

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



TESE DE DOUTORADO

Avaliação do critério diagnóstico para o diabetes mellitus gestacional proposto pela Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez e do rastreamento pela glicemia em jejum

NELLY JANET TRUJILLO BAGNASCO

Orientadora: Profa. Dra. MARIA INÊS SCHMIDT

Fevereiro de 2013, Porto Alegre.

CIP - Catalogação na Publicação

Trujillo Bagnasco, Nelly Janet

Avaliação do critério diagnóstico para o diabetes mellitus gestacional proposto pela Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez e do rastreamento pela glicemia em jejum / Nelly Janet Trujillo Bagnasco. -- 2013.

94 f.

Orientadora: Maria Inês Schmidt.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. diabetes gestacional. 2. critérios diagnósticos. 3. recém-nascido grande para idade gestacional. 4. pré-eclâmpsia. 5. teste de rastreamento. I. Schmidt, Maria Inês, orient. II. Título.

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



TESE DE DOUTORADO

**Avaliação do critério diagnóstico para o diabetes mellitus
gestacional proposto pela Associação Internacional de Grupos de
Estudo em Diabetes e Gravidez e do rastreamento pela glicemia
em jejum**

NELLY JANET TRUJILLO BAGNASCO

Orientadora: Profa. Dra. MARIA INÊS SCHMIDT

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

Porto Alegre, Brasil.

2013

BANCA EXAMINADORA

Dra. Cristina Dickie de Castilhos, Projeto ELSA-RS.

Prof. Dr. Lloyd Chambless, University of North Carolina.

Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal-Pizzol, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

DEDICATÓRIA

Para minha mãe

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos Profs. Maria Inês Schmidt e Bruce Duncan pela oportunidade que me brindaram, de estudar epidemiologia.

À Dra. Maria Inês Schmidt pela orientação, ensinamentos, ajuda na elaboração e revisão desta tese. Também pela dedicação, paciência e apoio durante o período de doutorado.

Ao Prof. Álvaro Vigo pela disponibilidade, simplicidade e excelência ao ensinar estatística.

Às meninas Cristiane, Patricia, Gabriele, Michele, Tatiani, Juliana, Jéssica, Thiane, Cristina, pessoas de grande valor humano, obrigada pela amizade de vocês.

Aos colegas de doutorado Maicon, Edyane e Luciana pelos momentos de trabalho e estudo compartilhados.

Aos colegas e amigos do estudo ELSA-RS pela amizade e companheirismo durante todo o tempo do curso.

À Gabi, Fernando e Vanessa pelo trabalho de secretários, sempre tão importante.

Aos professores deste Programa de Pós-Graduação por dedicarem tempo ao ensino da Epidemiologia.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior por brindar bolsas de estudos aos estudantes estrangeiros.

Às Profas. Dras. Adriana Mimbacas e Susana González pelo incentivo para realização de doutorado no exterior.

Às minhas eternas amigas Sandra, Marcela e Marisa pela sua força, incentivo e amizade sempre presente.

À Sílvia pela boa acolhida quando cheguei a Porto Alegre e a amizade desde então.

À Magui e Fede pela amizade durante todo esse tempo que estou no Brasil.

Ao meu amigo Martin pelo companheirismo, amizade e pelos sábios conselhos.

Aos meus pais, Maria Elena e Heber Antonio, pelo apoio e carinho.

Aos meus irmãos pelo estímulo e compreensão na minha ausência em momentos tão importantes de suas vidas. Obrigada a meus sobrinhos lindos, Mateo e Facundo.

Sumário

Abreviaturas e siglas.....	1
RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	4
1. APRESENTAÇÃO	6
2. INTRODUÇÃO.....	7
3. REVISÃO da LITERATURA	10
3.1. Diabetes mellitus gestacional: aspectos gerais.....	10
3.1.a. Definição	10
3.1.b. Fisiopatologia.....	10
3.1.c. Fatores de risco	11
3.1.d. Prevalência/incidência e tendência temporal	14
3.2. Rastreamento e Critérios Diagnósticos: controvérsias.....	15
3.2.a. Rastreamento.....	15
3.2.b. Diagnóstico	18
3.3. Rastreamento e diagnóstico no Brasil.....	21
3.4. Estudos sobre glicemia e desfechos maternos e fetais e as recomendações propostas pela Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez	24
3.4.1. Estudo Hiperglicemia e Desfechos Adversos na Gravidez.....	24
3.4.2. Outros estudos sobre glicemia e desfechos maternos e perinatais.....	27

3.4.3. Recomendações da Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez	28
3.5. Estudos que avaliam o critério da Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez	31
4. OBJETIVOS	37
4.1. Justificativa	37
4.2. Objetivos	38
4.2.a. Objetivo geral.....	38
4.2.b. Objetivos específicos	38
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
6. ARTIGOS.....	52
ARTIGO 1. Impact of the IADPSG diagnostic criteria for Gestational Diabetes mellitus in a cohort of pregnant women in Brazil.	52
ARTIGO 2. Fasting plasma glucose as a screening test for gestational diabetes mellitus defined by the IADPSG criteria.....	70
CONCLUSÕES e CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	86

Abreviaturas e siglas

ADA- Associação Americana de Diabetes

ADIPS- Sociedade Australiana de Diabetes na gravidez

CDA- Associação Canadense de Diabetes

ROC- Curvas de características de operação do receptor

DM- Diabetes mellitus

DMG- Diabetes mellitus gestacional

DT1- Diabetes mellitus tipo 1

DT2- Diabetes mellitus tipo 2

EASD- Associação Europeia do estudo em Diabetes

EBDG- Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional

GIG- Grande para idade gestacional

GPJ- Glicemia plasmática de jejum

HAPO- Hiperglicemia e Desfechos Adversos na Gravidez

IADPSG- Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez
(*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*)

IMC- Índice de massa corporal

NDDG- Grupo Nacional de Dados de Diabetes

OMS- Organização Mundial da Saúde

OR- Razão de odds

RR- Risco relativo

SBD- Sociedade Brasileira de Diabetes

TOTG-50 g – Teste oral de tolerância à glicose com carga de 50 g

TOTG-75 g – Teste oral de tolerância à glicose com carga de 75 g

TOTG-100 g – Teste oral de tolerância à glicose com carga de 100 g

RESUMO

Diabetes mellitus gestacional definido como intolerância aos carboidratos de distintos graus de severidade na gravidez, tornou-se um importante problema de saúde pública pela sua crescente prevalência e pelas complicações relacionadas como macrosomia, pré-eclâmpsia e diabetes tipo 2 mais tarde na vida da mãe.

Existem ainda controvérsias quanto ao método de rastreamento e critério diagnóstico que deve empregar-se na sua detecção. Recentemente, a Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez (IADPSG) propôs um novo critério diagnóstico baseado nos resultados do estudo Hiperglicemia e Desfechos Adversos na Gravidez. A IADPSG recomendou que todas as gestantes fizessem o teste oral de tolerância à glicose com 75 g em 2h nas semanas 24-28, exceto aquelas previamente diagnosticadas com diabetes em uma etapa inicial da gestação. O diabetes mellitus gestacional é então diagnosticado se for atingido ao menos um dos seguintes valores de glicemia plasmática: 92 mg/dl para jejum, 180 mg/dl para 1h ou 153 mg/dl para 2h.

Os propósitos deste estudo são avaliar o impacto do critério diagnóstico proposto pela IADPSG na prevalência de diabetes mellitus gestacional e na predição de pré-eclâmpsia e de recém-nascido grande para idade gestacional. Além disso, objetivou-se também examinar o desempenho da glicemia plasmática em jejum como teste de rastreamento.

Foram analisados dados do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional, um estudo de coorte multicêntrico de 5564 gestantes com idade ≥ 20 anos, recrutadas, consecutivamente em serviços de pré-natal do Sistema Único de Saúde entre 1991 e 1995. Todas as mulheres realizaram um teste oral de tolerância à glicose com 75 g em 2h nas semanas gestacionais 24-28. As mulheres foram seguidas até o parto e dados dos desfechos foram coletados do prontuário usando um protocolo estruturado. Medidas antropométricas foram obtidas em duplicata de acordo com um protocolo padronizado.

A prevalência de diabetes mellitus gestacional segundo o critério da IADPSG foi de 18,0% (IC 95% 16,9-19,0). Segundo o critério da Organização Mundial da Saúde de 1999 (OMS de 1999), a prevalência foi de 7,2% (IC 95% 6,5-7,9), mas considerando também os casos de glicemia de jejum alterada (≥ 100 mg/dl), foi de 11,9% (IC 95% 11,0-12,8).

A capacidade do critério da IADPSG para prever desfechos adversos da gravidez foi similar à da OMS de 1999 para grande para idade gestacional ($RR_{IADPSG}=1,32$, IC 95% 1,05-1,65; $RR_{OMS1999}=1,66$, IC 95% 1,24-2,21) e para pré-eclâmpsia ($RR_{IADPSG}=1,23$, IC 95% 0,83-1,82; $RR_{OMS1999}=2,26$, IC 95% 1,45-3,50). As frações atribuíveis correspondentes foram de menores valores para o critério diagnóstico da IADPSG.

A avaliação da acurácia do critério da IADPSG em prever desfechos revelou maior sensibilidade prognóstica comparada ao critério da OMS de 1999. Como um *trade-off*, o critério da IADPSG apresentou menor especificidade prognóstica. Esta acurácia limitada é consistente com o desempenho, em termos de áreas sob a curva característica operatória do receptor (ROC), para os níveis de glicose plasmática em jejum, 1h e 2h: 0,553 (IC 95% 0,522-0,584), 0,583 (IC 95% 0,553-0,613), 0,571 (IC 95% 0,540-0,601) para grande para idade gestacional; e 0,561 (IC 95% 0,511-0,610), 0,610 (IC 95% 0,560-0,655), 0,618 (IC 95% 0,570-0,670) para pré-eclâmpsia, respectivamente.

Para a glicemia plasmática de jejum como teste de rastreamento, a área sob a curva ROC foi de 0,960 (IC 95% 0,951 – 0,968), mas excluindo a glicemia plasmática de jejum do critério diagnóstico, foi de 0,766 (IC 95% 0,736 – 0,796). Os pontos de corte para a glicemia plasmática de jejum de 81-85 mg/dl classificaram 48,9- 34,4% das mulheres como tendo um teste positivo. O ponto de corte de 81 mg/dl mostrou sensibilidade de 83,3% para o critério da IADPSG sem incluir a glicemia plasmática em jejum, enquanto que o ponto de corte de 85 mg/dl, apenas de 70,0%, mas à custa de menor especificidade.

Em resumo, o critério da IADPSG conduz a um aumento na prevalência de diabetes mellitus gestacional quando comparado a uma alternativa tradicional (critério da OMS de 1999), mas não melhora a predição de desfechos adversos da gravidez. Os custos aumentados associados ao tratamento de maior número de gestantes necessitam ser balanceados contra os benefícios potencialmente aumentados.

A glicemia de jejum é um teste válido para identificar mulheres com DMG ou em maior risco de ter DMG e assim requerer um teste diagnóstico como o teste oral de tolerância à glicose com 75 g em 2h. O uso da glicemia de jejum como teste de rastreamento poderia reduzir os custos e ser mais conveniente às gestantes.

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) defined as carbohydrate intolerance of different degrees of severity in the pregnancy, has become an important public health problem owing to its growing prevalence and related complications such as macrosomia, preeclampsia and type 2 diabetes later in the life.

There are still controversies about what screening methods and diagnostic criteria to use.. Recently, the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) proposed new recommendations for the detection and diagnosis of hyperglycemic disorders in pregnancy based on the results of the Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome study.

The IADPSG recommended all pregnant women to undertake the 2h 75 g oral glucose tolerance test between the 24-28 gestational weeks, except those previously diagnosed with diabetes at the initial stage of pregnancy. Gestational diabetes mellitus is then diagnosed if one of the following plasma glucose values is reached: 92 mg/dl for fasting, 180 mg/dl for 1h or 153 mg/dl for 2h.

The aims of this study are to evaluate the impact of the diagnostic criteria proposed by the IADPSG on the prevalence of gestational diabetes mellitus and in the prediction of preeclampsia and a large for gestational age newborn. Additionally, we aimed to assess the performance of fasting plasma glucose as a screening test for gestational diabetes mellitus diagnosed by the IADPSG criteria.

We analyzed data of the Brazilian Gestational Diabetes Study, a multi-centric cohort study of 5564 pregnant women with ≥ 20 years old, enrolled consecutively in prenatal care services in the National Health Service from 1991-1995. All women underwent a 2h 75 g oral glucose tolerance test in the 24-28 gestational weeks. Women were followed through delivery and data on outcomes were collected from chart review using a structured protocol. Anthropometric measures were obtained in duplicate according to a standard protocol.

The prevalence of gestational diabetes mellitus according to the IADPSG criteria was 18.0% (95% CI 16.0-19.0). According to the 1999 World Health Organization (1999 WHO) criteria, the prevalence was 7.2% (95% CI 6.5-7.0), but considering also cases with impaired fasting glucose (≥ 100 mg/dl), it was 11.9% (95% CI 11.0-12.8).

The IADPSG criteria capacity to predict outcomes was similar to that of the 1999 WHO criteria for large for gestational age ($RR_{IADPSG}=1.32$, 95% CI 1.05-1.65; $RR_{1999WHO}=1.66$, 95% CI 1.24-2.21) and for preeclampsia ($RR_{IADPSG}=1.23$, 95% CI 0.83-1.82; $RR_{1999WHO}=2.26$, 95% CI 1.45-3.50). The corresponding attributable fractions were lower for the IADPSG criteria.

Evaluation of the IADPSG criteria accuracy in predicting outcomes revealed higher prognostic sensitivity compared to the 1999 WHO criteria. As a trade-off, the IADPSG criteria presented lower prognostic specificity. This limited accuracy is consistent with the poor performance, in terms of the areas under the receiver operating characteristic curve (ROC), for fasting, 1h and 2h glucose levels: 0.553 (95% CI 0.522-0.584), 0.583 (95% CI 0.553-0.613), 0.571 (95% CI 0.540-0.601) for large for gestational age; and 0.561 (95% CI 0.511-0.610), 0.610 (95% CI 0.560-0.655), 0.618 (95% CI 0.570-0.670) for preeclampsia, respectively.

For the fasting plasma glucose as a screening test, the area under the receiver operating characteristic curve for fasting plasma glucose against a diagnosis of gestational diabetes mellitus by the IADPSG diagnostic criteria was 0.960 (95% CI 0.951 - 0.968), but excluding fasting plasma glucose from the diagnostic criteria, 0.766 (95% CI 0.736 - 0.796). Fasting plasma glucose cut-off points of 81-85 mg/dl classified 48.9- 34.4% of women as having a positive test. The cut-off point of 81 mg/dl showed sensitivity of 83.3% for the IADPSG without FPG criteria; the cut-off point of 85 mg/dl, of only 70.0%, at the expense of lower specificity.

In sum, the IADPSG criteria compared to a traditional alternative (1999 WHO criteria) led to a higher prevalence of gestational diabetes mellitus while not improving the prediction of adverse pregnancy outcomes. The increased costs associated with treating a higher number of pregnant women need to be balanced against the potentially increased benefits.

FPG is a valid screening test to identify women with GDM, or at high risk of having GDM and thus requiring the 2h 75g OGTT. The use of FPG as a screening test could reduce costs and improve convenience to pregnant women.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada: “Avaliação do critério diagnóstico para o diabetes mellitus gestacional proposto pela Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez e do rastreamento pela glicemia em jejum”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 18 de fevereiro de 2013. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

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

2. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) tornou-se um sério problema em saúde pública. No Brasil, a prevalência de acordo com o critério da Organização Mundial da Saúde (OMS) é de 7,6% (Schmidt et al., 2000). Relatos internacionais mostram prevalências na ordem de 1 a 14%, com tendência a aumento nos últimos anos, ao menos em parte, devido ao incremento nas frequências de obesidade e de idade avançada em gestantes (Hunt and Schuller, 2007).

É uma doença que não apresenta sintomas visíveis, mas pode ter desfechos obstétricos adversos como macrossomia fetal, lesões de parto, síndrome de angústia respiratória neonatal, rotura prematura de membranas, hipoglicemia, hipocalcemia e icterícia, mortalidade perinatal, parto prematuro, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional e parto cesariano.

Têm sido relatadas também associações com o desenvolvimento futuro de obesidade e/ou sobrepeso na infância e/ou adolescência nos filhos dessas gestações, embora revisões sistemáticas mostrem resultados inconclusivos pelas limitações metodológicas dos estudos analisados (Kim et al., 2011; Philipps et al., 2011).

O DMG está associado também com risco cardio-metabólico na infância (Tam et al., 2008), desenvolvimento de síndrome metabólica e de diabetes mellitus tipo 2 (DT2) na vida adulta (Clausen et al., 2008, 2009).

As mulheres com DMG têm maior risco de desenvolver DT2. Revisão sistemática indica um RR 7,43 (IC 95% 4,79-11,5), mas os resultados são heterogêneos ($I^2 = 85\%$) (Bellamy et al., 2009).

O tratamento de DMG é baseado em recomendações de orientação alimentar e prática de atividade física e, se necessário, tratamento com insulina e monitoramento diário de glicemia. Há evidência suficiente sobre a efetividade do tratamento na diminuição de certos desfechos adversos da gravidez (Alwan et al., 2009; Horvath et al., 2010; Falavigna et al., 2012). Uma análise de custo consequências do estudo “*Australian Carbohydrate Intolerante Study in Pregnant Women*” concluiu que o custo aumentado por ano de vida extra ganho é favorável em mulheres com DMG leve tratadas, ainda que o tamanho do estudo tenha sido pequeno (Moss et al., 2007). Dados de revisão sistemática sugerem que o DMG pode ser prevenido com aconselhamento dietético ou um programa de atividade física, mas a qualidade da evidência é baixa (Oostdam et al., 2011).

A prevenção e o tratamento do DMG poderiam diminuir a incidência de DT2 em mulheres, interrompendo o chamado *vicious cycle* na causalidade do diabetes. No Brasil estima-se que 12.4 milhões de adultos tenham diabetes e que, em 2030, 19.6 milhões terão a doença se nenhuma ação for tomada (Whiting et al., 2011). A Federação Internacional de Diabetes estimou que o número de mulheres entre 20 e 79 anos com diabetes em 2011 era de 7.96 milhões, e que em 2030 será de 12.52 milhões (International Diabetes Federation, 2011). A prevenção e o tratamento de DMG poderiam reduzir a incidência de diabetes tipo 2 e com isso, os custos econômicos associados ao diabetes, estimados como sendo 323% vezes maiores que os de não-diabetes (Barceló et al., 2003). Resultados de avaliação econômica sugerem ser isso possível (Werner et al., 2012).

O DMG tem vários critérios diagnósticos e formas de rastreamento, o que dificultou a inclusão de dados confiáveis sobre sua carga global e distribuição no 4º atlas da Federação Internacional de Diabetes (Dain, 2011). Entre os critérios diagnósticos mais usados encontram-se os da OMS e da Associação Americana de Diabetes (ADA). Mas cada região tem suas diretrizes próprias quanto ao teste diagnóstico, valores de glicemia para os pontos de corte e o tipo de rastreamento e/ou teste.

A Associação Internacional de Grupos de Estudos em Diabetes e Gravidez (IADPSG), em 2010, realizou recomendações sobre o diagnóstico e rastreamento de DMG visando um consenso internacional (Metzger et al., 2010). As recomendações foram baseadas nos resultados do estudo de Hiperglicemia e Desfechos Adversos na Gravidez (HAPO). O diagnóstico de DMG é realizado se ao menos um valor glicêmico estiver alterado no teste de tolerância à glicose em 2h com carga de 75 g (TOTG-75 g em 2h): glicemia jejum ≥ 92 mg/dl e/ou 1h ≥ 180 mg/dl e/ou 2h ≥ 153 mg/dl. Por ser mais leve, a adoção das recomendações produzirá um aumento no número de mulheres com DMG e nos custos associados ao seu cuidado.

O propósito desta tese foi avaliar o critério diagnóstico de DMG proposto pela IADPSG e examinar o desempenho da glicemia de jejum no seu rastreamento em um estudo de coorte brasileiro, o Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG). Em primeiro lugar, apresentamos uma revisão da literatura sobre o diabetes gestacional focando na sua prevalência, fatores de risco, fisiopatologia, métodos de rastreamento e diagnóstico empregados na detecção e o novo critério proposto pela IADPSG, incluindo sua aplicação a partir de estudos publicados até outubro de 2012. Em segundo lugar, apresentamos os

objetivos desta tese e, na sequência, os artigos resultantes das análises propostas. Por último, são apresentadas as conclusões e as considerações finais.

3. REVISÃO da LITERATURA

3.1. Diabetes mellitus gestacional: aspectos gerais

3.1.a. Definição

O diabetes mellitus gestacional é a intolerância aos carboidratos de distintos graus de severidade com desenvolvimento ou primeiro reconhecimento durante a gravidez, independentemente de persistir ou não após o parto ou de requerer ou não tratamento farmacológico. Seu conceito originou-se em 1946 e foi formalizado na Primeira conferência/workshop internacional sobre DMG em 1979, evoluindo com alguns refinamentos ao longo dos anos (Miller, 1946; O'Sullivan and Mahan, 1964; Freinkel, 1980; World Health Organization, 1999). Em 2010, novas recomendações foram feitas pela IADPSG, mudando conceitos e métodos de identificação, como será abordado mais adiante nesta revisão. Destaca-se a distinção entre diabetes manifestado na gravidez e diabetes gestacional, esse último caracterizado por um estado mais brando de hiperglicemia (Metzger et al., 2010).

3.1.b. Fisiopatologia

A gravidez é um processo complexo de adaptação na mulher envolvendo mudanças metabólicas e estruturais. A adaptação é necessária para fornecer as necessidades de desenvolvimento e crescimento do feto, bem como, para preparar o organismo materno para o parto e lactação (Kajja and Greer, 2005; Barbour et al., 2007; Lain and Catalano, 2007). Um desses processos é o desenvolvimento de um estado de resistência à insulina que demanda maior produção de insulina. Não havendo compensação insulínica adequada, instala-se a hiperglicemia, que pode resultar em dano das células betas pancreáticas ou de função inadequada para suprir a demanda. A evidência mostra que o DMG representa a detecção precoce da disfunção crônica das células beta, mas as causas da disfunção não estão completamente entendidas (DiCianni et al., 2003; Lain and Catalano, 2007).

São três os processos implicados no desenvolvimento de DMG: a) disfunção das células beta autoimune; b) alterações genéticas que conduzem à secreção diminuída de

insulina; e c) disfunção das células betas pancreáticas associadas à resistência à insulina (Catalano et al., 1993, 1998, 1999; Xiang et al., 1999; Homko et al., 2001; Retnakaran et al., 2005; Buchanan et al., 2007; Metzger et al., 2007).

Mecanismos inflamatórios mediados por leucócitos e células *natural killer* (Wolf et al., 2004; Zhao et al., 2011) também têm sido aventados. No nível molecular participam a adiponectina, leptina, fator de necroses tumoral alpha (TNF- α), *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR γ), interleukina-10 e também alguns outros genes da resposta inflamatória. O nível sérico de adiponectina tende a diminuir conforme progride a gestação, sendo mais baixo em mulheres com DMG, e o efeito contrário acontece com os níveis de TNF- α e leptina (Kirwan et al., 2002; Radaelli et al., 2003; Qiu et al., 2004; Williams et al., 2004; Altinova et al., 2007; Barbour et al., 2007; Gao et al., 2008).

Mecanismos autoimunes podem ocorrer em menos de 10% das mulheres com DMG. Diferentes estudos apresentam anticorpos da ilhota pancreática ou antígenos de célula beta. As tendências da frequência dos anticorpos em DMG são similares àsquelas de DT1 fora da gravidez (DeLeiva et al., 2007).

Em suma, o DMG tem origem multifatorial, onde as diferentes variantes genéticas interagem com os fatores ambientais para desencadear a doença. Por sua vez o DMG compartilha vários marcadores genéticos de predisposição a DT2. Os genes associados ao DMG foram agrupados em: a) genes do metabolismo da glicose e lipídeos; b) genes da insulina e sua sinalização; c) genes que causam diabetes de desenvolvimento tardio no jovem (MODY); e) em genes mitocondriais e outros. Variantes genéticas estudadas de KCNJ11, TCF7L2, INSR, ADIPOQ e CAPN10 associam-se com o DMG. Mutações identificadas em genes de MODY e formas monogênicas de DMG são encontradas em um número pequeno de casos (Robitaille and Grant, 2008; Petry, 2010).

3.1.c. Fatores de risco

Vários fatores de risco para o DMG têm sido identificados de forma consistente enquanto que outros ainda permanecem controversos. Muitos desses fatores de risco são os mesmos que predizem diabetes mellitus fora da gravidez. Entre os fatores de risco para DMG encontra-se: história familiar de diabetes, baixa estatura, idade materna avançada, baixo peso

ao nascer, origem étnica minoritária e baixo nível socioeconômico. Outros fatores além desses são apresentados na tabela 1 (Berkowitz et al., 1992; Solomon et al., 1997; Branchtein et al., 2000; Williams et al., 2003; Ben-Haroush et al., 2004; Dode and dos Santos, 2009a, 2009b).

A síndrome de ovário policístico também é considerada um fator de risco, sendo que as mulheres que a apresentam têm cerca de três vezes o risco de DMG que as que não apresentam a síndrome: $OR_{agrupada}=2,89$ (IC 95% 1,68-4,98, $I^2=59,3\%$) (Toulis et al., 2009).

Mulheres com obesidade e/ou sobrepeso pré-gestacional têm maior risco de desenvolver DMG que as mulheres com IMC pré-gestacional normal ($OR_{agrupada}=3,75$, IC 95% 3,31-4,28; $OR_{agrupada}=1,97$, IC 95% 1,77-2,19, respectivamente). No entanto as mulheres com um $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ têm um risco de desenvolver DMG 25% menor que mulheres com IMC normal ($OR_{agrupada}=0,75$, IC 95% 0,69-0,82). Para cada mudança na categoria de IMC acontece um aumento de quase 4,6% na prevalência de DMG (Torloni et al., 2009).

O ganho de peso excessivo na gravidez também é um fator de risco para DMG e para tolerância diminuída à glicose (Herring et al., 2009; Hedderston et al., 2010).

O tabagismo tem sido menos estudado e os estudos apresentam resultados heterogêneos (Dode and Dos Santos, 2009a). Dois estudos brasileiros acharam associação inversa entre fumo e ter DMG (Wendland et al., 2008a; Dode and dos Santos, 2009b). A meta-análise de Wendland e col. não encontrou associação entre fumo durante a gravidez e DMG (Wendland et al., 2008b).

A presença de DMG prévio também é fator de risco. Na revisão sistemática de Kim e col. os índices de recorrência de DMG oscilavam entre 30 – 84% entre os estudos incluídos. Os índices menores foram entre populações de brancos não hispânicos (30 – 37%) (Kim et al., 2007).

Fatores alimentares têm sido estudados. Zhang e col. mostram que uma dieta mais rica em fibras, frutas e cereais pré-gravidez associa-se de forma protetora, ao contrario de uma dieta com carga glicêmica alta (Zhang et al., 2006). Contudo, revisão sistemática sobre o tema mostra resultados inconclusivos (Tieu et al., 2008).

A atividade física no período pré-gravídico mostrou um risco 55% menor de desenvolver DMG para mulheres no quantil superior de atividade física comparado com o quantil menor ($OR_{agrupada}=0,45$, IC 95% 0,8-0,75, $p=0,002$, $Q=32,6$ $p<0,001$). Quando a atividade física era realizada cedo na gravidez, o grupo de maior atividade física também

Tabela 1. Principais fatores de risco para o diabetes mellitus gestacional (Berkowitz et al., 1992; Solomon et al., 1997; Branchtein et al., 2000; Williams et al., 2003; Ben-Haroush et al., 2004; Dode and dos Santos, 2009a, 2009b).

Fatores maternos

Idade materna > 25 anos
Ganho de peso excessivo na gravidez
Alta paridade
Baixa estatura
Baixo peso ao nascer
Obesidade
Baixo nível socioeconômico
Hipertensão preexistente ou induzida na gravidez
História familiar de DT2
Síndrome de ovário policístico

Desfechos obstétricos prévios

Bebê macrossômico
Natimorto sem causa
Anormalidade congênita
História prévia de DMG ou tolerância diminuída à glicose
Parto Cesariano

Fatores do estilo de vida

Fumo na gravidez
Uso de álcool
Menor atividade física
Padrões de alimentação

desenvolveu DMG com menor frequência: $OR_{agrupada}=0,76$ (IC 95% 0,70-0,83, $p=0,0001$, $Q=1,87$ $p=0,77$) (Tobias et al., 2011).

Do ponto de vista preventivo, assumem maior importância os fatores modificáveis -- atividade física, padrões alimentares, peso materno-- potencialmente capazes de prevenir DMG e/ou melhorar seus desfechos.

3.1.d. Prevalência/incidência e tendência temporal

A prevalência/incidência (esse termo é utilizado indistintamente pelos autores) varia entre 1 a 14%, dependendo da região geográfica e das características étnicas e sociais da população (Hadden, 1985; Berkowitz et al., 1992; Hunt and Schuller, 2007). A variação depende também do critério e do método de rastreamento adotado em cada região. Na Europa a prevalência varia de 2 a 6%, com menores prevalências nas regiões da costa Atlântica e Norte de Europa. Se as diferenças decorrem das características populacionais ou das metodologias de rastreamento nas diferentes regiões não está bem definido (Buckley et al., 2012). No Brasil, a prevalência em mulheres atendidas no Sistema Único de Saúde segundo o critério da OMS foi estimada em 7,6% (Schmidt et al., 2000).

A incidência/prevalência de DMG parece estar aumentando. Na cidade de Tianjin, na China, a prevalência aumentou 2,8 vezes no período entre 1999 e 2008 (de 2,4% para 6,8%, valores ajustados considerando o número total de mulheres rastreadas, $p<0,001$ tendência lineal) (Zhang et al., 2011). Na Austrália houve um aumento de 45% na incidência, entre os anos 1995 e 2005, ajustada para idade materna e etnicidade (segundo o registro do *New South Wales of Health Widwives Data Collection*). Os autores discutem que esse aumento poderia ser devido ao aumento da obesidade e pela ampliação diagnóstica resultante das recomendações da Sociedade Australiana de Diabetes na Gravidez (ADIPS) para a realização de rastreamento universal de DMG em 1998 (Anna et al., 2008).

Nos Estados Unidos, estudos realizados com dados dos centros de saúde do programa *Kaiser Permanente* mostram também um aumento em algumas regiões. No Colorado, onde o rastreamento universal ocorre desde 1994, a prevalência duplicou de 2,1% para 4,1% ($p<0,001$) entre 1994 e 2002 e o aumento foi significativo em todos os grupos étnicos (africanos-americanos, hispânicos e brancos não hispânicos) (Dabelea et al., 2005). Para a

Califórnia, na região Norte, a incidência cumulativa também aumentou 35% entre 1991 e 2000 (de 5,1% para 6,9%, valores ajustados para idade e raça/etnicidade), mas diminuiu no período de 1997 a 2000 (de 7,4% para 6,9%) (Ferrara et al., 2004). No entanto, na região Sul a prevalência permaneceu constante, 7,5% em 1999 e 7,4% em 2005 ajustadas por raça/etnicidade e idade (Lawrence et al., 2008).

A prevalência/incidência também está aumentando nos Estados Unidos segundo dados do *National Hospital Discharge Survey*, de 1,9% em 1989-1990 para 4,2% em 2003-2004 (Getahun et al., 2008). O mesmo ocorre na cidade de London, Canadá, de acordo com dados do *Saint Joseph's Health Care Perinatal Database*: de 2,9% em 2000, aumentou para 4,2% em 2009, independentemente do aumento de obesidade/sobrepeso pré-gestacional. Os autores sugerem que há outros mecanismos importantes implicados como serem inatividade física ou padrões de alimentação ricos em gorduras (Davenport et al., 2010).

3.2. Rastreamento e Critérios Diagnósticos: controvérsias

3.2.a. Rastreamento

O rastreamento para o DMG é controverso há muitos anos. A *U.S. Preventive Services Task Force* considera que a evidência é limitada quanto aos benefícios e danos do rastreamento para DMG, mas aponta que o tratamento dos casos detectados melhora alguns desfechos maternos e neonatais (Hillier et al., 2008). O grupo do *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* concluiu não haver evidência suficiente para o rastreamento de DMG, havendo apenas evidência indireta de que o rastreamento de DMG reduza complicações perinatais (IQEHC, 2009). Tieu e col. concluíram que há evidência insuficiente para justificar o rastreamento para DMG (Tieu et al., 2010).

Embora a evidência para seu benefício seja indireta, isto é, baseada em estudos observacionais ou em ensaios clínicos sobre os efeitos perinatais do tratamento dos casos detectados, identificar mulheres com DMG e tratá-las tem sido prática bastante difundida. Mesmo assim, muitas questões ainda não foram esclarecidas como que teste usar, os pontos

de corte para os níveis glicêmicos, qual período da gravidez para realizá-lo e quais mulheres seriam mais prováveis de obter benefício.

A controvérsia estimulou a realização de revisões sistemáticas e de avaliações de tecnologia sobre o assunto (Hillier et al., 2008; IQEHC, 2009; Waugh et al., 2010). De acordo com o *U. K. National Screening Committee*, o rastreamento para DMG alcança só alguns dos critérios estabelecidos para justificar o rastreamento. Os critérios utilizados são uma adaptação dos critérios da OMS propostos em 1966. Especificamente, não foi atendido o critério sobre a existência de evidência de alta qualidade para avaliar se o programa de rastreamento é efetivo em reduzir mortalidade ou morbidade (Waugh et al., 2010). Isso porque não existem ensaios clínicos randomizados de rastreamento versus nenhum rastreamento (Hillier et al., 2008; Waugh et al., 2010). Porém, em um estudo no Canadá, que comparou duas regiões com diferentes políticas de rastreamento, concluiu que o rastreamento universal aumenta a frequência de DMG, sem outros efeitos aparentes (Wen et al., 2000).

Dois tipos de rastreamento, seletivo e universal, são amplamente empregados. A estratégia universal implica que todas as gestantes sejam testadas. Para o rastreamento seletivo, apenas as gestantes que apresentam fatores de risco para DMG são consideradas para o rastreamento. Os fatores de risco mais usados são: história familiar de diabetes, idade materna avançada, IMC $>25 \text{ Kg/m}^2$, origem étnica não branca e desfechos obstétricos prévios. A crítica ao rastreamento seletivo é que se deixa uma porcentagem importante de mulheres com DMG sem diagnóstico e introduz complexidade ao processo de rastreamento. Dessa forma, o rastreamento seletivo seria mais apropriado em populações com baixa prevalência de DMG, enquanto que o universal seria mais adequado em contextos que apresentam maior prevalência (O'Sullivan et al., 1973b; Lavin, 1985; Coustan et al., 1989; Jarrett et al., 1997; Danilenko-Dixon et al., 1999; Cosson et al., 2006; Hiéronimus and Le Meaux, 2010; Waugh et al., 2010).

O período mais utilizado para o rastreamento é entre as semanas 24-28 da gestação, mas tem sido sugerido fazê-lo mais cedo, especialmente na presença de fatores de risco. Existem duas formas de realizarem rastreamento universal: a) um teste de rastreamento mais o teste diagnóstico (duas etapas); ou b) só o teste diagnóstico (uma etapa) (Hiéronimus and Le Meaux, 2010). Os testes de rastreamento para DMG mais empregados são o TOTG-50 g e a glicemia plasmática de jejum. Na maioria dos casos a estratégia de duas etapas usa um TOTG-50 g e é positivo se atingir o valor de glicemia de 130 mg/dl ou 140 mg/dl após 1h da

carga. O valor de 140 mg/dl apresentou uma sensibilidade de 74% (IC 95% 0,62 – 0,87) e especificidade de 85% (IC 95% 0,80 – 0,91), mas depende dos pontos de corte do critério diagnóstico de DMG (VanLeeuwen et al., 2012).

Na Canadá, foram analisados os custos das seguintes estratégias de rastreamento e diagnóstico de DMG: a) TOTG-50 g 1h +/- TOTG-100 g 3h (GR1); b) TOTG-50 g 1h +/- TOTG-75 g 2h (GR2); c) TOTG-75 g 2h (GR3). O estudo foi um ensaio clínico randomizado não cego para 1500 gestantes. O resultado mostrou que a estratégia GR3 (108,38 can\$) em relação a GR1 (91,61 can\$) e GR2 (89,03 can\$) tinha um custo maior devido à coleta de sangue e o tempo gasto com o teste. No entanto, a prevalência de DMG (na ordem de 3,7%) foi similar nas três estratégias de rastreamento e diagnóstico (Meltzer et al., 2010).

A OMS em 1999 recomendou rastreamento seletivo em mulheres pertencentes a populações de alto risco no primeiro trimestre da gestação e universal entre as semanas 24-28 da gestação com o TOTG-75 g de 2h (World Health Organization, 1999).

A partir de 2011 a ADA modificou suas recomendações sobre rastreamento de DMG baseada nas recomendações da IADPSG. Portanto, agora recomenda realizarem rastreamento em todas as mulheres que não tenham sido previamente diagnosticadas com diabetes nas semanas 24-28 da gestação com o TOTG-75 g (American Diabetes Association, 2011).

Um estudo de coorte brasileiro com 341 gestantes comparou o rastreamento com glicemia de jejum mais qualquer dos fatores de risco para DMG contra o TOTG-50 g, usando o critério da ADA com TOTG-100 g. Os achados mostraram que ambos eram similares para a sensibilidade (84,6% e 76,9%, respectivamente), o valor preditivo positivo e o número de falsos negativos. Entretanto o rastreamento com glicemia de jejum mais qualquer um dos fatores de risco identificou um número maior de gestantes para realizar o teste diagnóstico (Ayach et al., 2010).

As vantagens da glicemia plasmática de jejum (GPJ) como um teste de rastreamento para DMG, fácil realização, boa aceitabilidade pela gestante, baixo custo e aceitável reprodutibilidade, estimularam a realização de diversos estudos. Mas segundo Agarwal e Dhath, muitos desses têm vieses, como por exemplo, o de verificação e o de usar o valor da GPJ do TOTG. Além disso, a maioria compara resultados da GPJ com outro teste glicêmico (o TOTG em geral) ao invés de comparar com desfechos adversos da gravidez. Tudo isso geram resultados variados nos diferentes estudos (Agarwal and Dhath, 2007).

Agarwal e col. mostraram que o valor da GPJ no rastreamento depende do critério diagnóstico de DMG empregado no TOTG. Os pontos de corte de GPJ entre 4,4 e 4,9 mmol/l deram uma sensibilidade em torno de 85% para os critérios diagnósticos da ADA, OMS, EASD e ADIPS. A especificidade foi maior para o critério da ADA (2010) (70,6%), para os critérios do EASD, ADIPS e OMS foram, respectivamente, 36,2%, 24,5%, 28,8% (Agarwal et al., 2005, 2006).

Os estudos avaliando a GPJ no rastreamento, menos propensos a viés de seleção, (Reichelt et al., 1998; Perucchini et al., 1999; Tam et al., 2000; Agarwal et al., 2005, 2006), são discutidos a seguir. Perucchini e col. encontraram resultados similares ao de Agarwal e col. para o valor de GPJ (4,8 mmol/l) para o critério de ADA, embora tenham usado para o diagnóstico um TOTG-100 g (Perucchini et al., 1999; Agarwal et al., 2006). Reichelt e col., empregando o critério diagnóstico da OMS, acharam que um valor de 4,7 mmol/l maximiza a sensibilidade (68%) e a especificidade (68%), identificando 35% das mulheres da coorte como positivas para o teste (Reichelt et al., 1998). Tam e col., também empregando o critério da OMS, identificaram como ponto de corte ótimo para a GPJ o valor de 4,1 mmol/l (índice de Youden > 70%) (Tam et al., 2000).

3.2.b. Diagnóstico

As mulheres com DMG são consideradas gestações de alto risco por isso é tão importante um critério diagnóstico adequado que vise diminuir complicações adversas perinatais e maternas.

O teste diagnóstico usado na maioria dos critérios é o TOTG, realizado após um jejum de 10-14 horas. A sobrecarga de glicose utilizada tem sido de 50, 75 ou 100 g, mas a tendência de uso crescente é a de 75g. A padronização para sua realização foi feita pela OMS (World Health Organization, 1999). A sobrecarga apresenta algumas desvantagens como não ser fisiológica e desagradável ao gosto, podendo provocar náuseas e vômitos nas gestantes. O teste tem baixa reprodutibilidade.

O primeiro critério proposto para o diagnóstico de DMG foi o de O'Sullivan e Mahan in 1964. Posteriormente, têm surgido os seguintes: Grupo Nacional de Dados de Diabetes (NDDG), Carpenter e Coustan, Associação Europeia para o Estudo de Diabetes (EASD),

Sociedade Australiana de Diabetes na gravidez (ADIPS), Associação Canadense de Diabetes (CDA), Organização Mundial de Saúde (OMS), Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez (IADPSG) e Associação Americana de Diabetes (ADA) (O'Sullivan and Mahan, 1964; National Diabetes Data Group, 1979; Carpenter and Coustan, 1982; Brown et al., 1996; Hoffman et al., 1998; World Health Organization, 1999; Canadian Diabetes Association, 2008; American Diabetes Association, 2010; Metzger et al., 2010). Na tabela 2 são descritos os critérios diagnósticos citados. O critério da IADPSG, recentemente proposto, será descrito em detalhe posteriormente. Existem ainda variantes desses critérios, que são adaptações aos padrões de saúde de cada país ou região.

O critério diagnóstico de O'Sullivan e Mahan foi gerado em amostra de gestantes de acordo com a distribuição dos valores glicêmicos. O critério foi então validado de acordo com o desenvolvimento de diabetes materno oito anos após o parto (O'Sullivan and Mahan, 1964). Os valores de glicemia em sangue total foram posteriormente convertidos para plasma (14% maior) pelo Grupo Nacional de Dados de Diabetes, em 1979 (National Diabetes Data Group, 1979). Mais tarde, Carpenter e Coustan fizeram novas correções, levando em conta também a existência hoje de métodos mais específicos, uma vez que existem outras substâncias redutoras além da glicose. Os pontos de corte de Carpenter e Coustan basearam-se em métodos enzimáticos específicos para a medição da glicose plasmática (Carpenter and Coustan, 1982). O desenho original de O'Sullivan e Mahan não considerou desfechos fetais, mas estudos posteriores evidenciaram que os três critérios mencionados predizem desfechos adversos na gravidez (O'Sullivan et al., 1973a; Magee et al., 1993; Cheng et al., 2009).

Outro critério frequentemente utilizado no passado é o da Associação Europeia para o Estudo de Diabetes, baseado em um estudo prospectivo de 11 centros na Europa ocidental, onde 1009 mulheres grávidas foram avaliadas com o TOTG-75 g e medidas de glicose em jejum e 2h após carga (Lind and Phillips, 1991). Os autores recomendaram que o diagnóstico de tolerância diminuída à glicose fosse realizado com os valores de glicemia em jejum ≥ 7 mmol/l ou 1h após carga ≥ 11 mmol/l, mas com um valor de 2h após carga ≥ 9 mmol/l. Para o critério diagnóstico de diabetes recomendaram a utilização do critério da OMS de 1985. Posteriormente (em 1996), a EASD sugeriu usar os níveis de glicemias em jejum ≥ 6 mmol/l e 2h após carga ≥ 9 mmol/l, um ou ambos, para o diagnóstico de DMG (Brown et al., 1996).

Tabela 2. Critérios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional de acordo com entidades/autores diversos.

Critérios diagnósticos	Carga no TOTG (g)	Pontos de corte de glicemia no TOTG (\geq) (mg/dl)				Valores alterados para diagnóstico
		Jejum	1h	2h	3h	
O'Sullivan Mahan, 1964 ^{a,1}	100	90	165	145	125	≥ 2
NDDG, 1979 ^{b,2}	100	105	190	165	145	≥ 2
Carpenter Coustan, 1982 ^{b,3}	100	95	180	155	140	≥ 2
EASD, 1996 ⁴	75	108	-	162	-	≥ 1
ADIPS, 1998 ⁵	75	99	-	144	-	≥ 1
OMS, 1999 ⁶	75	126	-	140	-	≥ 1
CDA, 2008 ⁷	75	95	191	160	-	≥ 2
ADA, 2010 ⁸	100/75	95	180	155	140	≥ 2
IADPSG, 2010 ⁹ ADA, 2011 ¹⁰	75	92	180	153	-	≥ 1

a. Método Somogi-Nelson em sangue total. b. Método de glicose oxidase em plasma.

1. O'Sullivan and Mahan, 1964. 2. National Diabetes Data Group, 1979. 3. Carpenter and Coustan, 1982. 4. Brown et al., 1996. 5. Hoffman et al., 1998. 6. World Health Organization, 1999. 7. Canadian Diabetes Association, 2008. 8. American Diabetes Association, 2010. 9. Metzger et al., 2010. 10. American Diabetes Association, 2011 (fontes de referência).

Em 1980 a OMS estabeleceu que os mesmos pontos de corte utilizados para adultos em geral fossem empregados também para gestantes. Isso porque, na ocasião, a validação dos critérios específicos na gravidez não havia sido feita com desfechos obstétricos e fetais. Assim, os pontos de corte de glicemia considerados para o diagnóstico pela OMS são os mesmos que os aplicados para o DT2 fora da gravidez, o DMG englobando também a tolerância diminuída à glicose. Dessa forma, os pontos de corte não levaram em consideração as mudanças metabólicas que sofre a mulher durante a gravidez. Cabe destacar que o ponto de corte de 2h é menor que o do critério da ADA (140 mg/dl versus 155 mg/dl, respectivamente) (World Health Organization, 1999; American Diabetes Association, 2010). O critério da OMS foi validado posteriormente para os desfechos obstétricos maternos e perinatais em diversos estudos (Pettitt et al., 1994; Deerochanawong et al., 1996; Schmidt et al., 2001).

As diferenças principais entre os critérios apresentados, como sumarizado na Tabela 2, são: o número de amostras colhidas durante o TOTG (jejum e após 1h, 2h e/ou 3h), os valores dos pontos de corte para a glicemia plasmática, o número de valores de glicemia alterados requeridos para o diagnóstico.

3.3. Rastreamento e diagnóstico no Brasil

O Grupo de trabalho em Diabetes e gravidez desde 1997 tem desenvolvido normas para o manejo de diabetes gestacional e pré-gestacional. As recomendações para rastreamento de DMG foram indicadas para todas as gestantes independentemente da presença de fatores de risco. O teste de rastreamento é baseado na glicemia em jejum. Se o valor da glicemia no rastreamento for maior ou igual a 100 mg/dl a conduta é confirmar para definir a presença de DM/glicemia em jejum alterada. Valores entre 85 e 99 mg/dl indicam a necessidade de esclarecer o diagnóstico pela realização do TOTG-75 g. Os pontos de corte para o diagnóstico são 110 mg/dl para a GPJ e 140 mg/dl para glicemia de 2h do TOTG-75 g (Reichelt et al., 2002).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) endossou essas recomendações. Em 2009 as recomendações foram alteradas. Foi mantido, na primeira consulta pré-natal, o

rastreamento com a GPJ, tomando o ponto de corte de ≥ 85 mg/dl (ver Figura 1). Se a GPJ estiver entre 85-125 mg/dl é recomendada a realização do teste diagnóstico (TOTG-75 g de 2h). As gestantes com teste negativo, mas com a presença de fatores de risco também devem fazer o teste diagnóstico. Gestantes com resultados negativos nessa etapa devem realizar o teste diagnóstico nas semanas 24-28 da gestação. As gestantes com GPJ ≥ 126 mg/dl devem confirmar para estabelecer o diagnóstico de DM. Nas semanas 24-28 da gestação os pontos de corte considerados são: 95 mg/dl, 180 mg/dl e 155 mg/dl, respectivamente para jejum, 1h e 2h do TOTG. Se dois ou mais valores forem excedidos ou igualados, a gestante recebe o diagnóstico de DMG. Os pontos de corte são os recomendados pela ADA em 2009 (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009). Essas recomendações também foram adotadas pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Negrato et al., 2010).

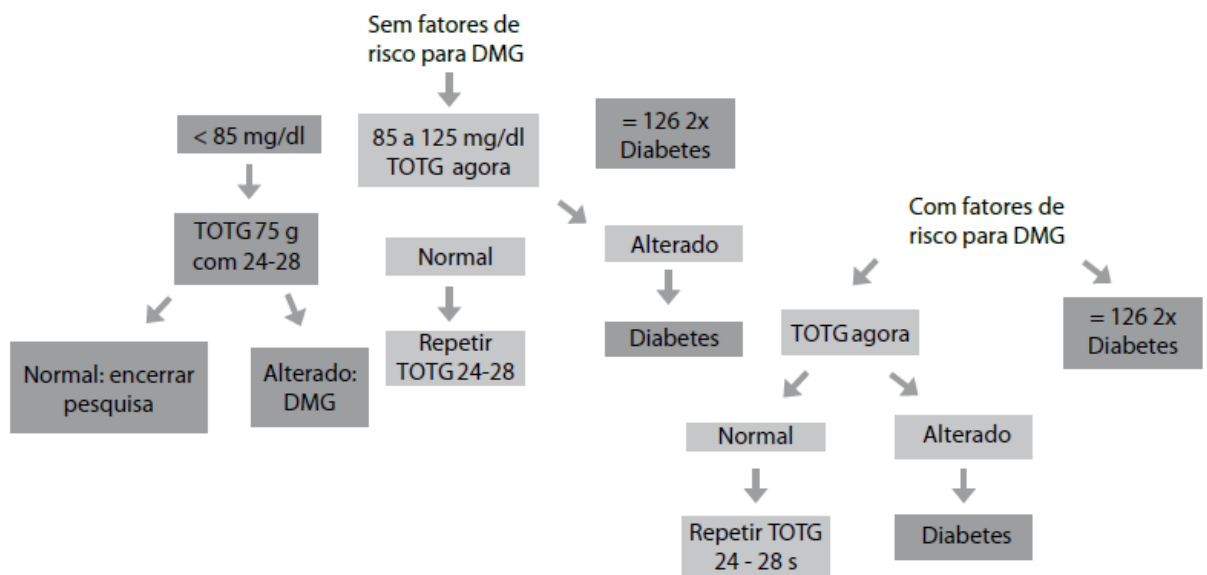


Figura 1. Estratégia de rastreamento para diabetes gestacional. (De: Sociedade Brasileira de Diabetes (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009)).

3.4. Estudos sobre glicemia e desfechos maternos e fetais e as recomendações propostas pela Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez

3.4.1. Estudo Hiperglicemia e Desfechos Adversos na Gravidez

O estudo Hiperglicemia e Desfechos Adversos na Gravidez (“*Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*” HAPO study) foi desenvolvido para responder questões sobre a associação entre a glicemia materna (em graus de hiperglicemia menores que o diabetes mellitus), e desfechos adversos na gravidez (Group, 2002; Metzger et al., 2008).

O desenho epidemiológico do estudo foi de um estudo de coorte multicêntrico envolvendo vários países da América do Norte, Caribe, Europa, Ásia, Austrália e Oriente Médio. Os centros clínicos, um laboratório central e um centro coordenador de dados estavam sob a coordenação de um centro clínico coordenador, com o apoio de comitês de monitoramento de dados, de desfechos e diretivo.

Os critérios de exclusão foram idade menor de 18 anos, gravidez múltipla ou um diagnóstico prévio de diabetes, bem como ter realizado teste de diagnóstico de diabetes durante a gravidez antes do recrutamento. Aquelas que participavam de outros estudos que interferissem com os objetivos do estudo HAPO ou que já tinham participado do estudo em gravidez anterior também eram excluídas.

Foram realizados diversos exames clínicos, bioquímicos e entrevistas, assim como testes de controle de qualidade para procedimentos clínicos e laboratoriais, bem como da coleta e monitoramento dos dados (Group, 2002; Nesbitt et al., 2006).

Os resultados do TOTG-75 g foram mantidos em sigilo. No entanto, o sigilo era quebrado quando os valores para GPJ eram <45 mg/dl ou >105 mg/dl e para 2h >200 mg/dl. Além disso, também foram comunicadas ao clínico as medidas de glicose em plasma venosa ao acaso >160 mg/dl realizadas nas semanas 34-37 da gestação. Os demais dados eram cegados para gestantes, pessoal do estudo HAPO e equipe clínica.

Os desfechos primários foram parto cesariano, tamanho fetal aumentado (macrossomia, GIG, obesidade), morbidade neonatal (hipoglicemia) e hiperinsulinismo fetal. Para os desfechos secundários foram considerados policitemia, hiperbilirrubinemia, estresse respiratório e distócia de ombro.

Após as exclusões as gestantes com dados completos do TOTG-75 g foram 23.316 sendo que a quebra de sigilo para os resultados de glicemia ocorreu para 746 (2,9%) gestantes.

Havia 48,3% gestantes brancas, 11,6% negras, 8,5% hispânicas, 29% asiáticas ou orientais e 2,6% pertenciam a outros grupos étnicos. A média da idade materna foi $29,2 \pm 5,8$ anos (média \pm SD). O IMC medido no momento do TOTG foi $27,7 \pm 5,1$ kg/m², e os percentuais de mulheres com obesidade e sobrepeso foram 13,7% e 22,1%, respectivamente (Catalano et al., 2012). Havia 1116 mulheres com pré-eclâmpsia (4,8%, o intervalo entre os centros foi 1,4-11,4) e 2221 (9,6%) bebês com peso ao nascer maior que o percentil 90. As médias dos valores de glicemia (mg/dl) de jejum, 1h e 2h foram $80,9 \pm 6,9$, $134,1 \pm 30,9$, $111 \pm 23,5$, respectivamente (Metzger et al., 2008).

A frequência dos desfechos primários aumentou conforme as categorias das glicemias de jejum, 1h e 2h do TOTG (Figura 2). Foram observadas associações entre os desfechos e as glicemias de jejum, 1h e 2h, tanto quando consideradas como variáveis categóricas quanto consideradas como variáveis contínuas. Para o peso ao nascer maior que o percentil 90 a razão de odds (OR) para a glicemia de jejum foi de 1,38 (IC 95% 1,32-1,44), para 1h de 1,46 (IC 95% 1,39-1,53) e para 2h de 1,38 (IC 95% 1,32-1,44) (consideradas como variáveis contínuas). No caso de pré-eclâmpsia, as OR foram de 1,21 (IC 95% 1,13-1,29) para jejum, 1,28 (IC 95% 1,20-1,37) para 1h e 1,28 (IC 95% 1,20-1,37) para 2h. Esses resultados foram ajustados por centro de estudo, idade materna e idade gestacional e IMC durante o TOTG, história familiar de diabetes, entre outras variáveis. Digno de nota, os resultados do estudo HAPO não mostraram pontos de inflexão nas associações entre a glicemia e os desfechos fetais e maternos (Metzger et al., 2008).

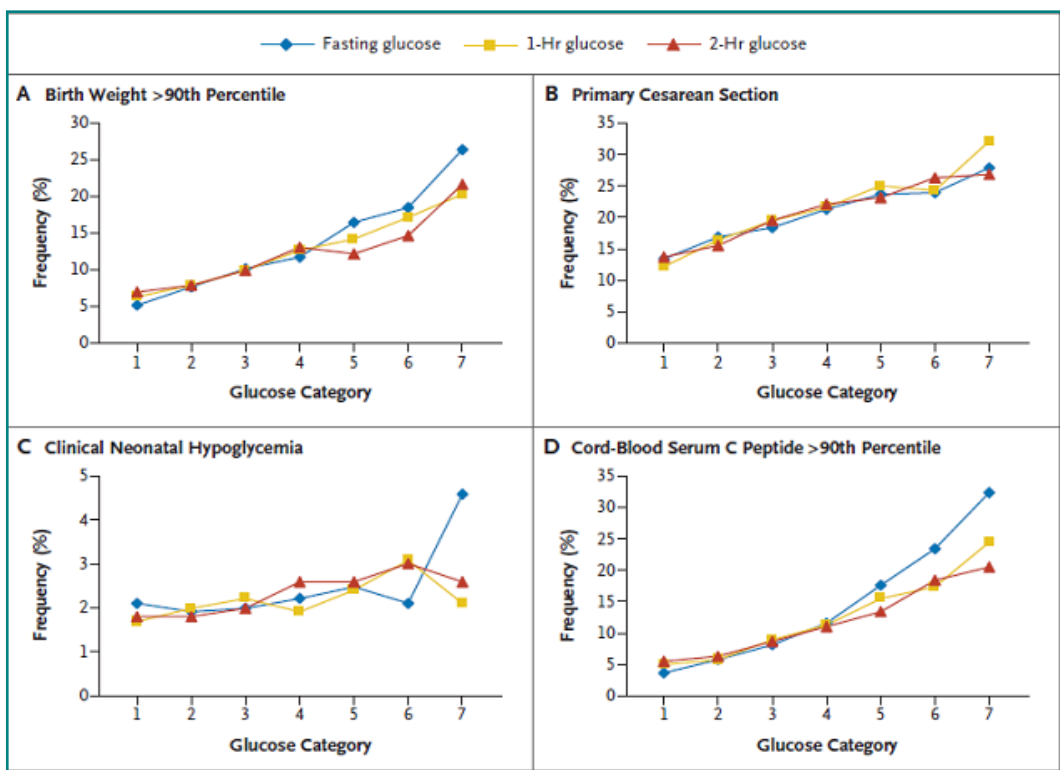


Figura 2. Frequências de desfechos primários nas categorias de glicemia do estudo HAPO. Categorias de glicemias (mg/dl) de jejum: 1) < 75; 2) 75 – 79; 3) 80 – 84; 4) 85 – 89; 5) 90 – 94; 6) 95 – 99; 7) ≥ 100 ; de 1h: 1) ≤ 105 ; 2) 106 – 132; 3) 133 – 155; 4) 156 – 171; 5) 172 – 193; 6) 194 – 211; 7) ≥ 212 ; de 2h: 1) < 90; 2) 91 – 108; 3) 109 – 125; 4) 126 – 139 ; 5) 140 – 157; 6) 158 – 177; 7) ≥ 178 (De: Metzger e col. (Metzger et al., 2008)).

3.4.2. Outros estudos sobre glicemia e desfechos maternos e perinatais

Vários estudos examinaram a relação entre desfechos adversos da gravidez maternos e fetais e a glicemia materna em jejum, 1h e 2h do TOTG em níveis glicêmicos menores que os critérios vigentes na ocasião para o diagnóstico de DMG. Alguns, pela sua importância, são descritos a seguir.

Pettitt e col., em coorte de índios Pima, mostraram que o percentual de bebês grande para idade gestacional aumentava com a concentração de glicemia no TOTG-75 g de 2h. O aumento foi 25% e 80% quando as mães tinham glicemias menores que 120 mg/dl e ≥ 200 mg/dl, respectivamente. A relação perdeu força ao ser incluído idade e peso materno no modelo de regressão ($p=0,059$). A mortalidade perinatal e o parto cesariano também aumentaram com a glicemia de 2h. O percentual de mulheres que desenvolveu DM no período de seguimento aumentou de 4,5% para 45,5% quando a glicemia era <100 mg/dl e entre 160-179 mg/dl, respectivamente (Pettitt et al., 1980).

Outro estudo, conduzido no Canadá, mostrou que a GPJ medida no TOTG-100 g de 3h associou-se com macrosomia em análises multivariadas. Para cada aumento de 18 mg/dl de GPJ havia uma OR=2 (IC 95% 1,56-2,54) de o bebê ser macrossômico (Sermer et al., 1995).

Sacks e col. encontraram relações lineares entre alguns intervalos dos valores de glicemia do TOTG-75 g e os percentis do peso ao nascer. A associação mais forte foi com a GPJ, no intervalo de 76-95 mg/dl, $r=0,99$, $\text{pendente}=0,29$, $p=0,001$, ajustados para etnicidade, paridade, IMC e ganho de peso e peso médio. Também houve um aumento da prevalência de macrosomia com o incremento dos valores de glicemia, mas nenhum ponto de inflexão foi identificado (Sacks et al., 1995).

Jensen e col. acharam tendências lineares significantes entre os valores de glicemia capilar de 2h do TOTG-75 g e macrosomia ($p<0,001$). Também, foram encontradas para distócia de ombro ($p<0,001$) e parto pré-termo espontâneo ($p<0,001$) nas análises ajustadas por idade materna, IMC pré-gestacional, fumo, paridade e etnicidade. Mas não encontraram nenhum ponto de inflexão da glicemia que fizesse aumentar o risco para os desfechos. Essa coorte era de mulheres com fatores de risco para DMG e os valores de glicemia de sangue capilar de 2h do TOTG-75 g eram menores que 9.0 mmol/l (162 mg/dl). Outra análise posterior mostrou que houve um incremento da OR entre 40% a 50% para cada aumento de um mmol/l (18 mg/dl) da glicemia de jejum. As OR para peso ao nascer ≥ 4000 g foram de

1,38 (IC 95% 1,11-1,73) e para GIG de 1,49 (IC 95% 1,19-1,88) para cada aumento de um mmol/l de glicemia de jejum (Jensen et al., 2001, 2008).

No estudo de Ferrara e col. gestantes com DMG pelo critério da ADA tinham um risco aumentado de ter um bebê macrossômico (OR=2,68, IC 95% 1,20-6), hipoglicemia (OR=2,45, IC 95% 0,91-6,58) e hiperbilirrubinemia (OR= 1,96, IC 95% 0,84-4,57), ajustados para idade materna, etnicidade e IMC pré-gestacional. Os valores de OR eram maiores quando havia dois ou mais dos valores de glicemia do TOTG-100 g que alcançavam ou excediam os pontos de corte da ADA na ocasião. A glicemia de jejum e de 1h eram fortes preditores de macrossomia (OR=3,18, IC 95% 1,38-7,31 e OR= 3,84, IC 95% 1,88-7,84, respectivamente). Os dados eram de um estudo caso-controle aninhado a uma coorte multiétnica de gestantes não tratadas para DMG (Ferrara et al., 2007).

Kerényi e col. encontraram uma relação não linear entre ter um bebê GIG com a glicemia materna de jejum no TOTG-75 g ($p_{\text{curva}}=0,004$) em uma coorte com rastreamento universal. No entanto, a associação de glicemia materna após carga com peso ao nascer e ter um bebê GIG era débil e linear (Kerényi et al., 2009).

Existem outros estudos que avaliam a hiperglicemia leve em relação a desfechos adversos da gravidez, mas seus achados são controversos. Além de que a hiperglicemia leve é considerada de distintas maneiras, seja só com o valor do TOTG-50 g alterado e os valores normais do teste diagnóstico ou também pelo menos um dos valores de TOTG de diagnóstico alterado.

3.4.3. Recomendações da Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez

A IADPSG tem como objetivo melhorar a qualidade no cuidado à gestante com diabetes, bem como facilitar a pesquisa e a educação no campo de diabetes e gravidez. Está integrada a várias organizações regionais, nacionais e internacionais.

Em 2008, a IAPDSG patrocinou uma conferência/*workshop* para desenvolver um consenso sobre quais níveis de hiperglicemia para o diagnóstico de DMG. Foram revisados e discutidos resultados de estudos de glicemia materna e desfechos adversos perinatais e maternos tanto os imediatos como os de longo prazo. A conclusão final foi que as associações

entre glicemia materna e os desfechos adversos da gravidez são contínuas, havendo riscos em níveis mais baixos que os de diagnóstico de DMG (Metzger et al., 2010).

A escolha dos pontos de corte de glicemia para o critério de diagnóstico de DMG foi baseada nos dados do estudo HAPO. Para tanto, foram considerados os desfechos peso ao nascer, peptídeo C do cordão e porcentagem de gordura corporal do bebê maior que o percentil 90. Além disso, foram usadas, em forma independente, as contribuições dos valores de glicemia em jejum, 1h e 2h do TOTG-75 g. Para derivar os pontos de corte para o critério diagnóstico, foram tomadas as médias dos valores de glicemia que alcançavam uma OR= 1,75. Foram consideradas também as médias dos valores para OR de 1,5 e 2. Modelos de regressão logística foram realizados e ajustados para centro de estudo, IMC, idade materna e idade gestacional durante o TOTG, história familiar de diabetes, entre outras variáveis (Metzger et al., 2010).

Em 2010, foi publicado o relatório com as recomendações para o diagnóstico de DMG (Tabela 2): um resultado que excede os valores para o jejum (92 mg/dl), 1h (180 mg/dl) ou 2h (153 mg/dl) do TOTG-75 g é suficiente para diagnosticar DMG. Foram estabelecidas duas etapas na busca das alterações da hiperglicemia na gravidez: no começo da gravidez para o diagnóstico de diabetes mellitus; e nas semanas 24-28 da gestação para o diagnóstico de DMG. As recomendações da IADPSG sobre a estratégia de rastreamento e diagnóstico de hiperglicemia na gravidez são descritas na Figura 3 (Metzger et al., 2010).

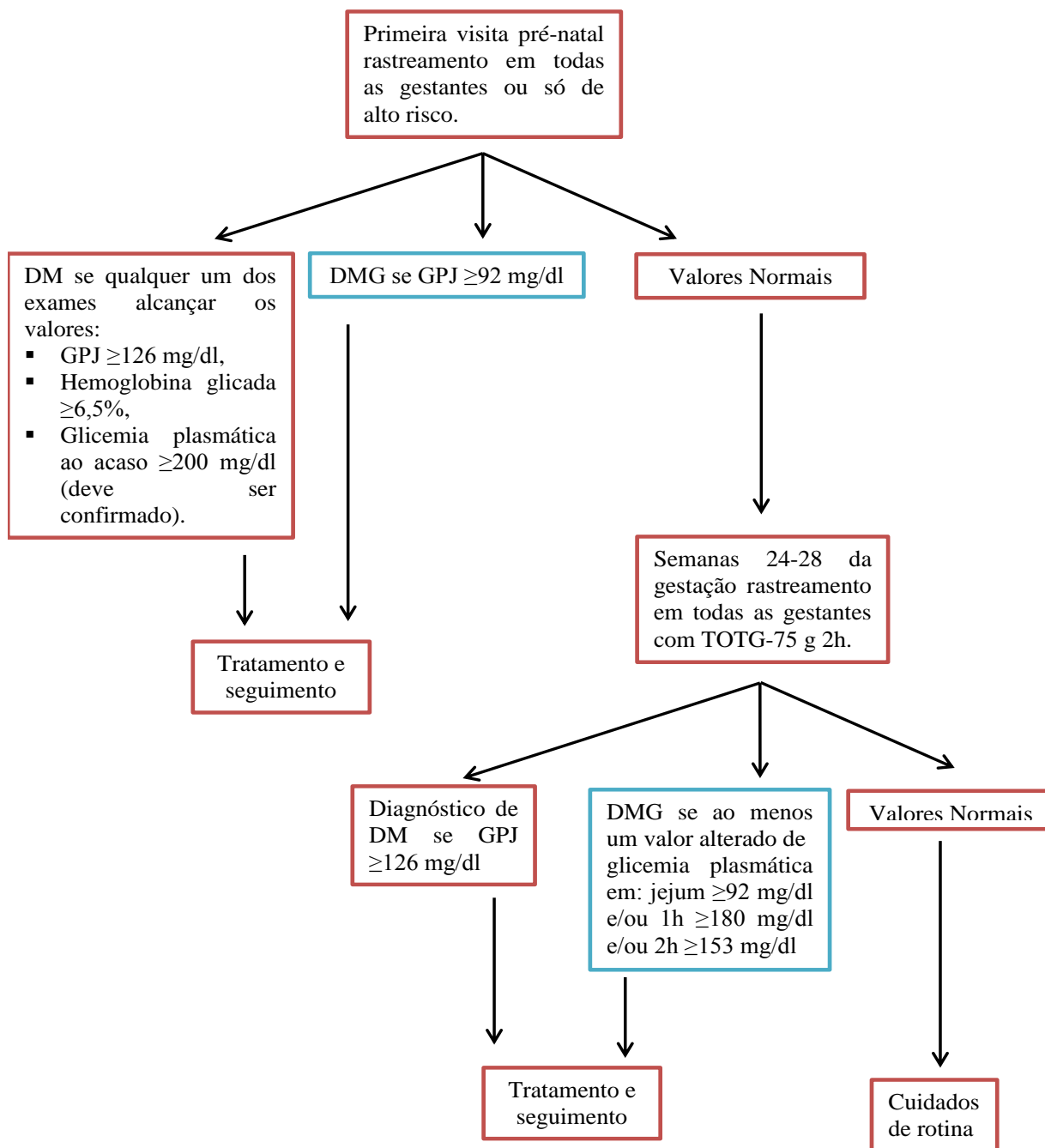


Figura 3. Estratégias para detectar desordens de hiperglicemia na gravidez de acordo com a IADPSG (Metzger et al., 2010).

3.5. Estudos que avaliam o critério da Associação Internacional de Grupos de Estudo em Diabetes e Gravidez

No estudo HAPO, a incidência de DMG pelo critério da IADPSG foi de 17,8%: 8,3% das gestantes foram identificadas pela glicemia de jejum, 5,7% pela glicemia de 1h e 2,1% pela glicemia de 2h; para um percentual de 1,7% da coorte o sigilo foi quebrado (valores de glicemia de jejum e/ou 2h maiores que 105 mg/dl ou 200 mg/dl, respectivamente) e os resultados foram informados à equipe clínica (Metzger et al., 2010).

As frequências de DMG pelo critério da IADPSG variaram entre os centros, de 9,3% (em Beersheba, Israel) a 25,5% (em Bellflower, Canadá). Os percentuais de positividade de acordo com o momento da glicemia no TOTG também foram muito diferentes entre os diferentes centros do estudo HAPO (Sacks et al., 2012). Nos centros de Israel, o uso de uma GPJ ≥ 89 mg/dl detecta uma porcentagem similar de macrosomia fetal (18,8%) e pré-eclâmpsia (2,2%) às encontradas pelo critério da IADPSG (16,4% e 1,8%, respectivamente, $p > 0,05$) (Kalter-Leibovici et al., 2012).

Além disso, outras análises do estudo HAPO mostraram que DMG pelo critério da IADPSG e obesidade materna (IMC ≥ 33 kg/m² nas 28 semanas) estão associadas independentemente com o peso ao nascer maior que o percentil 90. Mas também, estão associadas com o peptídeo C do cordão maior que o percentil 90, parto cesariano, pré-eclâmpsia, porcentagem de gordura corporal do bebê maior que o percentil 90. No entanto, os valores de OR foram maiores quando combinados à obesidade e DMG nas gestantes para os desfechos mencionados. A diferença média de peso ao nascer foi de 339 g entre bebês de gestantes obesas e com DMG em relação àquelas sem DMG e IMC normal e/ou baixos. Todas as análises foram ajustadas para idade gestacional no TOTG, etnicidade, sexo, idade materna, história familiar de diabetes, entre outras variáveis (Catalano et al., 2012).

Diversos estudos, realizados em outras populações, avaliaram o impacto do critério da IADPSG, adotando enfoques diversos (Tabela 3).

Tabela 3. Estudos que avaliam a prevalência de diabetes gestacional segundo o critério da IADPSG e sua relação com desfechos da gravidez.

Autor, data (país)	População de estudo	Rastreamento e diagnóstico	Prevalência DMG (%)	Desfechos adversos da gravidez	
				Desfechos	Resultados
Agarwal e col., 2010 (Emirados Árabes) ¹	N=10.283	TOTG-75g	ADA ₂₀₁₀ : 12,9 IADPSG: 37,7 (2.547 casos adicionais)	–	–
Black e col., 2010 (Estados Unidos) ²	N=9.199 488 tratadas excluídas	TOTG-75g	IADPSG: 19,4	GIG, parto prematuro, parto cesariano, hipertensão gestacional, hiperbilirubinemia	Associações significativas (ajustadas) entre mulheres com DMG e desfechos, com a exceção de hiperbilirubinemia.
Bodmer-Roy e col., 2012 (Canadá) ³	N=5.601 (N _{rastreamento+} =1339)	Dois passos: teste com carga de 50 g e TOTG-75 g	CDA ₂₀₀₈ : 14,2 IADPSG: 27,5 (expandido para a amostra inicial)	GIG, parto cesariano, pré-eclâmpsia, parto prematuro, hipoglicemia	219 casos diagnosticados por IADPSG não detectados pelo CDA. Mulheres detectadas pelo IADPSG, em análises ajustadas, não diferiram do grupo controle (sem DMG pelo IADPSG e CDA) quanto aos desfechos, com exceção de parto cesariano.
Boyadzhieva e col., 2012 (Bulgária) ⁴	N=800	Seletivo por fatores de risco e TOTG-75 g	ADA ₂₀₁₀ : 13,5 CDA ₂₀₀₈ : 10,9 OMS: 17,1 ADIPS: 21,2 IADPSG: 31,6	Macrossomia e parto cesariano	Associações entre DMG pelo IADPSG e macrossomia e parto cesariano, não significativas; foram incluídas mulheres tratadas segundo o critério da ADA.
Dahanayaka e col., 2012 (Sri Lanka) ⁵	N=405	TOTG-75 g	OMS: 7,2 IADPSG: 8,9	–	–
Hirst e col., 2012 (Viet Nam) ⁶	N=2.772	TOTG-75 g	ADA ₂₀₁₀ : 5,9 IADPSG: 20,4	Parto prematuro, GIG, PIG, hipoglicemia neonatal, morte perinatal, pré-eclâmpsia,	Em análises ajustadas, associações entre GDM segundo o IADPSG (N=386 sem DMG pelo ADA) para hipoglicemia neonatal e parto prematuro, mas não para os outros desfechos.

				parto cesariano	
Jenum e col., 2012 (Noruega) ⁷	N=759	TOTG-75 g (não incluí a glicemia de 1h)	OMS: 13,0 IADPSG _{modificado} : 31,5	—	—
Matsumoto e col., 2012 (Japão) ⁸	N=5.749	Dois passos: teste com carga de 50 g e TOTG-75 g	JSOG ^a : 2,3 IADPSG: 6,1 (349/5.749)	GIG, PIG ^b , hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, macrossomia	Associações significativas para hipertensão gestacional e macrossomia entre o grupo IADPSG (n=217, sem DMG pelo JSOG) e o grupo controle.
Morikawa e col., 2010 (Japão) ⁹	N=1.038 (N _{rastreamento+} =228)	Dois passos: teste com carga de 50 g e TOTG-75 g	JSOG ^a : 11,0 IADPSG: 29,8 (68/228)	GIG	O grupo de GDM pelo IADPSG (sem DMG pelo JSOG) apresentou maior percentual de bebês com peso ≥3.600 g que o grupo controle.
Moses e col., 2011 (Austrália) ¹⁰	N=1.275	TOTG-75 g	ADIPS: 9,6 IADPSG: 13,0	—	—
O'Sullivan e col., 2011 (Irlanda) ¹¹	N=5.500	TOTG-75 g	OMS: 9,4 IADPSG: 12,4	Hipertensão gestacional, parto cesariano, parto prematuro, GIG, hipoglicemia, admissão à unidade de cuidados intensivos.	Mulheres com GDM pelo IADPSG (n=258 sem GDM pelo OMS), comparadas às com tolerância à glicose normal diferiram quanto à hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, parto cesariano, admissão à unidade de cuidados intensivos, macrossomia e GIG.
Reyes-Muñoz e col., 2012 (México) ¹²	N=803	Dois passos: teste com carga de 50 g e TOTG-100 g	ADA ₂₀₁₀ : 10,3 IADPSG: 30,1	GIG, PIG ^b	Não foram encontradas associações; mulheres tratadas segundo critérios da ADA não foram excluídas.

a. Japan Society Obstetrics Gynecology. b. PIG= Pequeno para idade gestacional.

1. Agarwal et al., 2010. 2. Black et al., 2010. 3. Bodmer-Roy et al., 2012. 4. Boyadzhieva et al., 2012. 5. Dahanyaka et al., 2012. 6. Hirst et al., 2012. 7. Jenum et al., 2012. 8. Matsumoto et al., 2012. 9. Morikawa et al., 2010. 10. Moses et al., 2011. 11. O'Sullivan et al., 2011. 12. Reyes-Muñoz et al., 2012 (Fontes de referência).

A prevalência de DMG diagnosticada pelo critério da IADPSG varia de 6,1% a 37,7% segundo a população estudada (Agarwal et al., 2010; Black et al., 2010; Morikawa et al., 2010; O'Sullivan et al., 2011; Moses et al., 2011; Reyes-Muñoz et al., 2012; Bodmer-Roy et al., 2012; Boyadzhieva et al., 2012; Dahanayaka et al., 2012; Hirst et al., 2012; Jenum et al., 2012; Matsumoto et al., 2012). Ao adotar esse critério, a prevalência aumenta quase três vezes em relação ao critério da ADA (2010) (Agarwal et al., 2010; Hirst et al., 2012), 30% em relação ao critério da OMS (O'Sullivan et al., 2011; Jenum et al., 2012) e quase o dobro em relação ao critério da CDA (Bodmer-Roy et al., 2012).

As mulheres com diagnóstico pelo critério da IADPSG tiveram maior porcentagem de bebês com GIG, macrossomia, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, e parto cesariano. (O'Sullivan et al., 2011). O mesmo foi encontrado no estudo de Black e col., quando o DMG apresentou uma OR=1,86 (IC 95% 1,57-2,20) para um bebê GIG e OR=1,51 (IC 95% 1,24-1,83) para hipertensão gestacional, ajustadas para idade materna e gestacional, etnicidade, paridade, IMC pré-gravídico, ganho de peso gestacional, e sexo do recém-nascido (Black et al., 2010). Embora nos estudos de Boyadzhieva e col. e Hirst e col. foram observadas associações entre DMG e pré-eclâmpsia, bebê GIG ou macrossômico, elas não foram significantes estatisticamente, provavelmente por apresentarem menor poder estatístico (Boyadzhieva et al., 2012; Hirst et al., 2012). A mortalidade perinatal foi pouco estudada. Wendland e col. mostraram associação entre o DMG segundo o critério da IADPSG com mortalidade perinatal (OR=2,21, IC 95% 1,15-4,27) em gestantes cujos partos ocorreram depois das 34 semanas, ajustando para etnicidade, paridade, idade materna, IMC pré-gestacional e anos de educação (Wendland et al., 2011). Resultados de uma meta-análise mostraram que para GIG, os RR_{agrupado} foram de 1,53 (IC 95% 1,39-1,69, I²=0%) e 1,73 (IC 95% 1,28-2,35, I²=93%) para os critérios diagnósticos da OMS e da IADPSG, respectivamente, mas para este último as associações eram inconsistentes e o número de estudos disponíveis era menor. O mesmo estudo mostrou associações para pré-eclâmpsia (RR_{agrupado} de 1,69 (IC 95% 1,31-2,18, I²=38%) para o critério da OMS e 1,71 (IC 95% 1,37-2,14, I²=73%) para o critério da IADPSG) (Wendland et al., 2012).

A capacidade diagnóstica da GPJ ≥ 92 mg/dl para detectar o DMG segundo o critério da IADPSG mostrou uma sensibilidade de 76,8% e uma especificidade de 100% (Agarwal et al., 2010). O mesmo ponto de corte para a GPJ identificou o DMG segundo o critério da OMS, com uma sensibilidade de 24% e uma especificidade de 93% (Balaji et al., 2011).

Lapolla e col. diagnosticaram 112 (2,8% das 3953 da amostra total) novos casos de DMG pelo critério da IADPSG não identificados anteriormente pelo critério da 4ta conferência/workshop internacional (2.026 mulheres), sendo que 81% destas gestantes foram classificadas só pelo valor da glicemia em jejum (Lapolla et al., 2011). Isso se contrasta com os dados de Moses e col. em que apenas 57% das mulheres com DMG foram detectadas pela alteração da glicemia em jejum (Moses et al., 2011).

Agarwal e col. determinaram que a estratégia usando GPJ com valores entre 79 mg/dl e 90 mg/dl para indicação do TOTG-75 g teve por ano uma carga de trabalho de laboratório menor (12.215 minutos) em relação às estratégias de dois passos (TOTG-50 g e se positivo realização do TOTG-100 g) (28.975 minutos) e de um só passo de acordo às recomendações da IADPSG (18.662 minutos). Mas, o custo desta (35.875 US\$) foi intermediário entre as outras duas estratégias estudadas (31.985 US\$ e 55.250 US\$, respectivamente). Os dados do estudo foram de 1.101 gestantes em um hospital dos Emirados Árabes (Agarwal et al., 2012). Também, Flack e col. determinaram que a carga de trabalho dos profissionais de saúde aumentaria entre um 21,7% e 31,9% em relação ao critério ADIPS se forem considerados as mudanças dos pontos de corte de GPJ e 2h do critério da IADPSG (Flack et al., 2010).

Um estudo, sobre custo utilidade realizado nos Estados Unidos, comparou as seguintes três estratégias para identificar DMG: nenhum rastreamento, rastreamento com o TOTG-50 g de 1h seguido por TOTG-100 g de 3h e a prática proposta pela IADPSG. Os achados mostraram que as recomendações da IADPSG são custo-efetivas, quando comparado com as outras estratégias analisadas, apenas quando incluírem também a prevenção futura de diabetes como um desfecho (Werner et al., 2012).

Mission e col. compararam o rastreamento universal segundo as recomendações do Congresso Americano de Obstetrícia e Ginecologia (com o TOTG-50 g de 1h seguido por TOTG-100 g de 3h) com as indicações da IADPSG (com o TOTG-75 g de 2h) mediante uma análise de custo-efetividade. Os resultados mostraram que o rastreamento com o TOTG-75 g de 2h segundo as recomendações da IADPSG foi custo efetivo em melhorar os desfechos maternos e fetais (US\$ 61.503/*quality adjusted life years*) em relação com o TOTG-50 g de 1h (Mission et al., 2012).

Embora vários estudos tenham avaliado a aplicação do critério da IADPSG, algumas limitações dos dados gerados são dignas de nota. Alguns estudos podem ter sofrido o viés de verificação, na medida em que se basearam em sub-amostras de mulheres positivas no rastreamento com TOTG-50 g seguido de TOTG-75 g (Flack et al., 2010; Morikawa et al.,

2010; Bodmer-Roy et al., 2012) ou de TOTG-100 g (Lapolla et al., 2011; Agarwal et al., 2012; Reyes-Muñoz et al., 2012). Um estudo baseou-se em rastreamento seletivo, a partir de fatores de risco, e incluiu nas análises mulheres tratadas para DMG (Boyadzhieva et al., 2012). Outro estudo não dispunha dos três valores do TOTG-75 g (Jenum et al., 2012), o que reduz o número de casos detectados. Por último, o poder estatístico era inadequado para avaliar desfechos em alguns estudos (Morikawa et al., 2010; Boyadzhieva et al., 2012).

Revisão sistemática dos estudos que não sofreram de alguns desses vieses mostra associações entre o critério da IADPSG e os desfechos da gravidez (Wendland et al., 2012). Contudo, torna-se necessária maior investigação do critério da IADPSG em gestantes rastreadas de forma universal com o TOTG-75 g em diferentes populações, especialmente quanto ao impacto produzido na prática clínica.

4. OBJETIVOS

4.1. Justificativa

A gravidez é um estado da mulher no qual acontece gradualmente um grande número de mudanças metabólicas durante um extenso período. Essas mudanças acompanham a vida do feto (sua formação, desenvolvimento e crescimento), deixando marcas tanto na gestante como no futuro do feto. Uma dessas mudanças acontece no metabolismo da glicose em determinado momento da gestação e quando essa alcança certo limiar é diagnosticado o DMG. A definição mais aceita para o DMG é intolerância aos carboidratos desenvolvida ou reconhecida pela primeira vez na gestação, mediante a avaliação com o TOTG. Vários estudos vinculam que as gestações de mulheres com DMG têm diversas complicações para o feto e a mãe (como ser macrosomia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e pré-eclâmpsia). Mas também, produzem consequências em longo prazo no bebê. Portanto, determinar os valores mais adequados no qual as mudanças no metabolismo da glicose trazem riscos para a mulher e o feto é muito importante.

No Brasil, o critério mais utilizado para o diagnóstico de DMG é o da OMS. Mas, atualmente a IADPSG propôs um novo critério de diagnóstico de DMG baseado nos resultados do estudo HAPO. Neste critério os pontos de corte para glicemia de jejum, 1h e 2h do TOTG-75 g são similares ao critério da ADA, mas é suficiente com atingir um só deles para diagnosticar DMG. Desta forma, este critério avalia hiperglicemia leve na gestação.

Por isto é importante avaliar se esta hiperglicemia leve diagnosticada pode ser usada em outras populações, se mostra risco para os desfechos adversos ou traz algum benefício o tratamento desta.

Também, estas recomendações indicam realizar rastreamento universal com o TOTG-75 g nas semanas gestacionais 24-28. Neste sentido, é importante a escolha de um teste de rastreamento adequado visando diminuir o custo econômico e trabalho implícito destas novas recomendações. No Brasil, a GPJ é usada como um teste de rastreamento para DMG com as vantagens de ser de fácil realização, de baixo custo, reproduzível e de boa aceitabilidade pela gestante.

4.2. Objetivos

4.2.a. Objetivo geral

Avaliar o impacto do critério diagnóstico de diabetes mellitus gestacional proposto pela “*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*” (IADPSG) no Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional e o desempenho da glicemia plasmática de jejum como teste de rastreamento.

4.2.b. Objetivos específicos

4.2.b.1. Para avaliar o impacto do critério diagnóstico de diabetes mellitus gestacional proposto pela IADPSG no Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional serão buscados os seguintes objetivos:

- a) Estimar a prevalência de diabetes mellitus gestacional pelos critérios da IADPSG (e possíveis alternativas) e da OMS, 1999 (e alternativas vigentes).
- b) Analisar a associação (em termos absolutos e relativos) entre diabetes mellitus gestacional diagnosticado segundo o critério da IADPSG (e possíveis alternativas) e segundo o critério da OMS, 1999 (e alternativas vigentes) com desfechos adversos na gravidez (grande para idade gestacional e pré-eclâmpsia).
- c) Calcular os percentuais de desfechos (grande para idade gestacional e pré-eclâmpsia) detectados pelos critérios da IADPSG (e possíveis alternativas) e da OMS, 1999 (e alternativas vigentes).

4.2.b.2. Examinar o desempenho da glicemia plasmática de jejum como teste de rastreamento segundo:

- a) O critério diagnóstico proposto pela IADPSG.
- b) O critério diagnóstico proposto pela IADPSG, excluindo a glicemia de jejum.
- c) Um desfecho composto por pré-eclâmpsia, grande para idade gestacional e mortalidade perinatal.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agarwal MM, Dhatt GS, Othman Y. Gestational diabetes in a tertiary care hospital: implications of applying the IADPSG criteria. *Arch. Gynecol. Obstet.* 286: 373–378, 2012.

Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J. Gestational diabetes: utility of fasting plasma glucose as a screening test depends on the diagnostic criteria. *Diabet. Med.* 23: 1319–1326, 2006.

Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose, J, Koster, G. Gestational diabetes in a high-risk population: using the fasting plasma glucose to simplify the diagnostic algorithm. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 120: 39–44, 2005.

Agarwal MM, Dhatt GS, Shah SM. Gestational diabetes mellitus: simplifying the international association of diabetes and pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 33: 2018–20, 2010.

Agarwal MM, Dhatt GS. Fasting plasma glucose as a screening test for gestational diabetes mellitus. *Arch. Gynecol. Obstet.* 275: 81–87, 2007.

Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 23: 161–5, 2007.

Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* : CD003395, 2009.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 33: S62–S69, 2010.

American Diabetes Association. American Diabetes Association Expert Committee. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 34 Suppl 1: S62–9, 2011.

Anna V, Van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 31: 2288–2293, 2008.

Ayach W, Calderon I de MP, Rudge MV da C, Costa RAA. Comparison between two gestational diabetes screening tests and the perinatal outcome. *Rev Bras Ginecol Obstet* 32: 222–228, 2010.

Balaji V, Balaji M, Anjalakshi C, Cynthia A, Arthi T, Seshiah V. Inadequacy of fasting plasma glucose to diagnose gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 94: e21–23, 2011.

Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 30 Suppl 2: S112–9, 2007.

Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 81: 19–27, 2003.

Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373: 1773–1779, 2009.

Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 21: 103–13, 2004.

Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 135: 965–73, 1992.

Black MH, Sacks DA, Xiang AH, al. et. Clinical outcomes of pregnancies complicated by mild gestational diabetes mellitus differ by combinations of abnormal oral glucose tolerance test values. *Diabetes Care* 33: 2524–30, 2010.

Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J, Rey E. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the international association of the diabetes and pregnancy study groups criteria. *Obstet Gynecol* 120: 746–752, 2012.

Boyadzhieva MV, Atanasova I, Zacharieva S, Tankova T, Dimitrova V. Comparative analysis of current diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Obstet Med* 5: 71–77, 2012.

Branchtein L, Schmidt MI, Matos MC, Yamashita T, Pousada JM, Duncan BB. Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia* 43: 848–51, 2000.

Brown CJ, Dawson A, Dodds R, Gamsu H, Gillmer M, Hall M, Hounsome B, Knopfler A, Ostler J, Peacock I, Rothman D, Steel J. Report of the Pregnancy and Neonatal Care Group. *Diabet. Med.* 13: S43–53, 1996.

Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 30 Suppl 2: S105–11, 2007.

Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, Vellinga A, Dunne F. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. *Diabet. Med.* 7: 844–854, 2012.

Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 32 (suppl 1): S168–S180, 2008.

Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144: 768–73, 1982.

Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 180: 903–16, 1999.

Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Persson B, Hod M, Oats JJ, Group for the HSCR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 35: 780–786, 2012.

Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 179: 156–65, 1998.

Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am. J. Physiol.* 264: E60–67, 1993.

Cheng YW, Block-Kurbisch I, Caughey AB. Carpenter-Coustan criteria compared with the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 114: 326–332, 2009.

Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 31: 340–346, 2008.

Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Schmidt L, Damm P. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94: 2464–2470, 2009.

Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, Pharisien I, Pariès J, Valensi P, Lormeau B, Bolie S, Uzan M, Attali JR. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab.* 32: 140–146, 2006.

Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 73: 557–61, 1989.

Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 28: 579–584, 2005.

Dahanayaka NJ, Agampodi SB, Ranasinghe OR, Jayaweera PM, Wickramasinghe WA, Adhikari AN, Chathurani HK, Dissanayaka UT. Inadequacy of the risk factor based approach to detect gestational diabetes mellitus. *Ceylon Med J* 57: 5–9, 2012.

Dain K. Gestational diabetes: an invisible maternal health issue. *Diabetes Voice* 56: 22–25, 2011.

Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 181: 798–802, 1999.

Davenport MH, Campbell MK, Mottola MF. Increased incidence of glucose disorders during pregnancy is not explained by pre-pregnancy obesity in London, Canada. *BMC Pregnancy Childbirth* 10: 85, 2010.

Deerochanawong C, Putiyanun C, Wongsuryrat M, Serirat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 39: 1070–1073, 1996.

DeLeiva A, Mauricio D, Corcoy R. Diabetes-related autoantibodies and gestational diabetes. *Diabetes Care* 30 Suppl 2: S127–133, 2007.

DiCianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 19: 259–70, 2003.

Dode MA, Dos Santos IS. Non classical risk factors for gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Cad Saude Publica* 25 Suppl 3: S341–59, 2009a.

Dode MA, Dos Santos IS. Risk factors for gestational diabetes mellitus in the birth cohort in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004. *Cad Saude Publica* 25: 1141–52, 2009b.

Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, Alves LF, Wendland ER, Torloni MR, Colagiuri S, Duncan BB. Effectiveness of gestational diabetes treatment: A systematic review with quality of evidence assessment. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 98: 396–405, 2012.

Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, Hedderson MM. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Obstet Gynecol* 103: 526–533, 2004.

Ferrara A, Weiss NS, Hedderson MM, Quesenberry CP Jr, Selby JV, Ergas IJ, Peng T, Escobar GJ, Pettitt DJ, Sacks DA. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia* 50: 298–306, 2007.

Flack JR, Ross GP, Ho S, McElduff A. Recommended changes to diagnostic criteria for gestational diabetes: impact on workload. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 50: 439–43, 2010.

Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 29: 1023–35, 1980.

Gao XL, Yang HX, Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor-alpha, leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 121: 701–5, 2008.

Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198: 525.e1–5, 2008.

Group HSCR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* 78: 69–77, 2002.

Hadden DR. Geographic, ethnic, and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 34 Suppl 2: 8–12, 1985.

Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 115: 597–604, 2010.

Herring SJ, Oken E, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Stuebe AM, Kleinman KP, Gillman MW. Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. *Am J Obstet Gynecol* 201: 61.e1–7, 2009.

Hiéronimus S, Le Meaux JP. Relevance of gestational diabetes mellitus screening and comparison of selective with universal strategies. *Diabetes Metab* 36: 575–86, 2010.

Hillier TA, Vesco KK, Pedula KL, Beil TL, Whitlock EP, Pettitt DJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 148: 766–775, 2008.

Hirst JE, Tran TS, Do MAT, Morris JM, Jeffery HE. Consequences of gestational diabetes in an urban hospital in viet nam: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 9: e1001272, 2012.

Hoffman L, Nolan C, Simmons D. Gestational diabetes mellitus -- management guidelines. *Med. J. Aust.* 169: 93–97, 1998.

Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 568–73, 2001.

Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Lange S, Siebenhofer A. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340: c1395, 2010.

Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 34: 173–199, vii, 2007.

International Diabetes Federation. Detailed Data and Interactive Map [Online]. 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/detailed-data-and-interactive-map> [17 Jun. 2012].

IQEHC. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Screening for gestational diabetes. Version 1.1; Status: 25.08.2009. Executive Summary of final report S07-01. Germany [Online]. 2009. https://www.iqwig.de/download/S07-01_Executive_summary_of_final_report_Screening_for_gestational_diabetes.pdf [28 Jun. 2012].

Jarrett RJ, Castro-Soares J, Dornhorst A, Beard RW, Soares J e A, Dornhorstt A. Should we screen for gestational diabetes? *British Medical Journal* 315: 736–9, 1997.

Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Klebe J, Beck-Nielsen H. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185: 413–419, 2001.

Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Mølsted-Pedersen L, Damm P. Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance: is there a clinically meaningful threshold value for glucose? *Acta Obstet Gynecol Scand* 87: 59–62, 2008.

Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L, Vangen S, Vange S, Torper JL, Nakstad B, Voldner N, Rognerud-Jensen OH, Berntsen S, Mosdøl A, Skrivarhaug T, Vårdal MH, Holme I, Yajnik CS, Birkeland KI. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 166: 317–24, 2012.

Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 294: 2751–7, 2005.

Kalter-Leibovici O, Freedman LS, Olmer L, Liebermann N, Heymann A, Tal O, Lerner-Geva L, Melamed N, Hod M. Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: Critical appraisal of the new International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group recommendations on a national level. *Diabetes Care* 35: 1894–1896, 2012.

Kerényi Z, Tamás G, Kivimäki M, Péterfalvi A, Madarász E, Bosnyák Z, Tabák AG. Maternal glycemia and risk of large-for-gestational-age babies in a population-based screening. *Diabetes Care* 32: 2200–2205, 2009.

Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 30: 1314–9, 2007.

Kim SY, England JL, Sharma JA, Njoroge T. Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Childhood Overweight and Obesity in Offspring: A Systematic Review. *Exp Diabetes Res* 2011: 9 pages, 2011.

Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 51: 2207–13, 2002.

Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 50: 938–48, 2007.

Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, De Cata A, Fedele D. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 28: 1074–7, 2011.

Lavin JP. Screening of high-risk and general populations for gestational diabetes. Clinical application and cost analysis. *Diabetes* 34 Suppl 2: 24–7, 1985.

Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 31: 899–904, 2008.

Lind T, Phillips PR. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. The Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes* 40 Suppl 2: 8–13, 1991.

Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 269: 609–615, 1993.

Matsumoto T, Miyakoshi K, Minegishi K, Tanaka M, Yoshimura Y. Fetal growth and gestational hypertension in women classified as gestational diabetes mellitus defined by the new consensus criteria only. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91: 272–273, 2012.

Meltzer S, Snyder J, Penrod J, Nudi M, Morin L. Gestational diabetes mellitus screening and diagnosis: a prospective randomised controlled trial comparing costs of one-step and two-step methods. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 117: 407–415, 2010.

Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30 Suppl 2: S251–60, 2007.

Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI, Panel IA of D and PSGC. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33: 676–82, 2010.

Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA, Group HSCR. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358: 1991–2002, 2008.

Miller HC. The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant. *J Pediatr* 29: 455–61, 1946.

Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 207: 1.e1–1.e9, 2012.

Morikawa M, Yamada T, Akaishi R, Nishida R, Cho K, Minakami H. Change in the number of patients after the adoption of IADPSG criteria for hyperglycemia during pregnancy in Japanese women. *Diabetes Res Clin Pract* 90: 339–42, 2010.

Moses RG, Morris GJ, Petocz P, San Gil F, Garg D. The impact of potential new diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in Australia. *Med. J. Aust.* 194: 338–40, 2011.

Moss JR, Crowther CA, Hiller JE, Willson KJ, Robinson JS. Costs and consequences of treatment for mild gestational diabetes mellitus - evaluation from the ACHOIS randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 7: 27, 2007.

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

Negrato CA, Montenegro RM, Mattar R, Zajdenverg L, Francisco RP, Pereira BG, Sancovski M, Torloni MR, Dib SA, Viggiano CE, Golbert A, Moisés EC, Favaro MI, Calderon IM, Fusaro S, Piliakas VD, Dias JPL, Gomes MB, Jovanovic L. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetol Metab Syndr* 2: 27, 2010.

Nesbitt GS, Smye M, Sheridan B, Lappin TR, Trimble ER, Group HSCR. Integration of local and central laboratory functions in a worldwide multicentre study: Experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Clin Trials* 3: 397–407, 2006.

O’Sullivan EP, Avalos G, O’Reilly M, Dennedy MC, Gaffney G, Dunne F, collaborators AD. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* 54: 1670–5, 2011.

O’Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116: 901–904, 1973a.

O’Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 116: 895–900, 1973b.

O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13: 278–85, 1964.

Oostdam N, Van Poppel MNM, Wouters MGAJ, Van Mechelen W. Interventions for preventing gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 20: 1551–1563, 2011.

Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehmann R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 319: 812–815, 1999.

Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *Br J Nutr* 104: 775–87, 2010.

Pettitt DJ, Bennett PH, Hanson RL, Narayan KM, Knowler WC. Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 17: 1264–1268, 1994.

Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 3: 458–464, 1980.

Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C, Prior E, Logan KM, Hyde MJ, Modi N. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 54: 1957–1966, 2011.

Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 103: 519–25, 2004.

Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 52: 2951–8, 2003.

Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI. Recomendações da 2^a. Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 46: 574–581, 2002.

Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes Care* 21: 1246–9, 1998.

Retnakaran R, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. The impact of insulin resistance on proinsulin secretion in pregnancy: hyperproinsulinemia is not a feature of gestational diabetes. *Diabetes Care* 28: 2710–5, 2005.

Reyes-Muñoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Castillo-Mora A, Ortega-González C. Effect of the diagnostic criteria of the international association of diabetes and pregnancy study groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban mexican women: a cross-sectional study. *Endocr Pract* 18: 146–51, 2012.

Robitaille J, Grant AM. The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genetics in Medicine* 10: 240–250, 2008.

Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 172: 607–614, 1995.

Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER, Group HSCR. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 35: 526–8, 2012.

Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, Spichler ER, Pousada JM, Teixeira MM, Yamashita T, Group BGDS. Gestational

diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 24: 1151–5, 2001.

Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, De Lima L, Duncan BB. Prevalence of gestational diabetes mellitus--do the new WHO criteria make a difference? Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabet. Med.* 17: 376–80, 2000.

Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, Cohen HR, McArthur K, Holzapfel S, Biringier A. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 173: 146–156, 1995.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009 [Online]. 2009. http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf [28 Jun. 2012].

Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Spiegelman D, Manson JE. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Journal American Medical Association* 278: 1078–83, 1997.

Tam WH, Ma RCW, Yang X, Ko GTC, Tong PCY, Cockram CS, Sahota DS, Rogers MS, Chan JCN. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics* 122: 1229–1234, 2008.

Tam WH, Rogers MS, Yip SK, Lau TK, Leung TY. Which screening test is the best for gestational impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care* 23: 1432, 2000.

Tieu J, Crowther CA, Middleton P. Dietary advice in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* : CD006674, 2008.

Tieu J, Middleton P, McPhee AJ, Crowther CA. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* : CD007222, 2010.

Tobias DK, Zhang C, Van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 34: 223–9, 2011.

Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 10: 194–203, 2009.

Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 92: 667–677, 2009.

VanLeeuwen M, Louwerse MD, Opmeer BC, Limpens J, Serlie MJ, Reitsma JB, Mol BWJ. Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 119: 393–401, 2012.

Waugh N, Royle P, Clar C, Henderson R, Cummins E, Hadden D, Lindsay R, Pearson D. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: a rapid update for the National Screening Committee. *Health Technol Assess* 14: 1–183, 2010.

Wen SW, Liu S, Kramer MS, Joseph KS, Levitt C, Marcoux S, Liston RM. Impact of prenatal glucose screening on the diagnosis of gestational diabetes and on pregnancy outcomes. *Am. J. Epidemiol.* 152: 1009–1014; discussion 1015–1016, 2000.

Wendland EM, Duncan BB, Belizán JM, Vigo A, Schmidt MI. Gestational diabetes and pre-eclampsia: common antecedents? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 52: 975–84, 2008a.

Wendland EM, Duncan BB, Mengue S, Schmidt MI. Lesser than diabetes hyperglycemia in pregnancy is related to perinatal mortality: a cohort study in Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth* 11: 92, 2011.

Wendland EM, Pinto ME, Duncan BB, Belizán JM, Schmidt MI. Cigarette smoking and risk of gestational diabetes: a systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 8: 53, 2008b.

Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, Schmidt MI. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 12: 23, 2012.

Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, Thung SF. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 35: 529–35, 2012.

Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 94: 311–321, 2011.

Williams MA, Qiu C, Dempsey JC, Luthy DA. Familial aggregation of type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 48: 955–62, 2003.

Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2306–11, 2004.

Wolf M, Sauk J, Shah A, Vossen Smirnakis K, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, Thadhani R. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27: 21–7, 2004.

World Health Organization. *WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Geneva: WHO/NCD/NCS/99.2. World Health Org., 1999.

Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 48: 848–54, 1999.

Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 49: 2604–2613, 2006.

Zhang F, Dong L, Zhang CP, Li B, Wen J, Gao W, Sun S, Lv F, Tian H, Tuomilehto J, Qi L, Zhang CL, Yu Z, Yang X, Hu G. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus in Chinese women from 1999 to 2008. *Diabet. Med.* 28: 652–657, 2011.

Zhao YH, Wang DP, Zhang LL, Zhang F, Wang DM, Zhang WY. Genomic expression profiles of blood and placenta reveal significant immune-related pathways and categories in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 28: 237–46, 2011.

6. ARTIGOS

ARTIGO 1. Impact of the IADPSG diagnostic criteria for Gestational Diabetes mellitus in a cohort of pregnant women in Brazil.

Impacto do critério diagnóstico da IADPSG para o diabetes mellitus gestacional em uma coorte de gestantes no Brasil.

Nelly Janet Trujillo Bagnasco, Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado a Diabetologia

Resumo

O objetivo do estudo foi avaliar o impacto do critério diagnóstico da Associação Internacional de Grupos de Estudos em Diabetes e Gravidez (IADPSG) na prevalência de diabetes mellitus gestacional (DMG) e na predição de pré-eclâmpsia e do recém-nascido grande para idade gestacional (GIG).

Foram analisados dados do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG), um estudo de coorte multicêntrico de gestantes sem história de diabetes, com 20 anos ou mais, arroladas consecutivamente entre as semanas 20-28 da gestação. Todas gestantes foram encaminhadas para a realização de um TOTG-75 g em 2h.

A prevalência de DMG segundo o critério da IADPSG foi de 18,0% (IC 95% 16,9-19,0%). Segundo o critério da OMS de 1999, a prevalência foi de 7,2% (IC 95% 6,5-7,9%), mas considerando os casos de glicemia de jejum alterada (≥ 100 mg/dl), a prevalência foi de 11,9% (IC 95% 11,0-12,8%).

A capacidade do critério da IADPSG para predizer desfechos adversos da gravidez foi similar ao da OMS de 1999 para GIG ($RR_{IADPSG}=1,32$, IC 95% 1,05-1,65; $RR_{OMS1999}=1,66$, IC 95% 1,24-2,21) e para pré-eclâmpsia ($RR_{IADPSG}=1,23$, IC 95% 0,83-1,82; $RR_{OMS1999}=2,26$, IC 95% 1,45-3,50). As frações atribuíveis correspondentes foram menores para o critério da IADPSG.

A avaliação da acurácia do critério da IADPSG em predizer desfechos revelou maior sensibilidade prognóstica comparada ao critério da OMS de 1999. Como um *trade-off*, o critério da IADPSG apresentou menor especificidade prognóstica. Esta acurácia limitada é consistente com o desempenho, em termos de áreas sob a curva ROC, para jejum, 1h e 2h dos níveis de glucose em plasma: 0,553 (IC 95% 0,522-0,584), 0,583 (IC 95% 0,553-0,613), 0,571 (IC 95% 0,540-0,601) para GIG; e 0,561 (IC 95% 0,511-0,610), 0,610 (IC 95% 0,560-0,655), 0,618 (IC 95% 0,570-0,670) para pré-eclâmpsia, respectivamente.

Em resumo, comparado a uma alternativa tradicional (critério da OMS de 1999), o critério da IADPSG conduz a um aumento na prevalência de DMG, enquanto não melhora a predição de desfechos adversos da gravidez. Os custos aumentados associados ao tratamento de maior número de gestantes necessitam ser balanceados contra os benefícios potencialmente aumentados.

Impact of the IADPSG diagnostic criteria for Gestational Diabetes mellitus in a cohort of pregnant women in Brazil.

J. Trujillo¹, A. Vigo¹, M. A. Campos², E. M. Wendland³, B. B. Duncan¹, M. I. Schmidt¹

¹Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

²Conceição Hospital, Porto Alegre, Brazil

³Federal University of Health Sciences, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author: Maria Inês Schmidt, Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. Phone/Fax: +55 51 33085347, e-mail: maria.schmidt@ufrgs.br .

ABSTRACT

Aims/Hypothesis

To evaluate the impact of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) and in the prediction of preeclampsia and a large for gestational age (LGA) newborn.

Methods

We analyzed data of the Brazilian Gestational Diabetes Study, a multicenter cohort study of pregnant women 20 years or older without history of diabetes, enrolled consecutively between 20-28 gestational weeks. All women were asked to undergo a 2h 75 g OGTT.

Results

The GDM prevalence according to the IADPSG criteria was 18.0% (95% CI 16.9-19.0). For the 1999 WHO criteria, the prevalence was 7.2% (95% CI 6.5-7.9), but if cases with impaired fasting glucose (≥ 100 mg/dl) were included, it was 11.9% (95% CI 11.0-12.8).

The capacity of IADPSG criteria to predict outcomes was similar to that of the 1999 WHO criteria for LGA ($RR_{IADPSG}=1.32$, 95% CI 1.05-1.65; $RR_{1999WHO}=1.66$, 95% CI 1.24-2.21) and for preeclampsia ($RR_{IADPSG}=1.23$, 95% CI 0.83-1.82; $RR_{1999WHO}=2.26$, 95% CI 1.45-3.50). Corresponding attributable fractions were lower for the IADPSG criteria.

Evaluation of the IADPSG criteria accuracy in predicting outcomes revealed higher prognostic sensitivity compared to the 1999 WHO criteria but lower prognostic specificity. This limited accuracy is consistent with the poor performance, in terms of the areas under the ROC curve, for fasting, 1h and 2h glucose levels: lower than 0,620 for LGA and for

preeclampsia.

Conclusion/Interpretation

Compared to a traditional alternative (1999 WHO criteria), the IADPSG criteria lead to a higher GDM prevalence while not improving the adverse pregnancy outcomes prediction. The increased costs associated with treating a higher number of pregnant women need to be balanced against the potentially increased benefits.

Keywords: diagnostic criteria, IADPSG, Gestational diabetes mellitus, large for gestational age, preeclampsia

Abbreviations: Gestational diabetes mellitus, GDM, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG, Large for gestational age, LGA, Impaired fasting glucose, IFG, Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome, HAPO, Brazilian Gestational Diabetes Study, EBDG

INTRODUCTION

Pregnancy is a complex state, requiring an interconnected metabolic regulation between the mother and the developing fetus. Alterations in maternal metabolism may lead to detrimental consequences for both mother and offspring, early on or later in their lives. When maternal carbohydrate intolerance develops during pregnancy, a condition called gestational diabetes mellitus (GDM) [1] can arise, although the exact approach to its diagnosis has been controversial.

In 1999 the World Health Organization (WHO) maintained their previous recommendation of adopting in pregnancy the same diagnostic criteria used for glucose intolerance outside of pregnancy. In so doing, all women meeting cut-offs for diabetes or impaired glucose tolerance during a 75 g OGTT were diagnosed as GDM. This criteria has been largely used around the world, frequently with minor adaptations, for example, also labelling as GDM women meeting cut-offs for impaired fasting glucose [1].

The American Diabetes Association (ADA) has traditionally recommended pregnancy-specific procedures and cut-offs for plasma glucose based on a 3h 100 g OGTT. Over the last decade, however, they have recommended also the same cut-off values when a 2h 75 g OGTT is used [2].

To shed light on this diagnostic controversy, the Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study, a multicenter prospective observational study with 23,316 ethnically

diverse women was designed to evaluate at what levels maternal glycaemia represents an increased risk for adverse pregnancy outcomes. However, since their results confirmed that the relation between maternal glycaemia and adverse pregnancy outcomes is continuous “increased risk” defining GDM can only be established by international consensus [3, 4].

After several consensus meetings, the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), analyzing results of the HAPO study, proposed a diagnostic criteria for GDM arbitrarily defined by a 75% increased risk of adverse pregnancy outcomes. The following cut-offs for plasma glucose levels were established: 92 mg/dl (5.1 mmol/l) for fasting, 180 mg/dl (10.0 mmol/l) for the 1h and 153 mg/dl (8.5 mmol/l) for the 2h values; GDM was defined by the presence of at least one abnormal value [5].

The aim of this study was to evaluate the application of the IADPSG diagnostic criteria in a cohort of pregnant women, for which a 2h 75 g OGTT was universally applied, including fasting as well as 1h and the 2h post glucose load values. To this end, we analyzed the impact of the new diagnostic criteria on the prevalence of GDM and in terms of its capacity to predict pregnancy outcomes. Additionally, we assessed their prognostic accuracy in the prediction of two main outcomes, preeclampsia and a large for gestational age (LGA) newborn.

METHODS

These analyses are based on the Brazilian Gestational Diabetes Study (EBDG), a cohort study of pregnant women consecutively enrolled from general prenatal care units of the National Health Service in six state capitals of Brazil: Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza and Manaus. A total of 5564 participants were enrolled at gestational weeks 20-28, from May 1991 to August 1995. Eligibility criteria included also having no history of diabetes outside pregnancy and being 20 years or older. At enrolment, all women responded to a structured questionnaire and were then scheduled for a 2h 75 g anhydrous glucose OGTT according to standardized WHO procedures [1]. Anthropometric measures were obtained in duplicate according to a standard protocol.

Women were followed through delivery and data on outcomes were collected from chart review using a structured protocol. LGA was defined as a birth weight at or above the gestational age-specific (by week) 90th percentile for the study sample. Preeclampsia was defined in accordance with the recommendations of the National High Blood Pressure Education Program Working Group [6]. The definition consisted of diagnosis, after the 20 week of gestation, of either chronic or incident hypertension associated with either proteinuria

or convulsions. We calculated BMI using the anthropometric measures at enrolment. We defined gestational age according to hierarchical criteria based on four clinical examinations: for 52% of the sample, ultrasound before week 26; for 15%, ultrasound after week 26 consistent with neonatal age estimation or last menstrual period; for 23%, reported last menstrual period consistent with neonatal age estimation or uterine height; and for the remaining 10%, neonatal age estimation, ultrasound after week 26, uterine height, or last menstrual period.

GDM was defined according to the IADPSG criteria (at least one value ≥ 92 mg/dl, ≥ 180 mg/dl, or ≥ 153 mg/dl, respectively, for the fasting, 1h, and 2h values) [5] and to the 1999 WHO criteria (fasting < 126 mg/dl and 2h ≥ 140 mg/dl but < 200 mg/dl) [1]. Alternative options for the new IADPSG criteria were also examined: using cut-off points defined by an OR=2 (fasting ≥ 95 mg/dl, 1h ≥ 191 mg/dl and 2h ≥ 162 mg/dl), as presented in the Pasadena workshop; using only the fasting (≥ 92 mg/dl), the 1h (≥ 180 mg/dl), or the 2h (≥ 153 mg/dl) samples; and using only the fasting and 1h samples or the 1h and 2h samples [5]. We also considered a more strict GDM definition, requiring the presence of at least two abnormal values, rather than at least one, as defined by the IADPSG criteria. Additionally, we evaluated alternative options to the WHO criteria, also considering as GDM women with impaired fasting glucose (IFG) using as cut-off points ≥ 100 mg/dl or ≥ 110 mg/dl.

After excluding those who did not perform the OGTT, or had incomplete values for the OGTT, data were available for 4998 (90%). The study was observational in nature and did not attempt to influence physician decisions about GDM treatment. Since women reaching criteria for frank diabetes were systematically treated, we excluded the 21 women with fasting plasma glucose level ≥ 126 mg/dl and/or 2h plasma glucose level ≥ 200 mg/dl. Our resulting basic study sample thus consisted of 4977 women. Missing values for the different outcomes led to slight variation in the total sample size of specific analyses.

Data are described as mean and standard deviation (SD), or as percentiles for continuous variables; for categorical variables, as absolute and relative frequencies (%). Relative risks (RR_{crude}) for LGA and preeclampsia were estimated according to various GDM diagnostic criteria as a prognostic assessment and therefore are presented only in their crude form, without adjustment for potential confounders. Attributable fraction among the exposed (AF_e) was calculated as the difference in the incidence of outcomes between exposed women with GDM and women without GDM, divided by the incidence of outcomes among women with GDM; their 95% confidence intervals were estimated as described by Hildebrandt et al. [7] using crude estimates of RR. Prognostic accuracies of the fasting, 1h, 2h plasma glucose

values were assessed by the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC). We also estimated sensitivity (Se), specificity (Sp), positive (PPTP) and negative (NPTP) post-test probabilities of diagnostic criteria in the detection of outcomes. The statistical software package Statistical Analysis System (version 9.2 SAS Institute, Cary, NC) was used for all analyses.

The ethical committees of each center approved the study protocol and all patients gave the consent to participate.

RESULTS

The main characteristics of pregnant women enrolled in the EBDG study are presented in Table 1. Of the women, 2234 (44.9%) were white, and 2181 (43.9%) had less than 8 years of schooling. Mean (SD) maternal age was 27.8 (5.4) years; BMI at the enrolment, 26.0 (4.0) kg/m²; and gestational age at delivery, 38.3 (2.4) weeks. There were 693 (14.8%) women with a positive family history of diabetes, and 748 (16.8%) had at least three previous pregnancies. Means (SD) of plasma glucose for fasting, 1h and 2h values were 81.5 (10.6) mg/dl, 121.3 (28.1) mg/dl, 103.3 (22.5) mg/dl, respectively.

Caesarean delivery was performed in 1649 (37.9%) of the women; preeclampsia developed in 143 (3.2% of 4432 women), and there were 379 (9.6% of 3924 newborns) classified as LGA newborns.

The distributions of the glucose levels (fasting, 1h and 2h) for women who underwent the 75 g OGTT are shown in Figure 1. According to the IADPSG diagnostic cut-offs, 15.6% of the women were positive by the fasting value (≥ 92 mg/dl), but only 3.1% and 2.7% by the 1h (≥ 180 mg/dl) and 2h (≥ 153 mg/dl) values, respectively. The corresponding percentiles for the three cut-offs were 84.0, 97.0 and 97.0%, respectively.

Table 2 shows the prevalence of GDM according to various diagnostic criteria. The IADPSG full diagnostic criteria classified 18.0% (95% CI 16.9-19.0) of the women as having GDM. Of note, the prevalence of an abnormal fasting value based on the IADPSG cut-offs was 15.6% (95% CI 14.6-16.6), detecting 86% of all pregnant women labelled as GDM by the full IADPSG criteria. If only fasting and 1h samples were considered, 17.0% (95% CI 15.9-18.0) of the women would be labelled as GDM, detecting 94.4% of all GDM cases by the full IADPSG criteria. Considering only the 1h or the 2h sample, or only both of these samples, produced markedly lower GDM prevalences. Modifying the IADPSG criteria, by requiring at least two abnormal values to define GDM, reduces the prevalence to 2.7% (95% CI 2.3-3.2). Using more strict plasma glucose cut-offs (derived from OR=2 in the HAPO

study), the prevalence was reduced to 12.7% (95% CI 11.8-13.6). For comparison, the 1999 WHO diagnostic criteria classified 7.2% (95% CI 6.5-7.9) of the women as having GDM. This prevalence increased to 11.9% (95% CI 11.0-12.8) and 8.0% (95% CI 7.2-8.7) when also considering as GDM women with impaired fasting glucose (IFG), when this was classified as ≥ 100 mg/dl or ≥ 110 mg/dl, respectively.

Table 2 also presents crude relative risks of adverse pregnancy outcomes for the various diagnostic criteria. The IADPSG criteria, when compared to the 1999 WHO criteria, showed lower relative risks for LGA (RR =1.32, 95% CI 1.05-1.65 *versus* RR =1.66, 95% CI 1.24-2.21, respectively) and for preeclampsia (RR =1.23, 95% CI 0.83-1.82 *versus* RR =2.26, 95% CI 1.45-3.50, respectively). When considering only fasting or fasting/ 1h samples, relative risks were similar to those found for the full criteria. The associations were always larger for the post load values than for the fasting value. When at least two abnormal results were required to label GDM, larger relative risks were seen: 1.63 (95% CI 1.03-2.59) and 2.94 (95% CI 1.63-5.30) for LGA and preeclampsia, respectively. The alternative option for the IADPSG criteria using cut-off points defined by an OR=2 in the HAPO study did not produce statistically significant associations. When modifying the 1999 WHO criteria by also considering as GDM women with IFG (≥ 100 mg/dl and ≥ 110 mg/dl), we found smaller, but still statistically significant associations.

Comparing the impact of the IADPSG criteria versus the 1999 WHO criteria in terms of attributable fraction among the exposed, i.e, the % of women with GDM whose outcome was predicted on the basis of having GDM, we did not find greater for the IADPSG criteria: 24.3% *versus* 39.9% for LGA and 19.0% *versus* 55.7% for preeclampsia, respectively. Of note also, larger attributable fractions were always seen for the post load values than for the fasting values.

Table 3 shows that the diagnostic performance of various GDM criteria in terms of their prognostic accuracy to predict adverse pregnancy outcomes was generally quite low. Being more inclusive, the IADPSG criteria showed higher sensitivity, with the trade-off of lower specificity, when compared with the WHO criteria, and vice versa.

Judged by the sensitivity, the capacity of the various diagnostic criteria to label as GDM those later developing adverse pregnancy outcomes, varied considerable, the highest labelling found with the IADPSG criteria, 23.0% and 21.7% for LGA and preeclampsia, respectively (Table 3). Having abnormal fasting and/or 1h values detected similar rates of outcomes (21.1% for LGA and 21.0% for preeclampsia). The next detection rate was seen for the fasting sample (19.3% and 20.3% for LGA and preeclampsia, respectively), yielding rates

similar to the 17.4% obtained by the WHO criteria, which included also impaired fasting glucose (≥ 100 mg/dl). As a trade-off, lower specificities and positive post-test probabilities mirrored higher sensitivities. Negative post-test probabilities, the probability of suffering an outcome for those not diagnosed as GDM, were uniformly large, frequently approximating values for those diagnosed as having GDM (positive post-test probability).

Consonant with the generally low prognostic properties, ROC curve analyses showed small AUCs for fasting, 1h and 2h plasma glucose values: 0.553 (95% CI 0.522-0.584), 0.583 (95% CI 0.553-0.613), 0.571 (95% CI 0.540-0.601) for LGA; and 0.561 (95% CI 0.511-0.610), 0.610 (95% CI 0.560-0.655), 0.618 (95% CI 0.570-0.670), for preeclampsia, respectively.

Finally, we compared the cross-classification of GDM based on the IADPSG and the 1999 WHO criteria: 254 women were classified as GDM by both IADPSG and 1999 WHO criteria, corresponding to only 25% of the 998 women diagnosed by either of the criteria (Figure 2a). Given the greater number of women diagnosed with GDM by the IADPSG criteria, Women meeting the IADPSG but not the 1999 WHO criteria, more frequently had the outcome in question than those meeting the 1999 WHO but not the IADPSG criteria (Figure 2b and c).

DISCUSSION

The IADPSG diagnostic criteria for GDM applied to a cohort of untreated pregnant women in Brazil, demonstrate some advantages and some disadvantages when compared to a classic GDM diagnostic criteria (1999 WHO). Being more inclusive, the IADPSG criteria labelled more women with GDM and as a consequence detected more outcomes. However, risk of adverse pregnancy outcomes in diagnosed women did not differ much from that seen with previous criteria, when assessed in relative as well as in absolute terms, in general being somewhat lower with the IADPSG criteria. Prognostic accuracy in the prediction of adverse pregnancy outcomes was generally low for both of the diagnostic criteria examined.

The high prevalence of GDM by the IADPSG criteria in our sample (18.0%; 95% CI 16.9-19.0; plus 0.4% women meeting diagnostic criteria for diabetes outside of pregnancy), was similar to that obtained in the HAPO study (16.1%; plus 1.7% of those excluded from this percentage due to even higher glucose levels) [5]. This prevalence was 2.5 times larger than that obtained with the 1999 WHO criteria. This increase is consistent with findings seen in a study in Norway, in which women presented a GDM prevalence 2.4 times greater (31.5% vs. 13.0%) [8]. Of note, results for the 1h samples were not available in this study. Our results

differed from those of a study in Sri Lanka, which showed only a 24% increase in GDM prevalence (7.2% to 8.9%) [9].

The increase in prevalence we found was lower when compared against a modified 1999 WHO criteria, including as GDM those with either a fasting glucose ≥ 100 mg/dl (1.5 times) or ≥ 110 mg/dl (2.2 times). For comparison, in a study from Ireland the prevalence in relation to a WHO based criteria including a fasting glucose ≥ 110 mg/dl increased 1.3 times, from 9.4% to 12.4% [10].

The different increases in prevalence observed may result from different population characteristics such as ethnicity and obesity rates, as well as from differences in study design. Of note, in our study, the majority of GDM women defined by the IADPSG were detected by the fasting plasma glucose level (86% of all cases, 15.6% of 18.0%). Although in the HAPO study this percentage was lower, 55%, there was considerable variation across centers (from 24% in Bangkok to 74% in Bridgetown) [11]. For comparison also, the study of Black et al. reported that 72% of the GDM women classified by the IADPSG criteria had abnormal fasting plasma glucose [12]; the study of Moses et al. reported 57% [13]. Of note, our mean fasting plasma glucose was 81.5 ± 10.6 mg/dl, slightly higher than that seen in the HAPO study (80.9 ± 6.9 mg/dl) [4], a difference at least partially explained by the fact that HAPO excluded women presenting with fasting plasma glucose values >105 mg/dl.

Consistent with findings from a systematic review and meta-analysis comparing WHO and IADPSG criteria [14], women with GDM by IADPSG criteria did not show larger relative associations with LGA newborns and preeclampsia than did women with GDM defined by the 1999 WHO criteria. When associations were examined in terms of absolute increase, findings were similar: attributable fraction among the exposed, i.e. the percentage of the preeclampsia and LGA cases predicted by having GDM, were not higher when GDM was defined by the IADPSG criteria rather than by the 1999 WHO criteria; if anything, results were more favourable for the WHO criteria.

Our results show that post load values performed generally better than the fasting values, which is consistent with the findings of Black et al. [12]. This better performance may be partially due to the fact that the IADPSG fasting cut-offs is less strict than the 1h and 2h cut-offs.

Although all criteria showed similarly poor diagnostic properties in their capacity to predict adverse pregnancy outcomes (Table 3), the IADPSG criteria, given their notably higher prevalence of GDM, labelled more women with GDM among those having outcomes than did the 1999 WHO criteria (sensitivity for LGA 23% *versus* 11.9%, respectively); as a

trade-off, specificities for the IADPSG criteria were lower. In consonance with the IADPSG being a more sensitive criteria, the number needed to screen to detect and prevent one adverse pregnancy outcome was estimated to be better (lower) when the IADPSG criteria was used instead of the WHO criteria [15].

As our analysis did not clearly favour the IADPSG criteria, we examined alternatives which could potentially improve the utility of the diagnostic criteria. Although none of them appear to optimize all of the assessed parameters, some advantages found may be useful in specific settings. For instance, when health services cannot reasonably be expected to handle the greater number of GDM cases which would be detected by the IADPSG criteria, a criteria leading to lower prevalence and higher attributable fraction may be a better option. For example, in such settings, those with at least two abnormal values could be treated by specialists while those with only one abnormality could be managed predominantly in primary care with lifestyle interventions.

The IADPSG considered also more strict cut-offs, based on OR=2. Ryan recently advocated this approach [16], emphasizing the resultant lower prevalence and lower costs of treatment. We did not find additional advantages for these criteria.

Werner et al. showed that adopting the IADPSG recommendations are cost-effective in a high income country setting only when post-delivery counselling and intervention strategies reduced future diabetes incidence in the mother [17]. We did not find important advantages of these criteria in the detection of pregnancy outcomes. In fact, the alternative based on the 1999 WHO criteria which included also a fasting glucose ≥ 100 mg/dl showed superior performance for most of the parameters assessed. Ideally, further cost-effectiveness analyses should be undertaken to characterize the marginal cost-effectiveness of these options.

Some strengths of our study are worth mentioning. The study was composed of unselected pregnant women, enrolled consecutively from general health services and prospectively followed after a standardized 75 g OGTT was universally applied. It permitted the evaluation of untreated pregnant women with a large spectrum of glucose values below a fasting plasma glucose level of 126 mg/dl and below 2h plasma glucose of 200 mg/dl.

However, since data collection was done in the 1990's the prevalence of GDM is underestimated for the current state of the obesity/diabetes epidemic in Brazil and around the world. Although, some selection bias could be present, LGA newborns was ascertained for 71% of all enrolled women, and for 79% of those who underwent a 2h 75g OGTT; these figures being 80 and 90%, respectively, for preeclampsia.

Given the lack of a clear benefit of the IADPSG criteria, more studies evaluating the

effects of implementing the IADPSG recommendations need to be done in different population settings, particularly given the growing rates of diabetes and obesity in childbearing age women, the social barriers faced by many of them and the burdens imposed to the health systems [18].

In summary, the IADPSG diagnostic criteria increase the prevalence of GDM, principally on the basis of an abnormal fasting glucose. However, the application of these criteria does not improve risk prediction of LGA and preeclampsia when compared to the previous 1999 WHO criteria. Implementation of the IADPSG criteria will depend on the results of cost-effectiveness analyses of the full criteria and of potential alternatives.

REFERENCES

1. World Health Organization (1999) WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. World Health Org., Geneva
2. American Diabetes Association (2010) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 33:S62–S69
3. Group HSCR (2002) The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* 78:69–77
4. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358:1991–2002
5. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al (2010) International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33:676–82
6. Working Group Report (1990) National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 163:1691–712
7. Hildebrandt M, Bender R, Gehrman U, al. et (2006) Calculating confidence intervals for impact numbers. *BMC Med Res Methodol* 6:32
8. Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L, et al (2012) Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 166:317–24
9. Dahanayaka NJ, Agampodi SB, Ranasinghe OR, Jayaweera PM, Wickramasinghe WA,

- Adhikari AN, Chathurani HK, Dissanayaka UT (2012) Inadequacy of the risk factor based approach to detect gestational diabetes mellitus. *Ceylon Med J* 57:5–9
10. O’Sullivan EP, Avalos G, O’Reilly M, Denny MC, Gaffney G, Dunne F, collaborators AD (2011) Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* 54:1670–5
 11. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al (2012) Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 35:526–8
 12. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, al. et (2010) Clinical outcomes of pregnancies complicated by mild gestational diabetes mellitus differ by combinations of abnormal oral glucose tolerance test values. *Diabetes Care* 33:2524–30
 13. Moses RG, Morris GJ, Petocz P, San Gil F, Garg D (2011) The impact of potential new diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in Australia. *Med J Aust* 194:338–340
 14. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, Schmidt MI (2012) Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 12:23
 15. Falavigna M, Prestes I, Schmidt MI, Duncan BB, Colagiuri S, Roglic G (2013) Impact of gestational diabetes mellitus screening strategies on perinatal outcomes: A simulation study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. doi: dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.12.009
 16. Ryan EA (2011) Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 54:480–6
 17. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, Thung SF (2012) Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 35:529–35
 18. Kragelund Nielsen K, De Courten M, Kapur A (2012) Health system and societal barriers for gestational diabetes mellitus (GDM) services - lessons from World Diabetes Foundation supported GDM projects. *BMC Int Health Hum Rights* 12:33

TABLES

Table 1. Characteristics of the 4977* participants of the Brazilian Gestational Diabetes Study.

Clinical characteristics		Mean (SD)	N (%)
Maternal age (years)		27.8 (5.4)	
BMI at the enrolment (kg/m ²)		26.0 (4.0)	
Gestational age at delivery (weeks)		38.3 (2.4)	
Birth weight (g)		3200.8 (570.5)	
Fasting plasma glucose (mg/dl)		81.5 (10.6)	
1h plasma glucose (mg/dl)		121.3 (28.1)	
2h plasma glucose (mg/dl)		103.3 (22.5)	
Familiar history of Diabetes			693 (14.8)
Ethnicity	White		2234 (44.9)
	Black		679 (13.6)
	Mixed		2042 (41.0)
	Other		21 (0.4)
Education (years)	<8		2181 (43.9)
	8-11		2298 (46.2)
	>11		486 (9.7)
Parity	0		1360 (30.6)
	1		1486 (33.4)
	2		844 (19.0)
	≥3		748 (16.8)
Cesarean delivery			1649 (37.9)
Newborn sex female			2112 (47.9)
Preeclampsia			143 (3.2)
Large for gestational age newborn			379 (9.6)

* Number of women evaluated for each variable varied according to the presence of missing values.

Table 2. Measures of risk and impact of the 1999 WHO criteria and of the IADPSG criteria and alternative diagnostic options on the prevalence of GDM as well as on the capacity to detect pregnancy outcomes.

Diagnostic Criteria	GDM Prevalence		LGA				Preeclampsia			
	%		RR _{crude}		% AFe		RR _{crude}		% AFe	
IADPSG (full criteria)	18.0	(16.9-19.0)	1.32	(1.05-1.65)	24.3	(7.3-41.4)	1.23	(0.83-1.82)	19.0	(-12.7-50.6)
Only fasting sample	15.6	(14.6-16.6)	1.25	(0.98-1.59)	20.4	(1.3-39.6)	1.34	(0.90-2.00)	25.5	(-4.2-55.3)
Only 1h sample	3.1	(2.7-3.6)	1.81	(1.20-2.73)	44.8	(22.2-67.5)	2.05	(1.07-3.95)	51.4	(19.7-83.2)
Only 2h sample	2.7	(2.3-3.2)	1.45	(0.90-2.35)	31.3	(-1.6-64.3)	2.31	(1.20-4.43)	56.8	(28.6-84.9)
Fasting or 1h samples	17.0	(15.9-18.0)	1.28	(1.01-1.61)	21.9	(3.8-40.1)	1.26	(0.85-1.88)	21.2	(-9.9-52.3)
1h or 2h samples	4.6	(4.0-5.1)	1.68	(1.18-2.40)	40.4	(19.3-61.5)	1.90	(1.07-3.37)	47.3	(17.1-77.6)
≥2 abnormal values	2.7	(2.3-3.2)	1.63	(1.03-2.59)	38.8	(10.6-67.0)	2.94	(1.63-5.30)	66.0	(46.0-86.0)
IADPSG (cut-offs OR=2)	12.7	(11.8-13.6)	1.23	(0.94-1.59)	18.8	(-2.4-40.0)	1.46	(0.96-2.21)	31.7	(3.3-60.1)
1999 WHO	7.2	(6.5-7.9)	1.66	(1.24-2.21)	39.9	(22.6-57.2)	2.26	(1.45-3.50)	55.8	(36.3-75.2)
WHO (+ IFG≥100mg/dl)	11.9	(11.0-12.8)	1.49	(1.16-1.91)	32.9	(16.3-49.6)	1.96	(1.33-2.89)	49.1	(29.4-68.8)
WHO (+ IFG≥110mg/dl)	8.0	(7.2-8.7)	1.60	(1.20-2.11)	37.5	(20.0-55.0)	2.24	(1.46-3.42)	55.4	(36.4-74.3)

95% confidence intervals for prevalence, RR_{crude} and % AFe are presented in parentheses.

Table 3. Diagnostic performance of specific parameters and GDM by 1999 WHO and IADPSG criteria examined at gestational weeks 24-28 against pregnancy outcomes. Se=sensitivity; Sp=specificity; PPTP=positive post-test probability; NPTP=negative post-test probability.

GDM by criteria	Pregnancy outcomes							
	LGA				Preeclampsia			
	Se (%)	Sp (%)	PPTP	NPTP	Se (%)	Sp (%)	PPTP	NPTP
IADPSG (full criteria)	23.0	82.1	12.0	9.1	21.7	81.8	3.8	3.1
Only fasting sample	19.3	84.4	11.7	9.3	20.3	84.2	4.1	3.1
Only 1h sample	5.3	97.3	17.1	9.4	6.3	97.0	6.4	3.1
Only 2h sample	4.0	97.4	13.9	9.5	6.3	97.3	7.2	3.1
Fasting or 1h samples	21.1	83.1	11.8	9.2	21.0	82.8	3.9	3.1
1h or 2h samples	7.4	95.6	15.7	9.4	8.4	95.5	5.9	3.1
≥2 abnormal values	4.2	97.5	15.5	9.5	7.7	97.4	9.0	3.1
IADPSG (cut-offs OR=2)	15.6	87.2	11.5	9.4	18.2	87.0	4.4	3.0
1999 WHO	11.9	93.0	15.3	9.2	15.4	92.8	6.7	2.9
WHO (IFG≥100mg/dl)	17.4	88.1	13.6	9.1	21.7	88.0	5.7	2.9
WHO (IFG≥110mg/dl)	12.7	92.2	14.7	9.2	16.8	92.0	6.6	2.9

FIGURES.

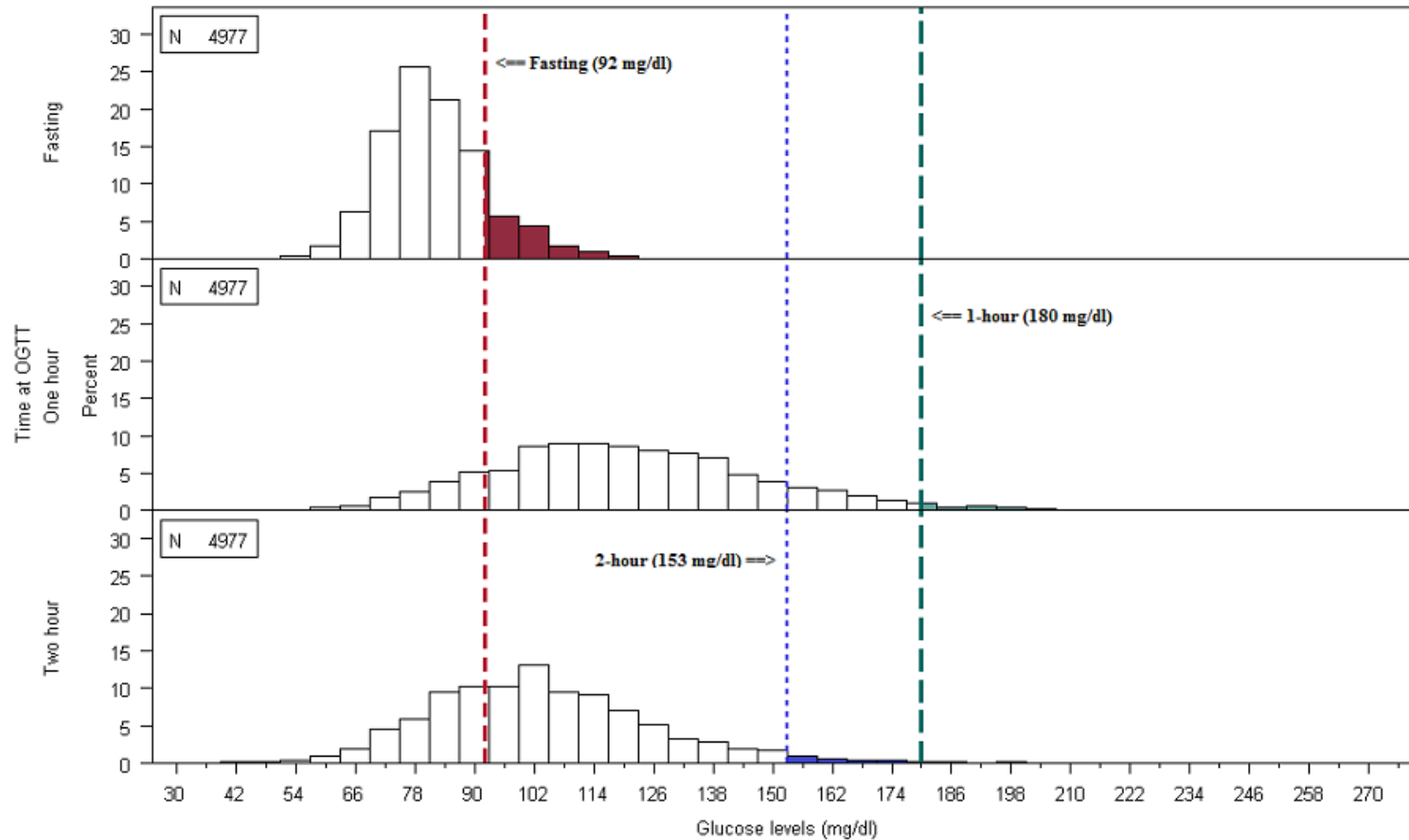


Figure 1. Distribution of glucose levels at fasting, 1h and 2h for all women who underwent an OGTT

Reference lines indicate the glucose levels at OGTT for fasting 92 mg/dl (5.1 mmol/l), 1h 180 mg/dl (10.0 mmol/l) and 2h 153 mg/dl (8.5 mmol/l) of the IADPSG criteria. N represents the numbers of women with glucose levels for each time of the OGTT.

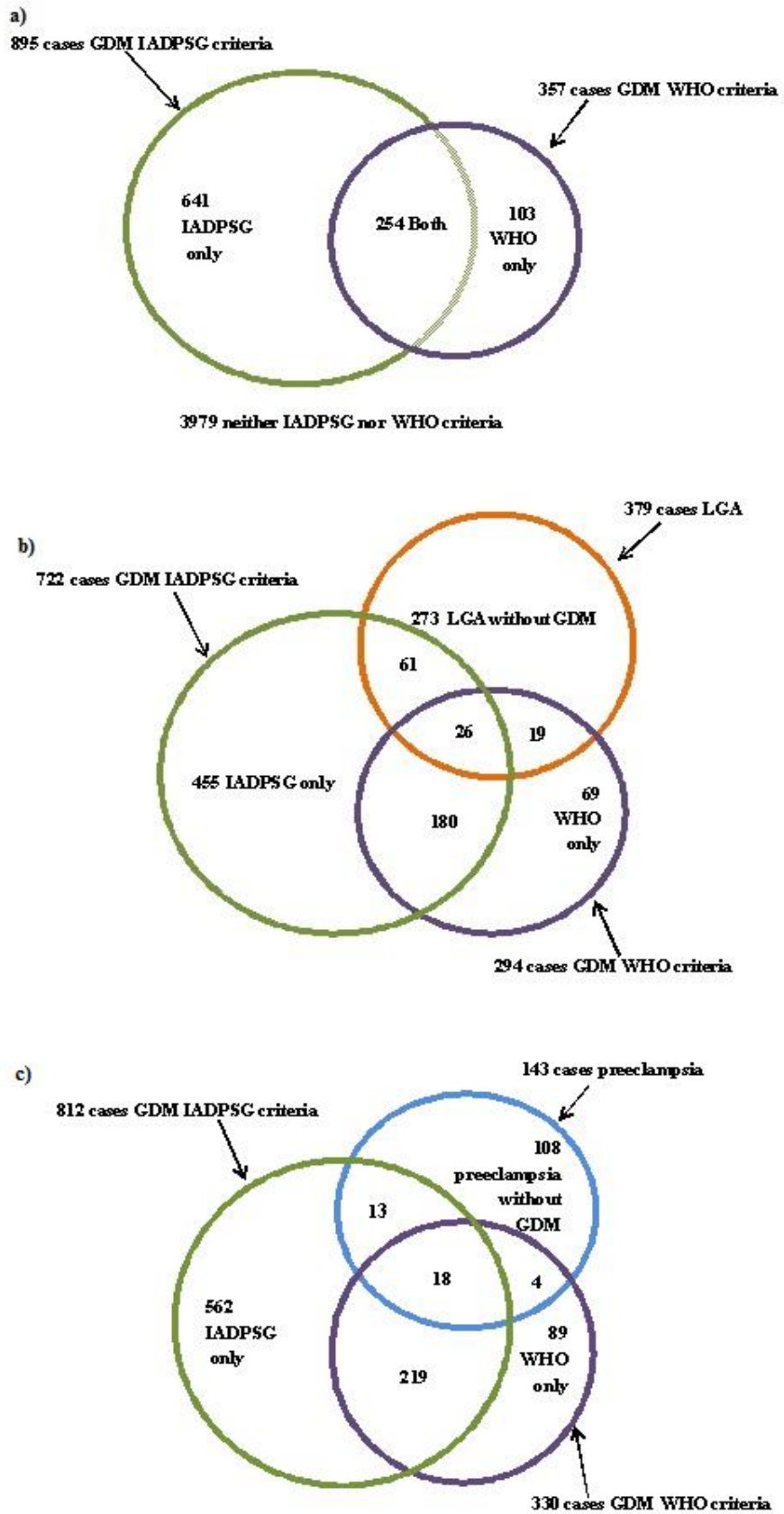


Figure 2. Numbers of GDM diagnosed by IADPSG and 1999 WHO criteria (a) and cases of LGA (b) and preeclampsia (c) identified by both criteria.

ARTIGO 2. Fasting plasma glucose as a screening test for gestational diabetes mellitus diagnosed according to the IADPSG criteria.

Glicemia plasmática de jejum como um teste de rastreamento para diabetes mellitus gestacional diagnosticada segundo o critério da IADPSG.

Nelly Janet Trujillo Bagnasco

Doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado a Diabetology and Metabolic Syndrome

Resumo

A IADPSG propôs recentemente um novo critério diagnóstico para DMG. O objetivo deste estudo foi determinar o desempenho da GPJ como um teste de rastreamento para DMG diagnosticado pelo critério da IADPSG em uma coorte de mulheres grávidas no Brasil.

Foram analisados dados de um estudo de coorte multicêntrico de 4977 mulheres grávidas gestantes com idade ≥ 20 anos, recrutadas consecutivamente em serviços de cuidado pré-natal do Sistema Único de Saúde no período de 1991-1995. Todas as mulheres realizaram um TOTG-75 g de 2h nas semanas gestacional 24-28.

Os resultados mostraram que a área sob a curva ROC da GPJ contra o diagnóstico de DMG segundo o critério da IADPSG foi 0,960 (IC 95% 0,951 – 0,968), mas excluindo GPJ do critério diagnóstico, 0,766 (IC 95% 0,736 – 0,796). Os pontos de corte de 81- 85 mg/dl para glicemia plasmática de jejum classificaram 48,9 – 34,4% das mulheres como tendo um teste positivo. O ponto de corte de 81 mg/dl mostrou sensibilidade de 83,3% para o critério da IADPSG sem GPJ, enquanto que o ponto de corte de 85 mg/dl, apenas de 70,0%, mas à custa de menor especificidade.

A glicemia de jejum é um teste válido para identificar mulheres com DMG ou em maior risco de ter DMG e assim requerer um TOTG-75g de 2h, como proposto pela IADPSG. O uso da glicemia de jejum como teste de rastreamento poderia reduzir custos e ser mais convenientes às gestantes.

Fasting plasma glucose as a screening test for gestational diabetes mellitus diagnosed according to the IADPSG criteria.

J. Trujillo MS¹, A. Vigo PhD¹, A. Reichelt², B. B. Duncan PhD¹, M. I. Schmidt PhD¹

¹Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

²Hospital Clinicas Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author: Janet Trujillo, Post-graduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Rio Grande do Sul Federal University, Porto Alegre, Brazil. Phone/Fax: +55 51 33085347, e-mail: njtrujill@gmail.com.

Abstract

Background

The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups has recently proposed a new diagnostic criteria for GDM. The purpose of this study was to determine the performance of fasting plasma glucose (FPG) as a screening test for GDM diagnosed by the IADPSG criteria in a cohort of pregnant women in Brazil.

Methods

A multicenter cohort study of 4977 pregnant women 20 years or older enrolled consecutively from prenatal care clinics of the National Health Service from May 1991 to August 1995. All women underwent a 2h 75 g OGTT in the weeks 24-28 of pregnancy.

Results

The area under the ROC curve for FPG against a diagnosis of GDM by the IADPSG diagnostic criteria was 0.960 (95% CI 0.951 - 0.968), but excluding FPG from the diagnostic criteria, 0.766 (95% CI 0.736 - 0.796). FPG cut-off points of 81-85 mg/dl classified 48.9-34.4% of women as having a positive test. The cut-off point of 81 mg/dl showed sensitivity of 83.3% for the IADPSG without FPG criteria, while the cut-off point of 85 mg/dl, only 70.0%, at the expense of lower specificity.

Conclusions

FPG is a valid screening test to identify women with GDM, or at high risk of having GDM and thus requiring the 2h 75g OGTT, as proposed by the IADPSG. The use of FPG as a screening test could reduce costs and improve convenience to pregnant women.

Keywords: fasting plasma glucose, screening test, gestational diabetes mellitus, ROC curves, sensitivity and specificity.

BACKGROUND

Gestational Diabetes mellitus (GDM) has become an important public health problem owing to its growing prevalence and its association with macrosomia, preeclampsia and type 2 diabetes mellitus later in the life. However, controversies remain concerning screening and diagnosis. In Brazil, the Diabetes and Pregnancy Task Force recommended screening in all women at the 20th gestational week with a fasting plasma glucose (FPG). Those presenting FPG values ≥ 85 mg/dl (4.7 mmol/l) or ≥ 90 mg/dl were considered to have a positive screening test and, as such to require a diagnostic 2h 75 g OGTT. Diagnostic cut-offs recommended were 110 mg/dl for the fasting and 140 mg/dl for the 2h values [1].

Recently, the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommended screening between the 24th-28th gestational weeks all women not diagnosed with overt diabetes or GDM earlier in the pregnancy [2]. The screening is based on a 2h 75 g OGTT and the diagnostic criteria for GDM requires only one abnormal value out of the following cut-offs: fasting ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/l); 1h ≥ 180 mg/dl (10.0mmol/l); 2h ≥ 153 mg/dl (8.5 mmol/l) [2].

The purpose of this study was to determine the performance of a FPG in the screening for GDM diagnosed by the IADPSG criteria in a cohort of pregnant women in Brazil. Also, we evaluated the ability of a single FPG to predict a composite adverse pregnancy outcome consisting of large for gestational age newborn, preeclampsia or perinatal mortality.

METHODS

These analyses are based on the Brazilian Gestational Diabetes Study (EBDG), a cohort study of pregnant women consecutively enrolled from general prenatal care units of the National Health Service in six state capitals of Brazil: Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Fortaleza and Manaus. A total of 5564 participants were enrolled at gestational weeks 20-28, from May 1991 to August 1995. Eligibility criteria included having no history of diabetes outside pregnancy and being 20 years or older. At enrolment, all women responded to a structured questionnaire and were then scheduled for a 2h 75 g anhydrous glucose OGTT according to standardized WHO procedures [3]. Anthropometric measures were obtained in duplicate according to a standard protocol.

Women were followed through delivery and data on outcomes were collected from chart review using a structured protocol. LGA was defined as a birth weight at or above the gestational age-specific (by week) 90th percentile for the study sample. Preeclampsia was defined in accordance with the recommendations of the National High Blood Pressure Education Program Working Group [4]. The definition consisted of diagnosis, after the 20 week of gestation, of either chronic or incident hypertension associated with either proteinuria or convulsions. We calculated BMI using the anthropometric measures at enrolment. We defined gestational age according to hierarchical criteria based on four clinical examinations: for 52% of the sample, ultrasound before week 26; for 15%, ultrasound after week 26 consistent with neonatal age estimation or last menstrual period; for 23%, reported last menstrual period consistent with neonatal age estimation or uterine height; and for the remaining 10%, neonatal age estimation, ultrasound after week 26, uterine height, or last menstrual period. Perinatal mortality was assigned if there was a fetal loss weighting more than 1 kg or with estimated gestational age >28th weeks; or an early neonatal death (up to 7 days). The composite adverse pregnancy outcome consisted of at least one of the following three outcomes: preeclampsia, large for gestational age or perinatal mortality.

GDM was defined according to the IADPSG diagnostic criteria as defined above [2].

Of enrolled women, 4998 (90%) completed the 2h 75 g OGTT. The study was observational in nature and did not attempt to influence physician decisions about GDM treatment. We thus excluded from the analysis an additional of 21 women with plasma glucose levels of fasting ≥ 126 mg/dl and/or 2h ≥ 200 mg/dl at OGTT. Our resulting basic study sample thus consisted of 4977 women. Missing values for the different outcomes led to slight variation in the total sample size of specific analyses.

Data are described as absolute and relative frequencies (%) for categorical variables; and as mean and standard deviation (SD) for continuous variables. The performance of FPG to predict GDM by IADPSG criteria and also the composite outcome was evaluated by the area (AUC) under the receiver operating characteristic (ROC) curve. We calculated the sensitivity (Se), specificity (Sp), positive (PPV) and negative (NPV) predictive values for the FPG threshold values considered relevant as well as the percentages of women with positive results for such values (positive test) [5]. Because FPG is included in the IADPSG definition, we analyzed the capacity of FPG to predict only the 1h and/or 2h glucose levels of the IADPSG diagnostic criteria (excluding the fasting plasma glucose; IADPSG-without FPG) and also when additionally excluding those with FPG level ≥ 92 mg/dl, the IADPSG cut-off. The performance of clinical parameters to predict LGA newborn and preeclampsia was

evaluated by the area (AUC) under the receiver operating characteristic (ROC) curve. The statistical software package Statistical Analysis System (version 9.2; SAS Institute, Cary, NC) was used for all the data analyses.

The ethics committees of each center approved the study protocol, and all patients gave the consent to participate.

RESULTS

The main characteristics of pregnant women enrolled in the EBDG study are presented in Table 1. Of the women, 2234 (44.9%) were white and 2181 (43.9%) had less than 8 years of schooling. Mean (SD) maternal age was 27.8 (5.4) years; BMI and waist circumference between 24-28 weeks were 26.0 (4.0) kg/m² and 82.2 (8.2) cm, respectively; and gestational age at delivery, 38.3 (2.4) weeks. There were 693 (14.8%) women with a positive family history of diabetes, and 748 (16.8%) had at least three previous pregnancies. Mean (SD) of plasma glucose for samples obtained during the OGTT were 81.5 (10.6) mg/dl for the fasting, 121.3 (28.1) mg/dl for the 1h, and 103.3 (22.5) mg/dl for the 2h values. Caesarean delivery was performed in 1649 (37.9%) of the women. There were 616 (15.4% of 4008 women) composite adverse pregnancy outcomes: 379 LGA newborns, 113 cases of perinatal mortality and 143 cases of preeclampsia.

The capacity of FPG values to detect GDM defined by the IADPSG diagnostic criteria is illustrated in Figure 1, utilizing ROC analyses. As seen in Figure 1.a, the AUC for FPG was 0.960 (95% CI 0.951 - 0.968), which is largely explained by the fact that FPG is part of the IADPSG diagnostic criteria. Thus, we reanalyzed the data using diagnostic criteria for GDM which did not include the FPG cut-off (Figure 1.b). As expected, the AUC fell to 0.766 (95% CI 0.736 - 0.796), as most cases (86%) diagnosed by the IADPSG are labeled by FPG values. Prevalence of GDM was 18.0% when defined by the full IADPSG criteria and only 4.6 % when defined only by 1h or 2h values.

We also analyzed the data (Figure 1.c), additionally excluding women presenting a FPG level ≥ 92 mg/dl, finding an AUC of 0.698 (95% CI 0.656 - 0.740). Figure 2 shows the overall low performance of FPG in the detection of the composite adverse pregnancy outcome, the area under the curve being 0.548 (95% CI 0.523 - 0.574). For all curves, we indicated where values of FPG of 92, 85 and 80 mg/dl are located.

As a screening test is usually intended to reduce the need to apply a full diagnostic test, it is desirable to label as a positive screening test less than 50% of the total sample.

Values between 81 and 85 mg/dl classified 48.9 to 34.4% of the women as having a positive test and were considered as potentially relevant screening cut-off points (Table 2).

Diagnostic properties for a range of FPG values (80 to 85 mg/dl) in the detection of GDM (full IADPSG criteria and one based on the 1h and 2h values only) and of adverse pregnancy outcomes are also shown in Table 2. Sensitivity increased and specificity decreased with the lowering of FPG cut-off points.

The IADPSG criteria allow the diagnosis of GDM solely on the basis of having a FPG ≥ 92 mg/dl. Thus, diagnosis can be done already during the screening phase. To detect the remaining cases (GDM defined only by 1h and 2h samples), a fasting glucose cut-off point of 85 mg/dl (classifying only 34.4 % of the women as positive) showed a sensitivity of 70% and a specificity of 67.3%; the cut-off point of 81 mg/dl (classifying 48.9 % of the women as positive) showed a sensitivity of 83.3% and a specificity of 52.7%. Since this assessment included women who could be labeled as GDM just by the FPG, we excluded such cases from the analyses: the sensitivity of finding the remaining cases was then 67.8% for the cut-off point of 81 mg/dl, and of 42.4% for the cut-off point of 85 mg/dl.

Table 2 also shows the diagnostic properties of FPG in the detection of the composite pregnancy outcome. Consistent with the low AUC (Figure 2), sensitivities were low for all FPG cut-off points examined (ranging from 61.0% to 41.9%).

Table 3 shows the AUCs of the clinical parameters predicting the adverse pregnancy outcomes LGA and preeclampsia. The AUC for FPG was 0.553 (95% CI 0.522-0.584) for LGA and 0.561 (95% CI 0.511-0.610) for preeclampsia; similar to the AUC of age. BMI and waist at enrolment had a slightly higher capacity to predict outcomes than the other parameters.

DISCUSSION

We examined the performance of FPG as a screening test to identify women at higher risk of GDM diagnosed by the IADPSG criteria in a cohort of pregnant women in Brazil. Additionally, we evaluated the accuracy of FPG in predicting a composite adverse pregnancy outcome. The capacity of FPG to correctly identify those having or being at high risk of having GDM was excellent (AUC=0.960), which is not a surprise, since FPG is part of the diagnostic criteria for GDM. When GDM was defined only by 1h and 2h samples, the AUC was smaller, but still adequate (Figure 1.b and Figure 1.c). Thus, we examined the performance of specific FPG cut-off points as a screening tests to identify those more likely to present GDM based on 1h or 2h values.

Among the different screening tests for GDM, the fasting plasma glucose (FPG) presents some advantages such as being less expensive, more reproducible, well accepted and easy to administer universally.

A FPG of 85 mg/dl, a frequently used cut-off, identified 70% of the GDM cases defined by the 1h or the 2h cut-off values. Sensitivity reached 83.3% when using the 81 mg/dl cut-off value. Since the results of the FPG could be used for screening and diagnosis of GDM, those with a FPG level ≥ 92 mg/dl could be labeled as GDM and therefore would not need the diagnostic OGTT. Although excluding such women reduced the diagnostic properties of identifying cases defined by the 1h or the 2h cut-off values, 67.8% of these cases could still be detected through a further 2h 75g OGTT diagnostic test.

The probability of GDM defined by the 1h and 2h values, given a positive test, was lower than 10% for all cut-off points considered relevant. By the contrary, the probability of not having GDM given a negative test was high, around 98%. These last measures depend on the sensitivity, specificity and prevalence of disease, which varied in greater amplitude, from 18.0% to 4.6% for the analysis considered.

FPG has been used as a screening test based on studies assessing its performance against various diagnostic criteria for GDM [6]. Using the ADA criteria, FPG values between 85 - 89 mg/dl (4.7 – 4.9 mmol/l) presented sensitivity of about 80% and specificity of about 70% [6, 7]; for the WHO criteria, sensitivity and specificity were 94% and 66%, respectively, for a FPG cut-off point of 85 mg/dl [8]. Since FPG is part of the diagnostic criteria for GDM, these figures overestimate the adequacy of the diagnostic properties, particularly those based on the ADA criteria.

The only study to date examining FPG as a screening test in the detection of GDM based on the IADPSG criteria, showed an AUC of 0.907 (95% IC 0.899 – 0.914) [9]. The study identified 3875 (37.7%) women as having GDM. The authors recommended a cut-off point of 4.4 mmol/l (sensitivity of 95.4% and specificity of 32.0%). However, the adequacy of these properties is overestimated since FPG is part of the diagnostic criteria for GDM. Our results excluding FPG from the diagnostic criteria in fact had lower adequacy (sensitivity of 87.7% and specificity of 47.7%).

Of note, our results demonstrated that FPG is a poor predictor (AUC=0.548) of a composite adverse pregnancy outcome constituted of large for gestational age, preeclampsia and perinatal mortality. In fact, the AUCs for age, BMI and waist taken around weeks 24-28 had similar performance.

Nevertheless, if the IADPSG criteria are adopted, screening with FPG may be useful. Cut-offs between 81 and 85 mg/dl may have specific advantages which may be more beneficial in specific settings. A cut-off point of 81 mg/dl is more sensitive in the detection of GDM and adverse pregnancy outcomes, with the trade-off of having lower specificity and higher percentage of women with a positive test (48.9%), thus requiring a full diagnostic test.

Some possible limitations need to be considered. Although, some selection bias could be present, the OGTT was performed in over 90% of the women enrolled; outcomes were ascertained for at least 71% of all enrolled women, and for at least 79% of those who underwent a 2h 75g OGTT. FPG, the screening test, was taken from the same OGTT used as the diagnostic test and, as such, assume 100% reproducibility which overestimates the precision of our results. Moreover, this type of study design suffers from the fact that FPG is included in the diagnostic criteria of GDM. Although we have made specific analyses to take this into account, comparison of the results presented with those of the literature is limited because such studies suffer from the same problem of study design.

Finally, it is important to note that screening for GDM is not based on high quality evidence, but indirect evidence relating GDM with adverse perinatal outcomes and that treating GDM reduces perinatal outcomes have stimulated screening around the world [10, 11]. Thus, our study assumes a setting where GDM is screened/diagnosed based on the IADPSG criteria and aims to increase its feasibility by validating FPG as a first step to reduce the need to apply the full OGTT to all asymptomatic pregnant women.

CONCLUSIONS

In conclusion, FPG appears as a valid screening test to identify women with GDM, or at high risk of having GDM and thus requiring the 2h 75g OGTT, as proposed by the IADPSG. The use of FPG as a screening test could reduce costs and improve convenience to pregnant women.

Abbreviations: gestational diabetes mellitus, GDM, fasting plasma glucose, FPG, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, IADPSG, large for gestational age, LGA

REFERENCES

1. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI: **Recomendações da 2^a. Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2002, **46**:574–581.
2. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI, Panel IA of D and PSGC: **International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy.** *Diabetes Care* 2010, **33**:676–82.
3. World Health Organization: *WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Geneva: WHO/NCD/NCS/99.2. World Health Org.; 1999.
4. Working Group Report: **National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163**:1691–712.
5. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH: *Epidemiologia clínica: elementos essenciais.* Artmed; 2002.
6. Agarwal MM, Dhath GS, Punnose J: **Gestational diabetes: utility of fasting plasma glucose as a screening test depends on the diagnostic criteria.** *Diabet. Med.* 2006, **23**:1319–1326.
7. Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehmann R: **Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study.** *BMJ* 1999, **319**:812–815.
8. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI: **Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group.** *Diabetes Care* 1998, **21**:1246–9.
9. Agarwal MM, Dhath GS, Shah SM: **Gestational diabetes mellitus: simplifying the international association of diabetes and pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose.** *Diabetes Care* 2010, **33**:2018–20.
10. Waugh N, Royle P, Clar C, Henderson R, Cummins E, Hadden D, Lindsay R, Pearson D: **Screening for hyperglycaemia in pregnancy: a rapid update for the National Screening Committee.** *Health Technol Assess* 2010, **14**:1–183.

11. IQEHC: Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Screening for gestational diabetes. Version 1.1; Status: 25.08.2009. Executive Summary of final report S07-01. Germany. 2009.

TABLES

Table 1. Characteristics of the 4977* women participating in the Brazilian Gestational Diabetes Study.

Clinical characteristics		Mean (SD)	N (%)
Maternal age (years)		27.8 (5.4)	
BMI at the enrolment (kg/m ²)		26.0 (4.0)	
Waist circumference (cm)		82.2 (8.2)	
Gestational age at delivery (weeks)		38.3 (2.4)	
Fasting plasma glucose (mg/dl)		81.5 (10.6)	
1h plasma glucose (mg/dl)		121.3 (28.1)	
2h plasma glucose (mg/dl)		103.3 (22.5)	
Familiar history of Diabetes			693 (14.8)
Ethnicity	White		2234 (44.9)
	Black		679 (13.6)
	Mixed		2042 (41.0)
	Other		21 (0.4)
Education (years)	<8		2181 (43.9)
	8-11		2298 (46.2)
	>11		486 (9.7)
Parity	0		1360 (30.6)
	1		1486 (33.4)
	2		844 (19.0)
	≥3		748 (16.8)
Cesarean delivery			1649 (37.9)
Birth weight (g)		3200.8 (570.5)	
Newborn sex female			2112 (47.9)
Composite outcome			616 (15.4)

*Numbers for each variable vary according to the missing values.

Table 2. Performance of specific FPG cut-off points in the detection of GDM defined by the IADPSG diagnostic criteria as well as of a composite pregnancy outcome.

Performance measures		Cut-off points of FPG (mg/dl)					
		80	81	82	83	84	85
Positive Test (%)		54.4	48.9	45.1	41.8	38.5	34.4
Se (%)	GDM by IADPSG criteria	96.9	95.7	95.5	94.5	93.3	92.4
	GDM by IADPSG (only 1h and 2h samples)	87.7	83.3	82.4	78.4	73.6	70.0
	GDM by IADPSG (only 1h and 2h samples) among those with FPG <92 mg/dl)*	76.3	67.8	66.1	58.5	49.1	42.4
	Composite Outcome *	61.0	56.8	53.4	49.7	45.6	41.9
Sp (%)	GDM by IADPSG criteria	54.9	61.3	65.9	69.7	73.5	78.4
	GDM by IADPSG (only 1h and 2h samples)	47.2	52.7	56.6	59.9	63.2	67.3
	GDM by IADPSG (only 1h and 2h samples) among those with FPG <92 mg/dl)*	54.9	61.3	65.9	69.7	73.5	78.4
	Composite Outcome *	46.0	51.5	55.4	58.8	62.1	66.2
PPV (%)	GDM by IADPSG criteria	32.0	35.2	38.1	40.6	43.6	48.4
	GDM by IADPSG (only 1h and 2h samples)	7.3	7.8	8.3	8.5	8.7	9.3
	GDM by IADPSG (only 1h and 2h samples) among those with FPG <92 mg/dl)*	4.7	4.8	5.3	5.3	5.1	5.4
	Composite Outcome *	17.0	17.5	17.9	18.0	18.0	18.4
NPV (%)	GDM by IADPSG criteria	98.8	98.5	98.5	98.3	98.0	97.9
	GDM by IADPSG (only 1h and 2h samples)	98.8	98.5	98.5	98.3	98.0	97.9
	GDM by IADPSG (only 1h and 2h samples) among those with FPG <92 mg/dl)*	98.8	98.5	98.5	98.3	98.0	97.9
	Composite Outcome *	86.6	86.9	86.7	86.5	86.3	86.3

*The analyzed samples were 4200 for GDM by IADPSG diagnostic criteria, only 1h and 2h plasma glucose samples, considering only those with FPG<92 mg/dl and 4008 for a composed adverse pregnancy outcome.

Table 3. Area under the ROC curve (AUC) for specific characteristics examined at gestational weeks 24-28 in the prediction of adverse pregnancy outcomes.

Characteristics	AUC (95% CI)			
	LGA		Preeclampsia	
FPG (mg/dl)	0.553	(0.522-0.584)	0.561	(0.511-0.610)
BMI at enrolment (kg/m ²)	0.632	(0.604-0.661)	0.672	(0.625-0.718)
Waist at enrolment (cm)	0.645	(0.616-0.673)	0.658	(0.611-0.706)
Age (years)	0.554	(0.524-0.584)	0.587	(0.542-0.633)
FPG, BMI, age	0.633	(0.605-0.662)	0.680	(0.633-0.723)
FPG, BMI, Waist, age	0.647	(0.618-0.675)	0.680	(0.632-0.726)

FIGURES

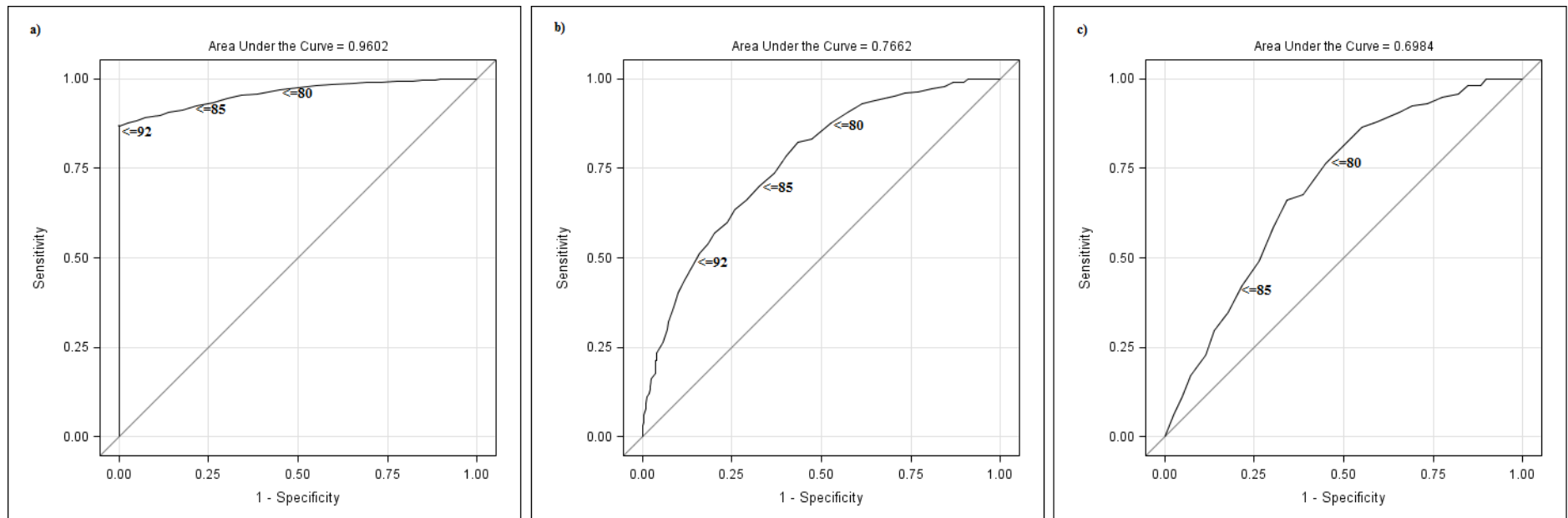


Figure 1. ROC Curves for the performance of FPG to predict: a) GDM by the IADPSG diagnostic criteria; b) GDM by IADPSG diagnostic criteria considering only 1h and 2h plasma glucose samples; c) GDM by IADPSG considering only 1h and 2h plasma glucose samples among those with FPG < 92 mg/dl. Numbers indicate FPG cut-off points (mg/dl).

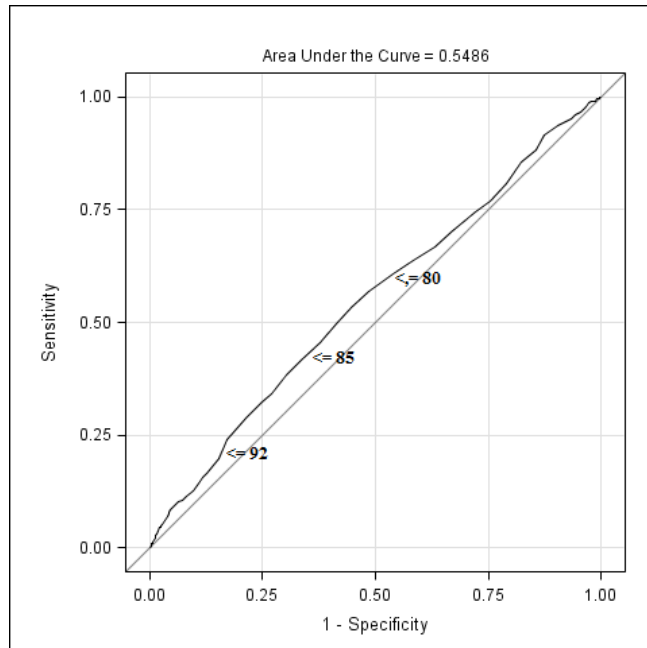


Figure 2. ROC curve for the performance of FPG in the prediction of a composite adverse pregnancy outcome.

CONCLUSÕES e CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, avaliamos o critério diagnóstico de DMG proposto pela IADPSG no Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional sob dois aspectos:

- 1- O impacto de sua implementação no contexto do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (artigo 1).
- 2- A validade da glicemia em jejum como primeiro teste de rastreamento para diagnosticar DMG e para indicar a necessidade de um TOTG em 2h para diagnóstico (artigo 2).

Impacto de sua implementação no contexto do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional

A aplicação do critério da IADPSG produziu um aumento de 2.5 vezes na prevalência de DMG em relação ao critério da OMS (1999). Em cenários em que o critério da OMS considera também a glicemia de jejum alterada (≥ 100 mg/dl, atualmente o mais empregado no Brasil), o aumento foi menor, de 1,5 vezes. Esse aumento na prevalência acarreta um aumento no número de mulheres grávidas tratadas, o que aumenta os gastos com o tratamento e exige adaptações importantes no sistema de saúde.

O critério da IADPSG não mostrou maiores riscos para GIG e pré-eclâmpsia do que os encontrados com o critério da OMS. O critério é mais sensível, mas menos específico na detecção dos desfechos estudados que o da OMS. Mesmo identificando um número grande de mulheres com DMG, o critério da IADPSG pode deixar sem diagnosticar algumas mulheres que antes eram diagnosticadas pelo critério da OMS, uma vez que o valor de 2h do TOTG é mais elevado (153 mg/dl versus 140 mg/dl). No entanto, como a glicemia de jejum é bem mais baixa no critério da IADPSG, o percentual não detectado é pequeno (28,8% das 357 detectadas).

Validade da glicemia em jejum como primeiro teste de rastreamento para diagnosticar DMG e para indicar a necessidade de um TOTG em 2h para diagnóstico

A glicemia de jejum como um teste de rastreamento mostrou um bom desempenho em prever DMG diagnosticado pelo critério da IADPSG. Se considerarmos o uso do ponto de corte de 85 mg/dl, atualmente usado no rastreamento, os valores de sensibilidade e especificidade foram bem aceitáveis. O uso deste ponto de corte evitaria realizar o TOTG em 65.6% das gestantes da coorte.

Considerações Finais

O critério proposto pela IADPSG traz poucas vantagens em relação aos procedimentos anteriormente utilizados no Brasil. No entanto, considerando a tendência internacional, ele será em breve adotado no país. Nesse caso, o rastreamento de DMG a partir da glicemia de jejum mantém-se como um teste adequado.

Embora a avaliação aqui realizada, baseada em desfechos obstétricos, seja pouco otimista sobre a possível melhoria a ser alcançada com a implementação dos novos critérios diagnósticos para o DMG, é possível que, quando feita a partir de desfechos futuros para mãe e bebê, o critério diagnóstico venha a se mostrar vantajoso.

Um modelo de avaliação econômica realizado nos Estados Unidos mostrou que as recomendações da IADPSG para detecção do DMG são custo-efetivas apenas quando consideram a oportunidade para o tratamento precoce e prevenção futura de diabetes na mãe.

A carência de estudos de custo efetividade em contextos de países de média ou baixa renda é preocupante, especialmente porque sua adoção tem sido crescente em muitos países.