with gestational diabetes: A systematic review of literature. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014;26(6):476–86.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet.* 2016 09;387(10027):1513–30.
- Nicklas JM, Zera CA, Seely EW, Abdul-Rahim ZS, Rudloff ND, Levkoff SE. Identifying postpartum intervention approaches to prevent type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011 Mar 24;11:23.
- Nielsen KK, Kapur A, Damm P, de Courten M, Bygbjerg IC. From screening to postpartum follow-up - the determinants and barriers for gestational diabetes mellitus (GDM) services, a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Jan 22;14:41.
- O'Reilly SL, Dunbar JA, Versace V, Janus E, Best JD, Carter R, et al. Mothers after Gestational Diabetes in Australia (MAGDA): A Randomised Controlled Trial of a Postnatal Diabetes Prevention Program. *PLoS Med.* 2016 Jul;13(7):e1002092.

- Oteng-Ntim E, Varma R, Croker H, Poston L, Doyle P. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2012 May 10;10:47.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997 Apr;20(4):537–44.
- Pastore I, Chiefari E, Vero R, Brunetti A. Postpartum glucose intolerance: an updated overview. *Endocrine.* 2018;59(3):481–94.
- Peacock AS, Bogossian F, McIntyre HD, Wilkinson S. A review of interventions to prevent Type 2 Diabetes after Gestational Diabetes. *Women Birth.* 2014 Dec;27(4):e7–15.
- Pedersen ALW, Terkildsen Maindal H, Juul L. How to prevent type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes? A systematic review of behavioural interventions. *Prim. Care Diabetes.* 2017;11(5):403–13.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006 Feb;49(2):289–97.
- Rani PR, Begum J. Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, Where Do We Stand. *J Clin Diagn Res.* 2016 Apr;10(4):QE01-04.
- Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Dec;93(12):4774–9.

- Rogozińska E, Chamillard M, Hitman GA, Khan KS, Thangaratinam S. Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised studies. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0115526.
- Ruifrok AE, van Poppel MNM, van Wely M, Rogozińska E, Khan KS, de Groot CJM, et al. Association between weight gain during pregnancy and pregnancy outcomes after dietary and lifestyle interventions: a meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2014 May;31(5):353–64.
- Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Mar;125(3):576–82.
- Schmidt MI, Duncan BB, Castilhos C, Wendland EM, Hallal PC, Schaan BD, et al. Lifestyle INtervention for Diabetes prevention After pregnancy (LINDA-Brasil): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Mar 30;16:68.
- Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased Risk of Cardiovascular Disease in Young Women Following Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1668–9.
- Shek NWM, Ngai CSW, Lee CP, Chan JYC, Lao TTH. Lifestyle modifications in the development of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Chinese women who had gestational diabetes mellitus: a randomized interventional trial. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2014 Feb;289(2):319–27.
- Shepherd E, Gomersall JC, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD010443.
- Silva-Zolezzi I, Samuel TM, Spieldenner J. Maternal nutrition: opportunities in the prevention of gestational diabetes. *Nutr. Rev*. 2017;75(suppl 1):32–50.

- Song C, Li J, Leng J, Ma RC, Yang X. Lifestyle intervention can reduce the risk of gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2016;17(10):960–9.
- Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, et al. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015 Mar;107(3):320–31.
- Tan PC, Ling LP, Omar SZ. The 50-g glucose challenge test and pregnancy outcome in a multiethnic Asian population at high risk for gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Apr;105(1):50–5.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2015 Oct 29;373(18):1720–32.
- Tieu J, Shepherd E, Middleton P, Crowther CA. Dietary advice interventions in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD006674.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001 May 3;344(18):1343–50.
- Wein P, Beischer N, Harris C, Permezel M. A trial of simple versus intensified dietary modification for prevention of progression to diabetes mellitus in women with impaired glucose tolerance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999 May;39(2):162–6.

World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy [Internet]. Geneva: WHO; 2013. Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/

World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. WHO. 2016 [cited 2018 Oct 11]. Available from: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>

Yin Y, Li X, Tao T, Luo B, Liao S. Physical activity during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2014 Feb;48(4):290–5.

6. ARTIGO

INTERVENÇÕES NO ESTILO DE VIDA PARA PREVENÇÃO DE DIABETES EM MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL PRÉVIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

LIFESTYLE INTERVENTION FOR THE PREVENTION OF DIABETES IN WOMEN WITH PREVIOUS GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Pâmella Goveia, Mestrando(a) em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Enviado ao *Frontiers in endocrinology* (doi: 10.3389/fendo.2018.00583)

Lifestyle intervention for the prevention of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis

Pâmella Goveia^{1*}, Wilson Cañon-Montañez², Danilo de Paula Santos¹, Gabriela W. Lopes¹, Ronald C. W. Ma³, Bruce B. Duncan¹, Patricia K. Ziegelman¹, Maria Inês Schmidt¹

¹Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

²Faculty of Nursing, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

³Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China

*** Correspondence:**

Pâmella Goveia:

pamellagoveia@gmail.com

Abstract

Background: Type 2 diabetes is increasing among the young, and gestational diabetes (GDM) offers a unique opportunity for diabetes prevention. We aimed to systematically review postpartum randomized trials to summarize the benefits of lifestyle interventions for women with previous GDM.

Methods: We searched for RCTs involving women with previous GDM that compared lifestyle interventions – diet, physical activity or breastfeeding – at postpartum with usual care up to May 2018.

Results: Of 1,895 abstracts identified, we selected 15 studies investigating incidence of diabetes or changes in glycemia. Most interventions focused on changes in diet and physical activity, only one also on incentive to breastfeeding. Meta-analysis of 8 studies investigating incidence of diabetes revealed a homogeneous ($I^2=10\%$), reduction of 25% (RR=0.75; 95%CI: 0.55-1.03) borderline statistically significant. Only trials offering intervention soon after delivery (<6 months post-partum) were effective (RR=0.61; 95%CI:0.40-0.94; p for subgroup comparison=0.11). Overall, no benefit was found regarding measures of glycemia. Although moderate reductions in weight (MD=-1.07kg; -1.43kg - -0.72kg); BMI (MD=-0.94kg/m²; -1.79kg/m² - -0.09kg/m²); and waist circumference (MD=-0.98cm; -1.75cm - -0.21 cm) were observed, effects were larger with longer follow-up.

Conclusions: Summary results of the available evidence support benefits of lifestyle interventions at postpartum for women with previous GDM. Benefits, although smaller than those of major trials based in older subjects receiving intensive interventions, appear clinically relevant for this young subset of woman. Further studies are needed to improve the quality of the evidence and to further tailor interventions to this specific setting.

Keywords: Diabetes, Gestational; Diabetes Mellitus; Life Style; Primary Prevention; Women.

Introduction

The *International Diabetes Federation* (IDF) estimates that at least 425 million persons in the world have diabetes¹. From 1980 to 2014 the global age-standardized prevalence of diabetes in adults more than doubled in men and increased almost 60% in women². If these trends continue, the World Health Organization (WHO) goal of halting the rise of diabetes by 2025 will not be achieved². The increasing burden of diabetes challenges individuals, families and health systems globally.

Diabetes can be prevented or delayed with intensive lifestyle changes offered to high-risk people, as indicated as indicated by the following now classical studies. The Da Qing Diabetes Prevention Study, after 6 years of lifestyle intervention, reduced the incidence of diabetes by 31%, 46% and 42% in the groups of diet, exercise and diet plus exercise, respectively³, and benefits extended over 20 years after the intervention was discontinued⁴. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) and the

Diabetes Prevention Program (DPP) both showed a reduction of 58% in the incidence of diabetes mellitus in individuals with impaired glucose tolerance after an average of 3 years of lifestyle interventions focusing on diet and physical activity^{5,6}. A recent systematic review of forty-three studies evaluating the long-term sustainability of diabetes prevention approaches showed that the superiority of lifestyle interventions over medications observed at the end of the trial persisted for many years⁷. The review included 49 029 participants with mean age of 57.3 (\pm 8.7) years, indicating that the younger age group has been little evaluated.

Of great concern, prevalence of type 2 diabetes is increasing among the young, a phenomenon potentially increasing the burden of disease owing to the longer duration of diabetes and the apparently high incidence of chronic complications of those so affected^{8,9}. Thus, diabetes prevention starting earlier than the settings of most published trials is of paramount importance. Gestational diabetes mellitus (GDM) offers a unique opportunity for diabetes prevention in younger adults. First, the diagnosis of GDM confers an increased risk of diabetes and its complications which appears to be mediated at least in part by subsequent weight gain and lack of a healthy lifestyle¹⁰. Initial studies testing the efficacy of lifestyle interventions suggest benefit¹¹⁻²⁵, but few systematic reviews have been carried out so far²⁶⁻²⁸, with only one attempting to assess diabetes as an outcome²⁶.

We aim to systematically review and summarize the benefits of lifestyle interventions in the prevention of diabetes as well as in reduction of plasma glucose levels and anthropometry measures in women with recent GDM, as evaluated in postpartum randomized controlled trials.

Methods

Protocol and Registration

This is a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs), registered with the International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (PROSPERO) under the number CRD42018092440, and following the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA Statement)²⁹ and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

Eligibility Criteria

The review included all RCTs involving women with previous GDM (as defined by any recognized diagnostic criteria) that compared lifestyle interventions – diet and/or physical activity and/or breastfeeding – with usual care without pharmacological treatment. We included only trials assessing the incident of diabetes mellitus (primary outcome) or glycemic levels ((mean change from baseline of fasting or 2-hour glucose, or HbA_{1c}), our surrogate outcomes. We excluded studies including women with current or previous diagnosis of type 1 or type 2 diabetes, using pharmacological interventions or having recruitment strategies that were not based on a recent diagnosis of GDM.

Literature Search

We searched PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science and EMBASE databases in May, 2018. The search string for PubMed was: ("Diabetes,

Gestational"[Mesh] OR "Diabetes, Pregnancy-Induced" OR "Diabetes, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Diabetes" OR "Gestational Diabetes" OR "Diabetes Mellitus, Gestational" OR "Gestational Diabetes Mellitus") AND ("Exercise"[Mesh] OR Exercises OR "Physical Activity" OR "Activities, Physical" OR "Activity, Physical" OR "Physical Activities" OR "Exercise, Physical" OR "Exercises, Physical" OR "Physical Exercise" OR "Physical Exercises" OR "Diet"[Mesh] OR Diets OR "Body Weight"[Mesh] OR "Weight, Body" OR "Weight Loss"[Mesh] OR "Loss, Weight" OR "Losses, Weight" OR "Weight Losses" OR "Weight Reduction" OR "Reduction, Weight" OR "Reductions, Weight" OR "Weight Reductions" OR "Life Style"[Mesh] OR "Life Styles" OR Lifestyle OR Lifestyles) AND ("controlled study" OR trial*). These terms were adjusted to fit the requirements of each electronic database. We screened the list of references of the included studies and of systematic reviews to check for other possible studies to be included.

We did not include terms for the primary outcome to enhance the search sensitivity. We made no restrictions regarding language or publication date.

Data Extraction

Initially, two reviewers (DS, GL) independently analyzed titles and abstracts of each paper retrieved to identify potential eligible studies. Inconsistencies were discussed and studies not clearly meeting the inclusion criteria were excluded. Disagreements were resolved by discussion with a third reviewer (PG) whenever necessary.

A standard data form was used to extract the following information: study population, demographic data and baseline characteristics of participants, details of the intervention and the control counterpart, results, moments of measurement; and information for assessment of risk of bias.

Relevant missing information was requested from the original authors. Procedures for estimation of missing data were performed whenever possible²⁹. If data were still insufficient after these processes, the outcome was included in descriptive analysis only.

Outcomes

The primary outcome was incidence of diabetes mellitus. We also reported change in glycemic levels (mean fasting or 2-hours glucose, or HbA_{1C}). Secondary outcomes were changes in the anthropometric measures of weight and waist circumference.

Risk of Bias (Quality) Assessment

Three reviewers in pairs (DS, GL, PG) independently assessed the quality of the studies. The disagreements were resolved by consensus or with the consultation of an additional author (WC).

We evaluated the risk of bias as described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions using the Cochrane Collaboration tool²⁹, with the following criteria: random sequence generation (selection bias); allocation concealment (selection bias); blinding (performance bias and detection bias) considering blinding of participants, personnel and those performing outcome assessment; incomplete outcome data (attrition bias); selective reporting (reporting bias); and other biases.

Data Analysis

We estimated relative risks for the incidence of diabetes mellitus. For continuous outcomes, we estimated mean differences from baseline. When standard deviations for changes were missing, we made imputations considering a conservator correlation equal to zero. We used random effects models with DerSimonian and Laird estimators for analyses of all outcomes. All statistical tests were two-sided and significance was defined as $P < 0.05$. We assessed statistical heterogeneity of treatment effects across studies using the I^2 metric statistics. The statistical analyses were performed using R version 3.5.0 (R Foundation for Statistical Computing). In addition, publication bias was examined using funnel plot and the Egger test (Stata 11.0, StataCorp, College Station, TX).

Results

Study Selection and Patient Characteristics

The flowchart for the selection and exclusion of studies is presented in Figure 1. After removing duplicates, we found a total of 1,895 abstracts from where 38 articles were considered as potentially eligible and assessed through full-text reading. We then excluded 23 additional studies, remaining with a total of 15 studies. The reasons for exclusion were: not a randomized controlled trial ($n = 4$)³⁰⁻³³, not reporting our primary outcomes ($n = 13$)³⁴⁻⁴⁶, study population not meeting our inclusion criteria specification ($n = 4$)⁴⁷⁻⁵⁰ and different reports from the same study ($n = 2$)^{51,52}.

The 15 studies included in the systematic review are described in Table 1. All articles were published within the last 10 years, except one¹¹. Studies took place in the United States¹¹⁻¹³, Australia^{14-16,25}, China¹⁷⁻²⁰, Spain²¹, Malaysia²², Israel²³ and Ireland²⁴. The number of women who were randomized in individual studies ranged from 28 to 573, with 8 studies including at least 100 participants^{11,16-21,23}. Ten studies specified eligibility criteria regarding the risk of diabetes: postpartum glucose intolerance^{11,17,18,20-22,24}, overweight or obesity^{13,22,24}, low level of physical activity^{12,25}, altered lipid profile²⁴, high waist circumference^{22,24}, family history of diabetes²², use of insulin during pregnancy¹⁷ or hypertension²⁴.

Duration of follow-up was 6 months or less in 5 studies^{12,14,15,18,22}, 1 year in 5 studies^{13,16,19,24,25}, and 2 years or more in 5 studies^{11,17,20,21,23}.

Most of the interventions focused on changes in diet and physical activity. Only one study mentioned incentive to breastfeed¹³. Three studies focused solely on the effectiveness of physical activity intervention^{12,15,25} and one only on diet²². Standard/brief advice on diet and/or exercise was considered to be comparable with usual care and accepted as the control comparison. Different ways of delivering the intervention were applied: Nine established remote contact^{11-16,18,20,25} (by phone, internet or postcards); four performed group sessions^{14,16,23,24}, and eleven had individual face-to-face contacts¹⁵⁻²⁵. From those which held individual meetings, two conducted home visits^{16,18} and the others held the sessions in the clinic/hospital.

Eight trials had data to estimate incident diabetes^{11,13,17-21,25}. Eleven trials measured glycemic control^{11,12,14-16,18,19,21-24}, and all trials investigated the effect on body weight. Overall, considerable heterogeneity was evident between studies in relation to several key characteristics, namely, the method of the intervention, the time lag since the pregnancy complicated by GDM, the degree of risk beyond having GDM, and the duration of follow-up.

Quality Assessment of Included Studies

Table 2 presents items necessary to assess risk of bias in each study according to the Cochrane Collaboration risk of bias tool for RCTs. Considering all studies included, 60% described adequate random sequence generation^{12-18,22,24} and 40% allocation concealment^{13-16,22,24}. We did not evaluate blinding of staff performing the interventions due to the nature of lifestyle interventions. Only 26% of the studies mentioned blinding of the outcome assessors^{12-14,22}, and it was frequently unclear whether blinding extended to all staff involved (laboratory technicians, staff making anthropometric assessments, data analysts). About half of the studies described exclusions and losses during follow-up^{12-14,16,17,21,22} and a similar proportion reported intention-to-treat analysis^{13,14,16,17,21,22,24}. Some studies^{11,19,20} though not mentioning intention to treat analysis or reasons for losses or exclusions, presented few such events, thus minimizing the possibility of bias due to incomplete outcome data.

Main results

Meta-analysis of the 8 studies reporting incident diabetes (Figure 2) revealed a borderline statistically significant relative reduction of 25% (RR=0.75; 95%CI: 0.55-1.03) in incidence with intervention. The results were homogeneous across studies ($I^2=10\%$). When stratified by time of randomization, only studies initiating earlier in the post-partum period showed a significant reduction (RR=0.61; 95%CI: 0.40-0.94; p for subgroup comparison=0.33). The overall absolute difference in incidence between groups was -0.04 (95%CI: -0.09; 0.01).

Figure 3 shows a funnel plot for the 8 studies reporting incidence of diabetes. We can observe a general funnel shape indicating that studies of lower precision were spread evenly on both sides of the average, suggesting absence of publication bias. The Egger test also indicated absence of publication bias (p=0.47).

Figures 4 and 5 showed a lack of effect of lifestyle interventions in mean fasting and 2h plasma glucose, with a non-significant difference from baseline on fasting glucose (MD= -0.13; 95%CI: -0.36; 0.09) mmol/L and on 2h glucose (MD= -0.12; 95%CI: 0.47; 0.23) mmol/L for 2h glucose. Only 3 studies reported HbA1c, without positive results.

Figures 6 and 7 showed that the lifestyle intervention had a moderate statistically significant greater reductions in mean weight (MD= -1.07; 95%CI: -1.43; -0.72) kg and BMI (MD= -0.94; 95%CI: -1.79; -0.09 kg/m²) respectively, effects being larger with longer follow-up. Figure 8 also show a statistically significant greater reduction in waist circumference (MD= -0.98; 95%CI: -1.75; -0.21) cm, also larger with longer follow-up.

Discussion

Evidence here summarized reveal that lifestyle changes started after a pregnancy complicated by GDM produce a 25% (RR=0.75; 95%CI: 0.55-1.03) reduction in diabetes risk which reaches borderline statistical significance. Effects appeared to be larger when the interventions were initiated within 6 months after birth (RR=0.61; 95%CI: 0.40-0.94; p for subgroup comparison=0.33). We found small but statistically significant reductions in weight, BMI and waist circumference, particularly with longer periods of intervention. In contrast, we found no change with intervention for final fasting or 2h glucose values.

The only previous meta-analysis reporting effects on diabetes incidence among women with recent gestational diabetes²⁶ included four of the eight trials here summarized. It did not report relative risks but found an absolute risk difference of (RD=-5.02%; 95%CI: -9.24; -0.80), consistent with the size of the risk reduction we found. With regard to weight changes, the previous meta-analysis²⁷ found a similar difference mean weight reduction (MD=-1.06; 95%CI: -1.68; -0.44) kg. We found no meta-analysis reporting effects on BMI, waist circumference, 2h glucose during an oral glucose tolerance test or HbA_{1C}. The only one reporting a summarized effect on fasting plasma glucose, like ours did not find a statistically significant difference in reduction (MD=-0.05; 95%CI: -0.21; 0.11 mmol/L).

The fact that reductions in incidence here reported were somewhat greater when the intervention initiated sooner after birth (RR=0.61 vs 1.00; p=0.11) may reflect stronger motivation to initiate lifestyle changes when women are closer to their GDM treatment during pregnancy. However, the number of studies initiating later is small to reach a conclusion. We have no explanation for the small size of changes in mean glucose values, but as numbers are not large, it is possible that outliers in glucose values, once diabetes developed, could influence these glucose means. Additionally, heterogeneity across studies for these outcomes was large.

We found a consistently greater effect in studies with longer follow-up across the three anthropometric measures. In these studies, the period of intervention was also of greater duration, which suggests the importance of maintaining support for lifestyle changes for a longer period, particularly given the women's frequently overwhelming tasks of motherhood. Of note also, since breastfeeding is often being performed during the post-partum period, weight loss recommended is usually small, thus requiring a longer period than the usual weight loss programs to reach weight loss goals.

There are several ongoing trials which may complete data collection and publish their results in the next three to four years⁵³⁻⁵⁶. Up to now, this is the most comprehensive summary reporting on the feasibility and effectiveness of lifestyle modifications soon after birth of mothers with gestational diabetes. Compared to the only previous meta-analysis reporting diabetes as an outcome²⁶, we have increased the number of studies involved, as well as the scope of the outcomes assessed.

Although effects are small, benefits are clinically relevant, since seemingly minimal changes in anthropometric measures over a short period translate into a 25% risk reduction of diabetes in women who are, on average, only 30 years old. We hope that these ongoing trials of longer duration and with greater support for lifestyle changes will produce larger effects, perhaps with results approaching the relative risk reduction of 53% found in *post-hoc* analyses focusing on women with previous gestational diabetes⁴⁷, treated about 9 to 10 years after the target pregnancy in the similarly more robust and longer DPP study.

Our study has strengths and limitations. First, the number of women randomized (1647) and the number of events (180) are still small, resulting in only borderline statistical significance. Of note however, funnel plot and Egger test indicated small chance of publication bias. The effect of 25% reduction in the incidence of diabetes is small but potentially clinically relevant. As suggested by the absolute risk difference we found, 4%, the number needed to treat is 25 women, in other words, we need to treat 25 women with GDM at postpartum with similar interventions to prevent one case of diabetes. Finally, the quality of most studies included in this review is not high. These limitations highlight the need for further studies to provide more accurate summary results.

In conclusion, our comprehensive meta-analysis suggests an effect of lifestyle intervention after a pregnancy complicated by gestational diabetes. The effect is smaller than those of the classic studies of lifestyle intervention to prevent diabetes in older subjects when offered more intensive interventions. Nonetheless, the benefits here reported for younger women with previous GDM suggest that interventions to prevent diabetes are feasible and may have potential clinical. Additional studies are needed to further tailor the delivery of lifestyle interventions to this particular period of life and to improve the quality of the evidence for their effectiveness when offered to women with GDM after pregnancy.

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Author Contributions

MS, PG and WC designed the study. DS, GL, PG and RM contributed to the literature search and data extraction. PG and PZ performed data analyses. BD, MS, PG, PZ, WC, participated in the interpretation, writing, and proofreading of the manuscript.

Funding

Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel-CAPES (grants 1680050 [PG], 156765 [DS] and 150079 [GL]).

Acknowledgments

None.

References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn [Internet]. International Diabetes Federation: Brussels, Belgium; 2017 [cited 2018 May 8]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* (London, England). 2016;387:1513–30.
3. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537–44.

4. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1783–9.
5. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343–50.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
7. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, Kowalski AJ, Magee MJ, Weber MB, et al. Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1808–17.
8. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376:1419–29.
9. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D’Agostino R, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA*. 2017;317:825–35.
10. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, Chavarro J, Rimm EB, Rich-Edwards J, et al. Association of History of Gestational Diabetes With Long-term Cardiovascular Disease Risk in a Large Prospective Cohort of US Women. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1735–42.
11. Wein P, Beischer N, Harris C, Permezel M. A trial of simple versus intensified dietary modification for prevention of progression to diabetes mellitus in women with impaired glucose tolerance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999;39:162–6.
12. Kim C, Draska M, Hess ML, Wilson EJ, Richardson CR. A web-based pedometer programme in women with a recent history of gestational diabetes. *Diabet Med*. 2012;29:278–83.
13. Nicklas JM, Zera CA, England LJ, Rosner BA, Horton E, Levkoff SE, et al. A web-based lifestyle intervention for women with recent gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;124:563–70.
14. Peacock AS, Bogossian FE, Wilkinson SA, Gibbons KS, Kim C, McIntyre HD. A Randomised Controlled Trial to Delay or Prevent Type 2 Diabetes after Gestational Diabetes: Walking for Exercise and Nutrition to Prevent Diabetes for You. *Int J Endocrinol*. 2015;423717.

15. McIntyre HD, Peacock A, Miller YD, Koh D, Marshall AL. Pilot study of an individualised early postpartum intervention to increase physical activity in women with previous gestational diabetes. *Int J Endocrinol.* 2012;892019.
16. O'Reilly SL, Dunbar JA, Versace V, Janus E, Best JD, Carter R, et al. Mothers after Gestational Diabetes in Australia (MAGDA): A Randomised Controlled Trial of a Postnatal Diabetes Prevention Program. *PLoS Med.* 2016;13:e1002092.
17. Shek NWM, Ngai CSW, Lee CP, Chan JYC, Lao TTH. Lifestyle modifications in the development of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Chinese women who had gestational diabetes mellitus: a randomized interventional trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289:319–27.
18. Ji Wen Wen. Effects of a lifestyle intervention on glycometabolism in women having gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance after delivery. [Beijing]: School of Nursing, PeKing Union Medical College; 2011.
19. Hu G, Tian H, Zhang F, Liu H, Zhang C, Zhang S, et al. Tianjin Gestational Diabetes Mellitus Prevention Program: study design, methods, and 1-year interim report on the feasibility of lifestyle intervention program. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98:508–17.
20. Yu X, Wu X, Zhang Y, Mao Y. The Effects of Lifestyle Intervention on Insulin Resistance and Islet β Cell Function in Gestational Diabetes Patients with Postpartum Impaired Glucose Regulation. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Non-Communicable Diseases.* 2012;560–2.
21. Pérez-Ferre N, Del Valle L, Torrejón MJ, Barca I, Calvo MI, Matía P, et al. Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical-based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clin Nutr.* 2015;34:579–85.
22. Shyam S, Arshad F, Abdul Ghani R, Wahab NA, Safii NS, Nisak MYB, et al. Low glycaemic index diets improve glucose tolerance and body weight in women with previous history of gestational diabetes: a six months randomized trial. *Nutr J.* 2013;12:68.
23. Zilberman-Kravits D, Meyerstein N, Abu-Rabia Y, Wiznitzer A, Harman-Boehm I. The Impact of a Cultural Lifestyle Intervention on Metabolic Parameters After Gestational Diabetes Mellitus A Randomized Controlled Trial. *Matern Child Health J [Internet].* 2018; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29411251>
24. O'Dea A, Tierney M, McGuire BE, Newell J, Glynn LG, Gibson I, et al. Can the Onset of Type 2 Diabetes Be Delayed by a Group-Based Lifestyle Intervention in Women with Prediabetes following Gestational Diabetes Mellitus (GDM)? Findings from a Randomized Control Mixed Methods Trial. *J Diabetes Res.* 2015;798460.

25. Cheung NW, Smith BJ, van der Ploeg HP, Cinnadaio N, Bauman A. A pilot structured behavioural intervention trial to increase physical activity among women with recent gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92:e27-29.
26. Pedersen ALW, Terkildsen Maindal H, Juul L. How to prevent type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes? A systematic review of behavioural interventions. *Prim Care Diabetes.* 2017;11:403–13.
27. Gilinsky AS, Kirk AF, Hughes AR, Lindsay RS. Lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention in women with prior gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of behavioural, anthropometric and metabolic outcomes. *Prev Med Rep.* 2015;2:448–61.
28. Guo J, Chen J-L, Whittmore R, Whitaker E. Postpartum Lifestyle Interventions to Prevent Type 2 Diabetes Among Women with History of Gestational Diabetes: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Womens Health (Larchmt).* 2016;25:38–49.
29. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:e1-34.
30. Mukerji G, McTavish S, Glenn A, Delos-Reyes F, Price J, Wu W, et al. An Innovative Home-Based Cardiovascular Lifestyle Prevention Program for Women With Recent Gestational Diabetes: A Pilot Feasibility Study. *Canadian Journal of Diabetes.* 2015;39:445–50.
31. Philis-Tsimikas A, Fortmann AL, Dharkar-Surber S, Euyoque JA, Ruiz M, Schultz J, et al. Dulce Mothers: an intervention to reduce diabetes and cardiovascular risk in Latinas after gestational diabetes. *Translational Behavioral Medicine.* 2014;4:18–25.
32. Brazeau A-S, Leong A, Meltzer SJ, Cruz R, DaCosta D, Hendrickson-Nelson M, et al. Group-based activities with on-site childcare and online support improve glucose tolerance in women within 5 years of gestational diabetes pregnancy. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:104.
33. Ferrara A, Ehrlich SF, Feng J, Quesenberry CP, Moore SD, Hedderson MM. Postpartum weight loss is associated with improved glucose and insulin homeostasis in women with a history of gestational diabetes (GDM). *Diabetes.* 2012;61:A339.
34. Liu H, Wang L, Zhang S, Leng J, Li N, Li W, et al. One-year weight losses in the Tianjin Gestational Diabetes Mellitus Prevention Programme: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1246–55.
35. Liu H, Wang L, Zhang S, Leng J, Li N, Li W, et al. 1 year weight losses in the Tianjin Gestational Diabetes Mellitus Prevention Program: A randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:S11.

36. McCance DR, Draffin C, Patterson CC, Francis L, Irwin J, McConnell M, et al. Postnatal lifestyle intervention for overweight women with previous gestational diabetes mellitus (PAIGE): A pilot randomised controlled trial. *Ir J Med Sci.* 2016;185:S401.
37. McManus R, Miller D, Mottola M, Giroux I, Donovan L. Translating Healthy Living Messages to Postpartum Women and Their Partners After Gestational Diabetes (GDM): Body Habitus, A1C, Lifestyle Habits, and Program Engagement Results From the Families Defeating Diabetes (FDD) Randomized Trial. *Am J Health Promot.* 2017;890117117738210.
38. Reinhardt JA, van der Ploeg HP, Grzegorzulka R, Timperley JG. Implementing lifestyle change through phone-based motivational interviewing in rural-based women with previous gestational diabetes mellitus. *Health Promot J Austr.* 2012;23:5–9.
39. Smith BJ, Cinnadaio N, Cheung NW, Bauman A, Tapsell LC, van der Ploeg HP. Investigation of a lifestyle change strategy for high-risk women with a history of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106:e60-63.
40. Stuebe AM, Bonuck K, Adatorwovor R, Schwartz TA, Berry DC. A Cluster Randomized Trial of Tailored Breastfeeding Support for Women with Gestational Diabetes. *Breastfeed Med.* 2016;11:504–13.
41. Athavale P, Thomas M, Delgadillo-Duenas AT, Leong K, Najmabadi A, Harleman E, et al. Linking High Risk Postpartum Women with a Technology Enabled Health Coaching Program to Reduce Diabetes Risk and Improve Wellbeing: Program Description, Case Studies, and Recommendations for Community Health Coaching Programs. *J Diabetes Res.* 2016;4353956.
42. Brown SD, Guterman J, Gordon N, Tsai AL, Hedderson MM, Ferrara A. Evaluating a postpartum diabetes prevention program: The gestational diabetes' effects on moms (GEM) trial. *Diabetes.* 2017;66:A216.
43. Ferrara A, Hedderson MM, Brown SD, Albright CL, Ehrlich SF, Tsai A-L, et al. The Comparative Effectiveness of Diabetes Prevention Strategies to Reduce Postpartum Weight Retention in Women With Gestational Diabetes Mellitus: The Gestational Diabetes' Effects on Moms (GEM) Cluster Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2016;39:65–74.
44. Ferrara A, Hedderson MM, Albright CL, Brown SD, Ehrlich SF, Mevi AA, et al. Reduced Postpartum Weight Retention with a DPP-derived Lifestyle Intervention: The Gestational Diabetes' Effects on Moms (GEM) Cluster Randomized Trial. *Diabetes.* 2014;63:A94–5.
45. Ferrara A, Hedderson MM, Albright CL, Ehrlich SF, Quesenberry CP, Peng T, et al. A pregnancy and postpartum lifestyle intervention in women with gestational diabetes mellitus reduces diabetes risk factors: a feasibility randomized control trial. *Diabetes Care.* 2011;34:1519–25.
46. Jelsma JGM, van Poppel MNM, Smith BJ, Cinnadaio N, Bauman A, Tapsell L, et al. Changing psychosocial determinants of physical activity and diet in women with a history of gestational

diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2018;34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2942> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843034>

47. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4774–9.
48. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1646–53.
49. Huvinen H, Koivusalo S, StachLempinen B, Kautiainen H, Eriksson J. Effects of a lifestyle intervention during pregnancy and 1-year postpartum -results from the RADIEL study. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32:161.
50. Huvinen E, Koivusalo SB, Meinilä J, Valkama A, Tiitinen A, Rönö K, et al. Effects of a Lifestyle Intervention During Pregnancy and First Postpartum Year: Findings From the RADIEL Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1669–77.
51. Shyam S, Fatimah A, Rohana AG, Norasyikin AW, Karuthan C, Shanita N, et al. Lowering dietary glycaemic index through nutrition education among Malaysian women with a history of gestational diabetes mellitus. *Malays J Nutr*. 2013;19:9–24.
52. Ghani RA, Shyam S, Arshad F, Wahab NA, Chinna K, Safii NS, et al. The influence of fasting insulin level in post-gestational diabetes mellitus women receiving low-glycaemic-index diets. *Nutrition & Diabetes*. 2014;4.
53. Schmidt MI, Duncan BB, Castilhos C, Wendland EM, Hallal PC, Schaun BD, et al. Lifestyle INtervention for Diabetes prevention After pregnancy (LINDA-Brasil): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:68.
54. Chasan-Taber L, Marcus BH, Rosal MC, Tucker KL, Hartman SJ, Pekow P, et al. Estudio Parto: postpartum diabetes prevention program for hispanic women with abnormal glucose tolerance in pregnancy: a randomised controlled trial - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:100.
55. Clinical Trials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2018 June 18. Identifier NCT03559621, Melinda Pilot Study (MELINDA); 2018 June 18 [cited 2018 June 27]; [about 8 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03559621?term=NCT03559621&rank=1>
56. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2016 Apr 20. Identifier NCT02744300, Balance After Baby Intervention for Women with Recent Gestational Diabetes (BABI2); 2017 July 13 [cited 2018 June 27]; [about 7 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02744300?term=NCT02744300&rank=1>

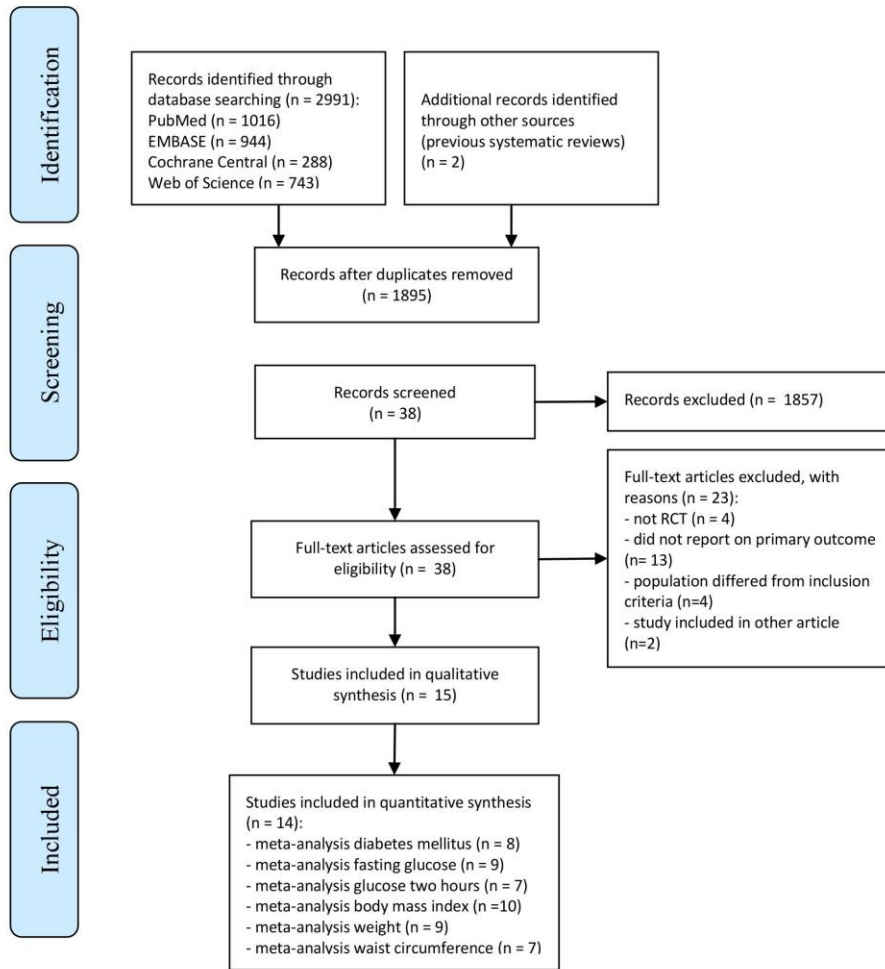


Figure 1- Flow chart summarizing the process for the identification of the eligible studies.

Table 1 –Characteristics of the included studies.

<i>First author and year</i>	<i>Country</i>	<i>Sample size (random ized)</i>	<i>Period of intervention following partum: start point; endpoint.</i>	<i>Inclusion criterion in addition to recent GDM</i>	<i>Intervention duration/ Follow-up</i>	<i>Focus of interventions</i>	<i>Mode of interventions</i>	<i>Outcome measures</i>
Cheung, 2011	Australia	43	Not specified; 4 years	Sedentary habits	1 year	Exercise	1 individual meeting (clinic visit) pedometer 5 telephone contacts 7 postcards	DM BMI
Hu, 2012	China	444	1 year; 6 years	-	1 year (in this article; total follow-up 2 years)	Diet and exercise	6 individual meetings (clinic visits)	DM FBG OGTT HbA _{1c} BMI WC
Ji, 2011	China	144	Shortly after partum; not specified.	Postpartum IGT or IFG	4 months	Diet and exercise	4 individual meetings (home visits) Diary (diet, exercise, weight, postprandial blood glucose) 3 telephone contacts	DM FBG OGTT HbA _{1c} BMI Weight
Kim, 2012	United States	49	Not specified; 3years	Sedentary habits	3 months	Exercise	Web content Internet forum Pedometer Text messages	FBG OGTT BMI Weight WC
McIntrye, 2012	Australia	28	Shortly after partum; not specified.	-	3 months	Exercise	1 individual meeting (clinic visit) 7 telephone contacts	FBG Weight WC
Nicklas, 2014	United States	75	Shortly after partum; not specified.	BMI > 22/24kg/m ² and< 50kg/m ²	1 year	Diet and exercise; breastfeeding	12 web modules Lifestyle coach available by phone or email Support material (laptop, scale, measuring cups and spoons, membership to the gym)	DM BMI Weight
O'Dea, 2015	Ireland	50	1 year post partum; 3 years	IGT, IFG or insulin resistance (HOMA) + 2 of the following: hypertension,	12 - 16 weeks of intervention/1 year of	Diet and exercise	1 individual meeting (clinic visit) 12 group sessions with individual meeting at the end of each group session	FBG OGTT BMI Weight

				high total cholesterol, triglycerides or LDL-C, low HDL-C, BMI >30kg/m ² , WC>88 cm.	follow-up			WC
O'Reilly, 2016	Australia	573	Notspecified; 1year	-	1 year	Diet and exercise	1 individual meeting (home visit) 5 group sessions 2 telephone contacts	FBG BMI Weight WC
Peacock, 2015	Australia	31	6 months after partum; 2years	-	3 months	Diet and exercise	4 nutrition coaching workshops Pedometer Text messages if the participant uploaded accelerometry data	FBG BMI Weight WC
Pérez-Ferre, 2015	Spain	260	Shortly after partum; not specified.	Exclusion of postpartum IFG	3 years	Diet and exercise	Training exercise (at the hospital, 20 training sessions in 10 weeks) 4 individual meetings (clinic visits)	DM FBG HbA _{1c} BMI WC
Shek, 2014	China	450	Shortly after partum; not specified.	Postpartum IGT; exclusion if insulin use during pregnancy	3 years	Diet and exercise	7 individual meetings (clinic visits) Diary (diet and exercise) of 5 days prior to each visit	DM BMI
Shyam, 2013	Malaysia	77	Shortly after partum; not specified.	Family history of diabetes and: BMI >23kg/m ² or WC 80 cm or IGT or IFG	6 months	Diet	1 individual meeting (clinical visit)	FBG OGTT BMI Weight WC
Wein, 1999	United States	200	Shortly after partum; not specified.	Postpartum IGT	7.1 to 81 months (median of 51months)	Diet and exercise	3 monthly telephone contacts	DM FBG OGTT BMI
Yu, 2012	China	126	Shortly after partum; not specified.	Postpartum IGT/IFG	2 years	Diet and exercise	4 individual meetings (clinic visits) 4 telephone contacts	DM BMI
Zilberman-Kravits, 2018	Israel	180	3-4 months after partum; not specified.	-	2 years	Diet and exercise	3 individual meetings (clinic visits) 3 to 4 group sessions	FBG BMI Weight WC

IFG=impaired fasting glucose; IGT=impaired glucose tolerance; DM=diabetes mellitus; FBG=fasting blood glucose; OGTT=standard 2h oral glucose tolerance test; HbA_{1c}=glycated hemoglobin; BMI=body mass index; WC=waist circumference; GDM=gestational diabetes mellitus; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol.

Table 2 -Risk of bias among included studies.

	Adequate random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of outcome assessment	Description of losses and exclusions	Intention-to-treat analysis	Free from selective reporting
Cheung 2011	Not informed	Not informed	Not informed	No	No	Unclear ^d
Hu 2012	Not informed	Not informed	Not informed	No	No	Yes
Ji 2011	Yes	Not informed	Not informed	No	No	Unclear ^d
Kim 2012	Yes	Not informed	Yes ^a	Yes	No	No
McIntrye 2012	Yes	Yes	Not informed	No	No	Yes
Nicklas 2014	Yes	Yes	Yes ^b	Yes	Yes	Yes
O'Dea 2015	Yes	Yes	Not informed	No	Yes	Unclear ^d
O'Reilly 2016	Yes	Yes	Not informed	Yes	Yes	Yes
Peacock 2015	Yes	Yes	Yes ^b	Yes	Yes	Yes
Pérez-Ferre 2015	Not informed	Not informed	Not informed	Yes	Yes	Yes
Shek 2014	Yes	Not informed	Not informed	Yes	Yes	Unclear ^d
Shyam 2013	Yes	Yes	Yes ^{ac}	Yes	Yes	Yes
Wein 1999	Not informed	Not informed	Not informed	No	No	Unclear ^d
Yu 2012	Not informed	Not informed	Not informed	No	No	Unclear ^d
Zilberman-Kravits 2018	No	Not informed	Not informed	No	No	Yes

^aBlinding of staff obtaining anthropometry

^bBlinding of data analysts

^cBlinding of laboratory technicians

^dStudy registration or published protocol not found

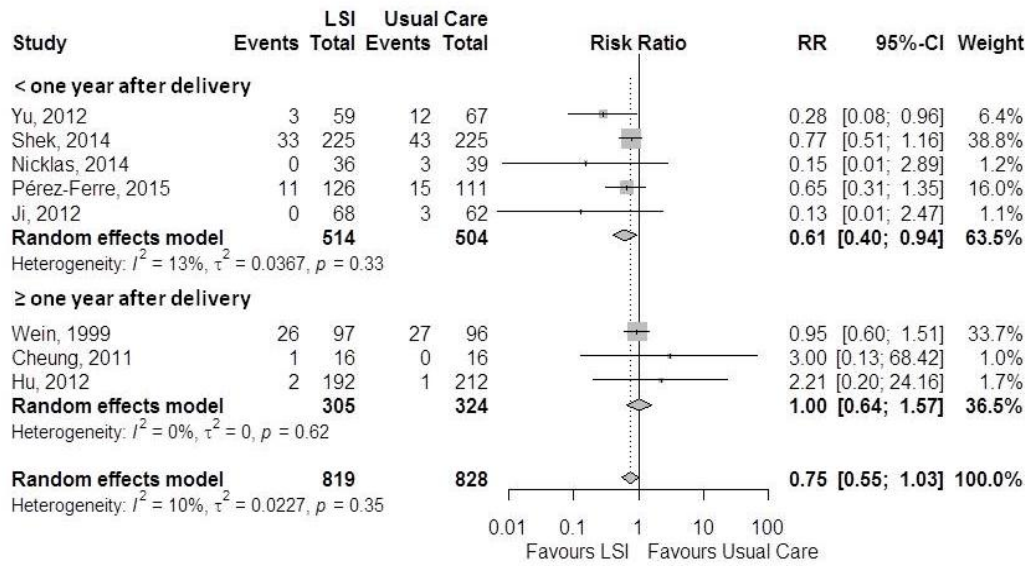


Figure 2 - Meta-analysis of the effects of lifestyle interventions (LSI) in diabetes incidence according to post-partum time at randomization.

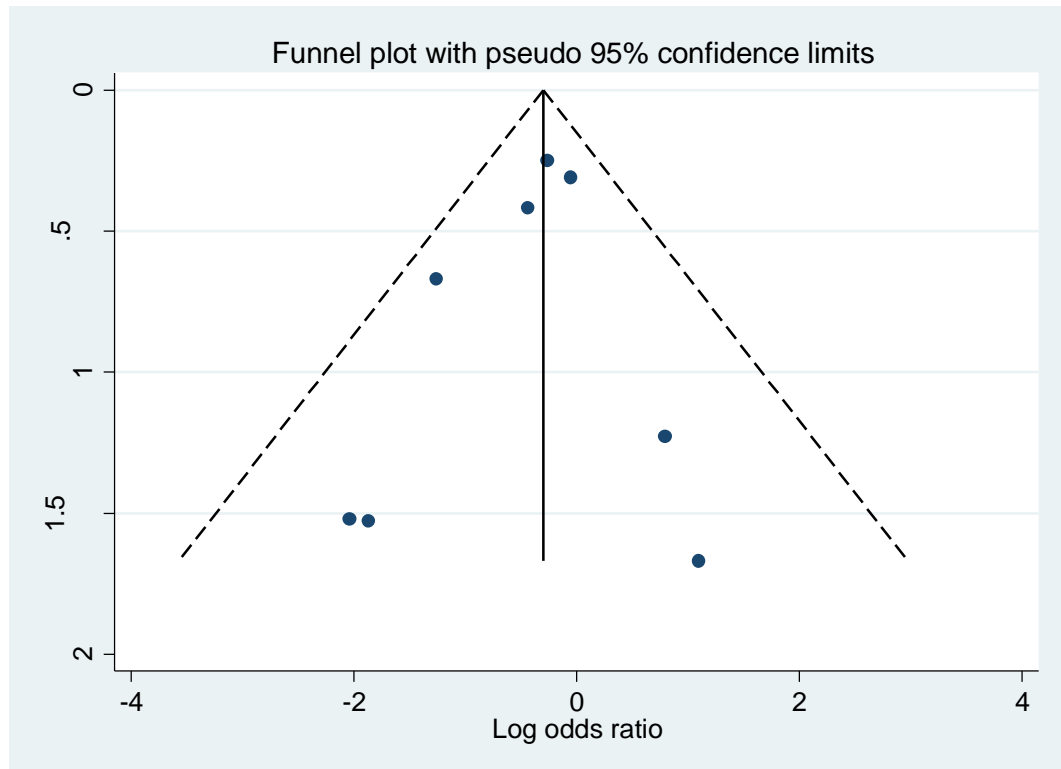


Figure 3 - Funnel plot, using data from 8 trials with information for diabetes incidence. Log-odds ratios all displayed on the horizontal axis.

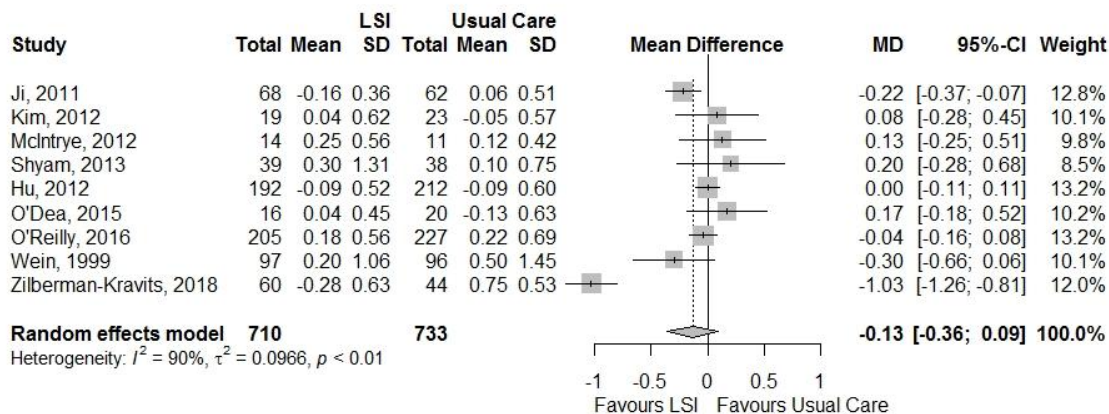


Figure 4 - Meta-analysis of the effects of lifestyle interventions (LSI) in fasting glucose change (mmol/L) from baseline to the end of follow up.

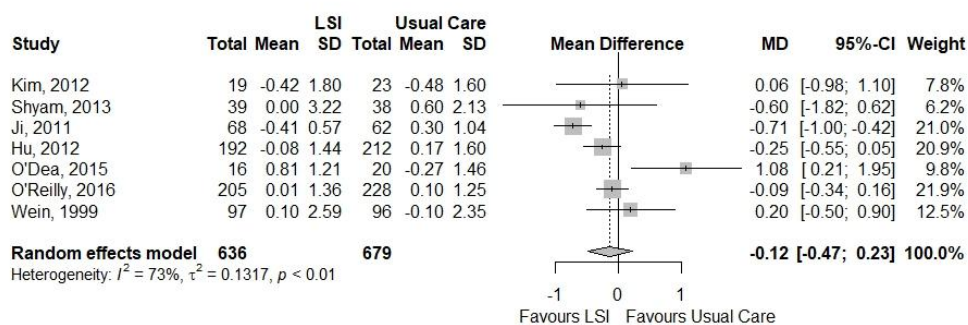


Figure 5 - Meta-analysis of the effects of lifestyle interventions (LSI) in 2-hours glucose change (mmol/L) from baseline to the end of follow up.

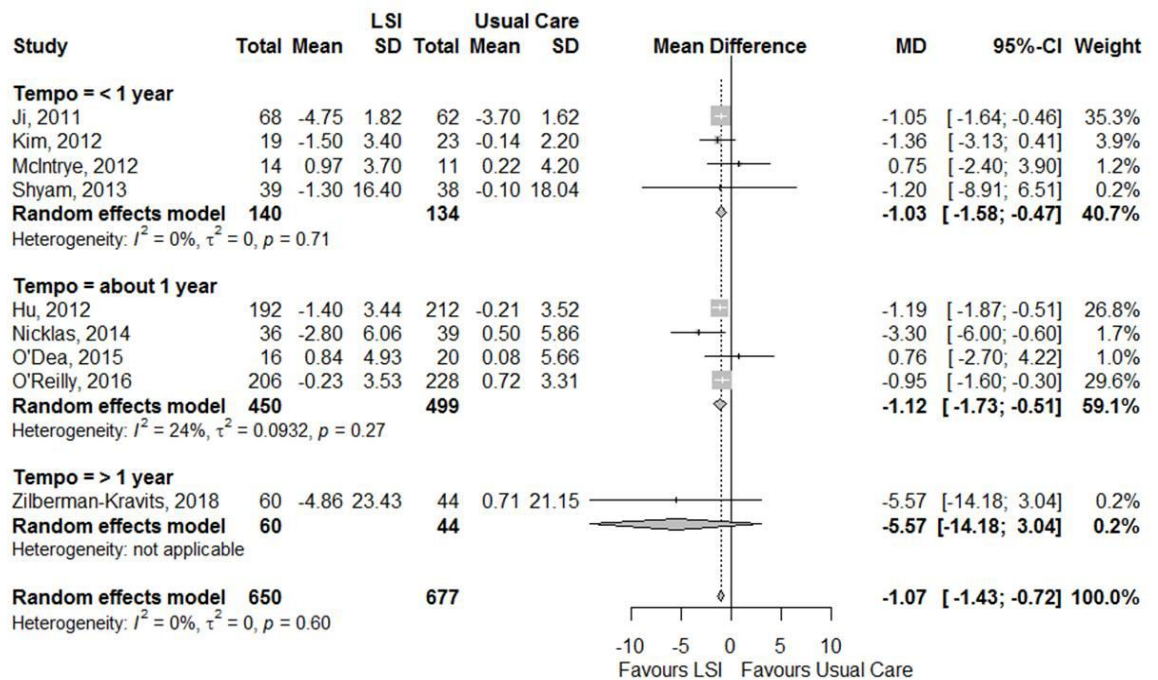


Figure 6 - Meta-analysis of the effects of lifestyle interventions (LSI) in weight change (kg) from baseline to the end of follow up, according to the duration of follow-up.

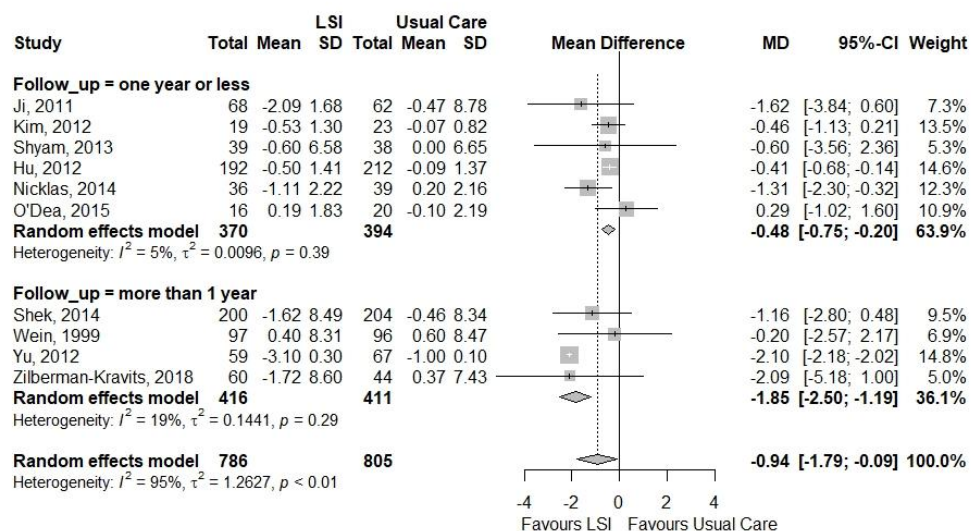


Figure 7 - Meta-analysis of the effects of lifestyle interventions (LSI) in BMI change (kg/m²) from baseline to the end of follow up, according to the duration of follow-up.

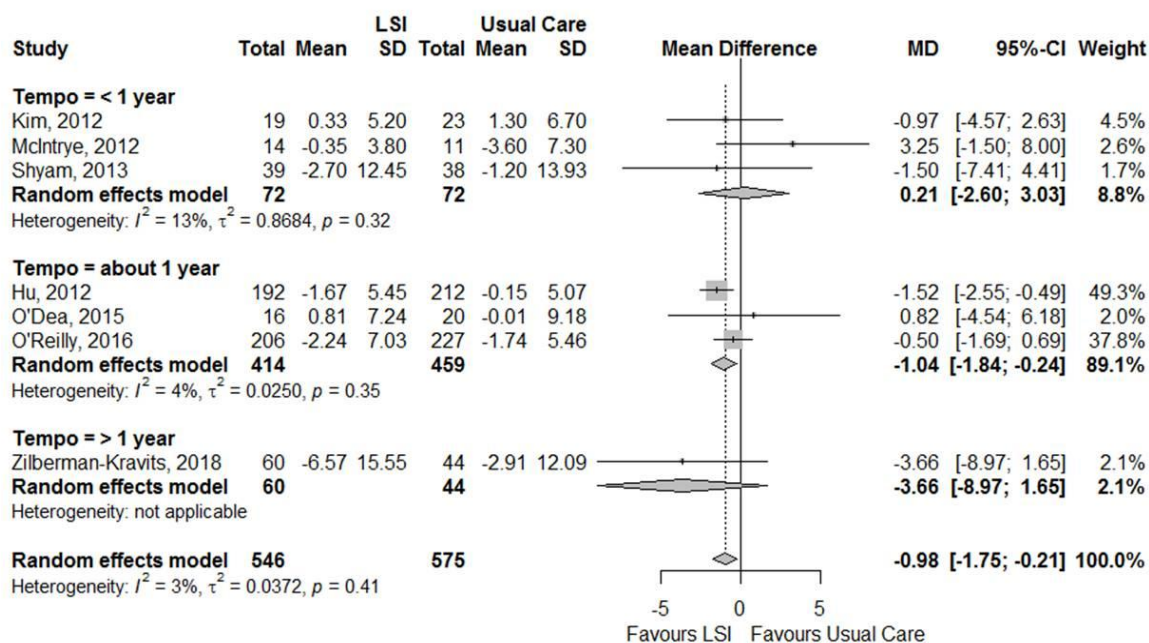


Figure 8 - Meta-analysis of the effects of lifestyle interventions (LSI) in waist circumference change (cm) from baseline to the end of follow up, according to the duration of follow-up.

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta metanálise sugere que intervenções no estilo de vida após o parto em mulheres com diabetes gestacional, em comparação a um grupo controle, poderiam produzir os seguintes benefícios:

1 - Possível redução de 25% na incidência de diabetes nos primeiros quatro anos após o parto, considerando uma significância estatística limítrofe (RR= 0,75; IC 95%: 0,55 - 1,03). Tendência para maior redução quando a intervenção é oferecida no primeiro ano após o parto (RR= 0,61; IC 95%: 0,40 - 0,94; p = 0,11 para comparação dos sub-grupos). Mínimas reduções (não significativas), nas médias das glicemias em jejum e 2h após sobrecarga de glicose respectivamente: -0,13 mmol/L (IC 95%: -0,36 - 0,09 mmol/L) e -0,12 mmol/L (IC 95%: 0,47 - 0,23 mmol/L).

2 - Modesta redução em indicadores antropométricos:

- média de peso: -1,07 kg (IC 95%: -1,43; -0,72 kg);

- média de IMC: -0,94 kg/m² (IC 95%: -1,79; -0,09 kg/m²). Maiores reduções de IMC foram observadas com maior tempo de acompanhamento.

- média da circunferência da cintura -0,98 cm; IC 95%: -1,75; -0,21 cm).

Algumas considerações finais se fazem necessárias:

1- O efeito observado para intervenções após o parto em mulheres com diabetes gestacional foi menor do que o observado em estudos clássicos

de intervenção no estilo de vida para prevenir diabetes. Nos estudos clássicos as intervenções foram mais estruturadas e intensas, em geral com financiamento que permitisse isso. Além disso, as intervenções foram oferecidas para pessoas de maior idade, provavelmente com maior disponibilidade de tempo. Quando oferecidas ao grupo de mulheres aqui revisadas, dadas as dificuldades com suas responsabilidades maternas imediatas, o efeito esperado poderia ser menor. Isso é condizente com o pequeno efeito observado no peso. É possível também que mulheres com diabetes gestacional desenvolvam um tipo mais de diabetes mais resistente a mudanças de estilo de vida.

De qualquer modo, se confirmada com mais estudos, a magnitude do efeito poderia ser considerada relevante, traduzindo-se na necessidade de intervenção no estilo de vida em 25 mulheres para prevenir um caso de diabetes em até quatro anos após o parto ($NNT = 100/4 = 25$).

Ressalta-se ainda que os benefícios aqui relatados para mulheres jovens com DMG prévio indicam que as intervenções para prevenir o diabetes são viáveis e podem ter grande relevância. Além disso, sugerem que pequenas mudanças de peso já podem se traduzir em relevantes efeitos na prevenção do diabetes.

2- Estudos adicionais são necessários para adequar a condução de intervenções no estilo de vida a esse público específico e melhorar a qualidade das evidências para avaliação de sua eficácia.

ANEXOS

a. Registro no PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*)

PROSPERO International prospective register of systematic reviews



Lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis
Pâmella Goveia, Wilson Cañon Montañez, Danilo de Paula Santos, Gabriela Wünsch Lopes, Bruce Duncan, Maria Inês Schmidt

Citation

Pâmella Goveia, Wilson Cañon Montañez, Danilo de Paula Santos, Gabriela Wünsch Lopes, Bruce Duncan, Maria Inês Schmidt. Lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2018 CRD42018092440 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018092440

Review question

Are lifestyle interventions effective for the prevention of type 2 diabetes mellitus when targeting women with a diagnosis gestational diabetes?

Searches

The following databases will be searched for relevant studies: PubMed/MEDLINE and EMBASE. No language or publication period restrictions will be applied. We will also search databases of ongoing trials (<http://www.controlled-trials.com/> with links to several databases and <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>). Additionally, we will revise the reference lists of included trials, (systematic) reviews and meta-analyses to check for other possible studies to be included.

Search strategy

http://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/92440_STRATEGY_20180328.pdf

Types of study to be included

Randomized controlled trials.

Condition or domain being studied

Gestational diabetes mellitus

Prevention of type 2 diabetes mellitus

Lifestyle interventions

Participants/population

Inclusion: Women with previous gestational diabetes (any recognized diagnostic criteria).

Exclusions: Women with current or previous diagnosis of Type 1 or Type 2 diabetes; trial in which the recruitment strategy was not based on a diagnosis of gestational diabetes.

Intervention(s), exposure(s)

Inclusion: Lifestyle interventions aimed at changing diet and/or physical activity/sedentary behavior and/or breastfeeding for preventing development of type 2 diabetes mellitus. Exclusion: We will exclude studies based on pharmacological interventions.

Comparator(s)/control

Usual care (non-pharmacological treatments).

Context

Main outcome(s)

Development of type 2 diabetes mellitus (incidence).

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Additional outcome(s)

- Change in mean fasting glucose or 2-hours glucose or A1C .
- Changes in mean anthropometric measures: body weight, body mass index (BMI) , waist circumference .

Data extraction (selection and coding)

Two reviewers will independently analyze the titles and abstracts of every paper retrieved from the literature search to identify potentially eligible studies. Studies obviously not meeting inclusion criteria will be eliminated at this stage. The full text of the remaining papers will be obtained for further examination. Disagreements will be resolved by discussion with a third reviewer whenever necessary.

A standard data form will be used to extract data from selected studies. The following information will be extracted: study setting; study population and participant demographics and baseline characteristics; details of the intervention and control conditions; outcomes and times of measurement; information for assessment of the risk of bias.

Any relevant missing information on the trial will be sought from the original authors of the article, if required.

Risk of bias (quality) assessment

Two reviewers will independently assess the quality of the studies. Possible disagreements will be resolved by consensus, or with consultation of a third party. We will assess risk of bias using the Cochrane Collaboration's tool, using the following criteria: random sequence generation (selection bias); allocation concealment (selection bias); blinding (performance bias and detection bias) considering blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessment; incomplete outcome data (attrition bias); selective reporting (reporting bias); other biases.

We will judge risk of bias as 'low-risk', 'high-risk' or 'unclear risk', and use individual bias items as described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. We will attach a 'risk of bias graph' figure and 'risk of bias summary' figure.

Strategy for data synthesis

Narrative synthesis for each outcome will be provided in text and in evidence tables. When appropriate, data will be combined and synthesized in a meta-analysis using Comprehensive Meta-Analysis (CMA) software. We will combine risk ratios (or risk differences) for dichotomous data and mean differences for continuous data using random-effects models. All data will be presented with 95% confidence intervals. Statistical heterogeneity between trials will be assessed using the I² statistic.

Analysis of subgroups or subsets

Possible subgroup analysis are based on the time after delivery that the intervention started (for example, less than 2 years vs 2-5 years).

Contact details for further information

Pâmella Goveia
pamellagoveia@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Review team members and their organisational affiliations

Ms Pâmella Goveia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Dr Wilson Cañon Montañez. Universidad de Antioquia
Mr Danilo de Paula Santos. Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Ms Gabriela Wünsch Lopes. Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Professor Bruce Duncan. Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Professor Maria Inês Schmidt. Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Anticipated or actual start date

15 February 2018

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Anticipated completion date
15 June 2018

Funding sources/sponsors
None

Conflicts of interest

Language
English

Country
Brazil

Stage of review
Review_Ongoing

Subject index terms status
Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms
Diabetes Mellitus, Type 2; Diabetes, Gestational; Female; Health Promotion; Humans; Life Style; Pregnancy

Date of registration in PROSPERO
09 April 2018

Date of publication of this version
09 April 2018

Details of any existing review of the same topic by the same authors

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Versions
09 April 2018

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.