

JEAN CARL SILVA<sup>1</sup>

ANNA MARIA BERTINI<sup>2</sup>

THAÍS ENGEL RIBEIRO<sup>3</sup>

LEONARDO SOUZA DE CARVALHO<sup>4</sup>

MURIEL MATIAS MELO<sup>4</sup>

LAURO BARRETO NETO<sup>4</sup>

# Fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional em gestantes com *diabetes mellitus* gestacional

*Factors related to the presence of large for gestational age newborns in pregnant women with gestational diabetes mellitus*

## Artigo original

### Palavras-chave

Diabetes gestacional  
Recém-nascido  
Macrossomia fetal  
Fatores de risco  
Resultado de tratamento

### Keywords

Diabetes, gestational  
Infant, newborn  
Fetal macrosomia  
Risk factors  
Treatment outcome

## Resumo

**OBJETIVO:** avaliar os fatores relacionados à presença de recém-nascidos grandes para a idade gestacional nas gestantes com *diabetes mellitus* gestacional. **MÉTODOS:** no período de janeiro de 2004 a julho de 2006, foram selecionadas, retrospectivamente, 157 gestantes que apresentavam *diabetes mellitus* gestacional e estavam em acompanhamento. Esse grupo foi dividido em dois subgrupos: um com recém-nascidos de peso adequado para a idade gestacional (n=136) e outro com recém-nascidos grandes para a idade gestacional (n=21). Foram comparadas as características maternas nos dois grupos. Para a análise da hipótese de igualdade entre a média dos dois grupos, utilizou-se o teste *t* de Student. E para que se testasse a homogeneidade dos grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste do  $\chi^2$ . **RESULTADOS:** os grupos não apresentaram diferença significativa quanto à idade materna, índice de massa corporal, ganho de peso durante a gestação, número de gestações anteriores, glicemia de jejum no teste oral de tolerância à glicose após a ingestão de 75 g (TOTG 75 g), idade gestacional no momento do parto, valores glicêmicos durante o tratamento e o tipo de tratamento utilizado ( $p>0,05$ ). No grupo com recém-nascidos grandes para a idade gestacional, observou-se valor de glicemia de duas horas no TOTG 75 g maior ( $p=0,02$ ), a idade gestacional de início de tratamento maior ( $p=0,02$ ), e um número menor de consultas realizadas no serviço ( $p<0,01$ ). Ajustando-se a um modelo de regressão logística, foi encontrado, no valor da glicemia de duas horas do TOTG 75 g, o fator de maior importância ( $p<0,01$ ) na predição de recém-nascidos grandes para a idade gestacional. **CONCLUSÕES:** os fatores que se relacionam melhor com a ocorrência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional foram o início tardio do tratamento e, conseqüentemente, o menor número de consultas e, principalmente, o maior valor da glicemia de duas horas no TOTG 75 g.

## Abstract

**PURPOSE:** to evaluate factors related to the presence of neonatal macrosomia in pregnant women with gestational *diabetes mellitus*. **METHODS:** 157 pregnant women presenting gestational *diabetes mellitus* in follow-up were retrospectively selected from January 2004 to July 2006. This group has been divided into two subgroups: one with newborns with weight in accordance with the gestational age (n=136) and another with macrosomic newborns (n=21). Maternal characteristics have been compared between the groups. The t-Student test was used for the analysis of equality hypothesis between the averages of the two groups, and chi-square test, to check the groups' homogeneity concerning ratios. **RESULTS:** the groups did not show any significant difference concerning the gestational age, body mass index, weight gain along the gestation, number of previous pregnancies, fast glycemia in the oral glucose tolerance test after the ingestion of 75 g (TOTG 75 g), gestational age at delivery, glycemic values during the treatment, and the type of treatment used ( $p>0.05$ ). In the group with neonatal macrosomia, there was a higher two-hour-glycemia in the TOTG 75 g ( $p=0.02$ ), higher gestational age at the treatment onset ( $p=0.02$ ), and a lower number of appointments at the health service ( $p<0.01$ ). When adjusted to a logistic regression model, the most important factor ( $p<0.01$ ) found to predict neonatal macrosomia was the two-hour-glycemia in the TOTG 75 g. **CONCLUSIONS:** the factors more frequently related to neonatal macrosomia were late treatment onset and, consequently, lower number of appointments and chiefly, high two-hour-glycemia in the TOTG 75 g.

### Correspondência:

Jean Carl Silva  
Rua Oscar Schneider, 205, casa 10  
CEP 89203-040 – Joinville/SC, Brasil  
Fone: (47) 3433-0972 / Fax: (47) 3422-6912  
E-mail: jean@clinicavita.com.br

### Recebido

16/6/08

### Aceito com modificações

16/12/08

Hospital Dona Helena - HDH - Joinville (SC), Brasil.

<sup>1</sup> Professor da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia do curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE – Joinville (SC), Brasil; Hospital Dona Helena – HDH – Joinville (SC), Brasil.

<sup>2</sup> Coordenadora do Departamento de Obstetrícia do Hospital da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Médica pediatra da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital Dona Helena – HDH – Joinville (SC), Brasil.

<sup>4</sup> Acadêmicos de Medicina da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE – Joinville (SC), Brasil.

## Introdução

O *diabetes mellitus* gestacional (DMG) é definido como uma intolerância à glicose que se inicia ou é detectada pela primeira vez durante a gestação. Como outras formas de hiperglicemia, o DMG é caracterizado pela insuficiência das células beta-pancreáticas ao suprir a demanda corporal de insulina. As evidências disponíveis sugerem que essa hipofunção das células beta-pancreáticas resulta de diversos fatores, como doença autoimune, causas monogênicas e resistência à insulina. Sendo assim, o DMG frequentemente evolui para *diabetes mellitus*, entidade clínica que tem sua cronicidade marcada por suas comorbidades e diminuição da qualidade de vida dessas pacientes<sup>1</sup>.

A macrosomia fetal, definida como recém-nascido (RN) com peso superior a 4.000 g, continua sendo a complicação fetal mais comum de mães com diabetes, incluindo o DMG. Para essas pacientes, a macrosomia fetal leva a um aumento do risco de lacerações perineais e complicações no parto (parto distócico), sendo necessária, muitas vezes, a realização de cesariana. Já para os RN de mães diabéticas, os riscos de complicação imediata são altos, incluindo hemorragia intracraniana, distócia de ombro, hipoglicemia neonatal, icterícia e desconforto respiratório<sup>2</sup>.

Além dessas complicações imediatas, esses RN também apresentam maior risco de complicações em longo prazo. Adaptações nutricionais precoces, como na vida intrauterina, podem trazer mudanças permanentes ao metabolismo dos carboidratos, resultando em um distúrbio no adulto<sup>3</sup>. O alto peso ao nascer é um fator predisponente para a resistência insulínica, obesidade e diabetes tipo 2 na infância<sup>4</sup>. A obesidade infantil tornou-se um problema de saúde pública. No Brasil, ocorre um acréscimo de 0,5% ao ano na população de crianças com sobrepeso<sup>5</sup>.

O alto peso ao nascer é reflexo da falta de controle glicêmico adequado, muitas vezes devido a um pré-natal tardio e mal gerenciado<sup>6</sup>. Identificar o grupo de pacientes com maior dificuldade de controle glicêmico pode criar uma oportunidade de iniciar uma orientação mais precoce, intensificando a assistência pré-natal e levando a uma possível melhora no prognóstico pós-natal desses RN.

O objetivo deste estudo é avaliar quais os fatores mais relacionados a RN grandes para a idade gestacional (GIG) em gestações complicadas por DMG.

## Métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, no período de janeiro de 2004 a julho de 2006. Foram selecionadas 157 gestantes com diagnóstico de DMG, divididas em dois grupos: um com RN adequados para a idade gestacional (Grupo AIG; n=136) e outro com RN GIG (Grupo GIG; n=21).

O tratamento foi realizado no serviço de gestação de alto risco do Hospital Dona Helena (situado na cidade de Joinville, Santa Catarina, Brasil), que possui um serviço multidisciplinar de atendimento a gestantes portadoras de diabetes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Foram incluídas todas as gestantes com o diagnóstico de DMG, sem patologias que pudessem interferir no peso fetal, com feto único, sem malformação, com idade gestacional no momento do parto superior a 34 semanas, que trataram e tiveram seus filhos no Hospital Dona Helena. Excluíram-se as gestantes que tiveram RN com malformação diagnosticada no momento do parto.

O diagnóstico de DMG foi estabelecido através da glicemia de jejum para o rastreamento e do teste oral de tolerância a glicose (TOTG 75 g) para confirmação diagnóstica, seguindo orientações do Ministério da Saúde do Brasil. Os valores utilizados para diagnóstico de DMG foram a glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dL e o TOTG 75 g maior ou igual a 140 mg/dL<sup>7</sup>.

As gestantes foram orientadas a realizar o controle de glicemia capilar periférica domiciliar em jejum, uma hora após o café da manhã, uma hora após almoço ou uma hora após o jantar, perfazendo duas coletas diárias em horários alternados. Os valores aceitos como normais foram: glicemia de jejum de 60 a 90 mg/dL e glicemia de uma hora pós-prandial de 60 a 120 mg/dL. Nas pacientes com glicemias alteradas, foi iniciada insulino-terapia conforme recomendação<sup>8</sup>. As consultas foram semanais ou quinzenais.

A dose de insulina inicial orientada para administração foi baseada no peso atual e idade gestacional (0,7 UI/kg no primeiro trimestre, 0,8 UI/kg no segundo trimestre e 0,9 UI/kg no terceiro trimestre), e a dose total foi dividida em quatro doses iguais, sendo insulina regular antes do café, almoço e jantar, e insulina NPH ao deitar<sup>9</sup>. A dose foi ajustada semanalmente conforme glicemia capilar periférica coletada em casa, para que os valores glicêmicos permanecessem dentro da faixa de normalidade.

Nessa instituição, adotou-se a interrupção da gestação entre 38 e 39 semanas, conforme avaliação do médico assistente da paciente.

Os dados maternos avaliados foram a idade, a paridade, a idade gestacional de início do tratamento (calculada pela primeira ultrassonografia, realizada até a 20ª semana de gestação), os valores no perfil glicêmico em jejum e o pós-prandial (durante toda gestação), a dose total de insulina utilizada no tratamento, a idade gestacional de término da gestação, o índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional e o ganho de peso durante a gravidez.

Os RN foram avaliados durante o período de internação no pós-parto, sendo esse período superior a 48 horas. Os dados avaliados do RN foram o peso ao nascer,

a presença de macrosomia (peso maior que 4.000 g) ou GIG (aquele com peso acima do percentil 90 em curvas de crescimento), a ocorrência de hipoglicemia neonatal (valores inferiores ou iguais a 40 mg/dL na glicemia capilar periférica, no período de 3 a 24 horas após o parto), além de outras complicações.

O preenchimento dos formulários de coleta foi realizado no período do pós-parto. Todas as informações foram obtidas através da ficha clínica e da carteira de pré-natal da paciente. Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, essa análise foi feita através do cálculo de médias e desvios padrão. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Para a análise da hipótese de igualdade entre a média dos dois grupos, utilizou-se o teste  $t$  de Student. Quando a suposição de normalidade foi rejeitada, utilizou-se o teste não-paramétrico de MannWhitney.

Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste do  $\chi^2$  ou o teste exato de Fisher (quando ocorreram frequências esperadas abaixo de 5). O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

Para a análise da associação entre eventos e os outros fatores, foi utilizado o modelo de regressão logística com processo de seleção de variáveis "stepwise". Para esse ajuste, foram selecionadas as variáveis que, na análise univariada, apresentaram  $p < 0,10$ . Pontos de corte do valor da glicemia de duas horas do TOTG 75 g foram obtidos através da curva ROC (receiver-operating characteristic curves). Nessa validação diagnóstica, o teste foi o valor da glicemia por teste e o padrão-ouro foi o peso do RN. Assim, para cada ponto de corte foram calculadas a sensibilidade e a especificidade, e com esses valores construiu-se uma curva (curva ROC). Considerou-se como melhor ponto de corte aquele próximo ao canto superior esquerdo de tal curva<sup>10</sup>.

## Resultados

A prevalência de RN GIG na população estudada foi de 13,4% (IC 95%: 8,1-18,7%). Dois RN pesaram

**Tabela 1** - Características maternas no grupo com recém-nascidos grandes para a idade gestacional e adequados para a idade gestacional. Médias, medianas, desvio padrão e valor de p

Características maternas	GIG (n=21)	AIG (n=136)	Valor de p
Idade materna (anos)	29,6±4,9	29,9±5,5	0,76
Gestações (n)	2	2	0,07
Ganho de peso (kg)	11,8±7,1	10,0±4,9	0,33
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,5±4,9	24,6±5,0	0,15
IG TTO (semanas)	32,4±3,7	29,6±4,9	0,02
Consultas (n)	4	7	<0,01

GIG: grandes para idade a gestacional; AIG: adequados para a idade gestacional; IMC: índice de massa corporal no início do pré-natal; IG TTO: Idade gestacional de início do tratamento.

mais de 4.000 g, resultando em 1,3% de macrosomia. Os grupos não apresentaram diferença significativa quanto às seguintes características maternas: idade, IMC, ganho de peso durante a gestação e número de gestações anteriores. No grupo com RN GIG, a idade gestacional de início de tratamento foi maior ( $p=0,02$ ) e, conseqüentemente, o número de consultas realizadas no serviço foi menor ( $p < 0,01$ ). A comparação dessas variáveis maternas no grupo com RN GIG e no grupo com RN AIG é apresentada de forma mais detalhada na Tabela 1.

A insulino terapia foi necessária em 42% das gestantes, com dose média de 72,4 mg/dL ( $dp=30,5$ ). Os fatores relacionados à *diabetes mellitus* (glicemia em jejum no TOTG 75 g, glicemia média coletada em jejum e pós-prandial e o tipo de tratamento utilizando-se apenas dieta ou insulino terapia associada), também não apresentaram diferenças ( $p > 0,05$ ). A glicemia de duas horas no TOTG 75 g foi maior no grupo de RN GIG ( $p=0,02$ ) (Tabela 2).

Ajustando-se a um modelo de regressão logística multivariada para a ocorrência de GIG, as variáveis que obtiveram maior significância estatística foram a idade gestacional de início do tratamento e o valor da glicemia de duas horas do TOTG 75 g. Desses dois parâmetros supracitados, observou-se que a variável de maior importância foi o resultado da glicemia de duas horas do TOTG 75 g. A partir desses valores, foi construída a curva ROC e obtido o ponto de corte de 170 mg/dL. Verificou-se, então, que gestantes com os resultados da glicemia de duas horas no TOTG 75 g superiores a 170 mg/dL apresentaram uma chance 3,7 vezes maior de terem um RN GIG. Tal afirmativa é embasada nos seguintes índices de eficiência encontrados: sensibilidade de 52,9% e especificidade de 76,9% (Figura 1).

Quanto ao resultado perinatal, não houve diferença na idade gestacional no momento do parto ( $p=0,21$ ). O peso médio no grupo de RN AIG foi de 3074 g e no grupo de RN GIG foi de 3844 g ( $p < 0,01$ ). A prevalência de hipoglicemia neonatal foi maior ( $p=0,04$ ) no grupo de RN GIG (24%, IC 95%: 5,6-42,0%) do que a encontrada no grupo de RN AIG (8% IC 95%: 3,5-12,7%) (Tabela 3).

**Tabela 2** - Características maternas relativas ao diabetes no grupo com recém-nascidos grandes para a idade gestacional e adequados para a idade gestacional, médias, desvio padrão, percentagem e valor de p

Características maternas	GIG (n=21)	AIG (n=136)	Valor de p
G jejum TOTG (mg/dL)	88,3±13,5	82,5±10,1	0,11
G 2hs TOTG (mg/dL)	174,5±22,6	159,5±15,6	0,02
Insulina (%)	33,3	43,3	0,38
Glicemia de jejum (mg/dL)	78,6±7,5	79,7±8,8	0,61
GPP	99,4±18,4	100,8±22,5	0,80

GIG: grandes para idade a gestacional; AIG: adequados para a idade gestacional; G jejum TOTG: glicemia em jejum aferida no teste oral de tolerância à glicose; G 2hs TOTG: glicemia de duas horas aferida no TOTG 75 g; GPP: glicemia média pós-prandial.

**Tabela 3 - Características dos recém-nascidos grandes para a idade gestacional e adequados para a idade gestacional das gestantes com diabetes mellitus gestacional: médias, desvio padrão, percentagem e valor de p**

Características dos recém-nascidos	GIG (n=21)	AIG (n=136)	Valor de p
IG parto	38,3±1,3	38±1,1	0,21
Peso do RN (g)	3844,5±192,8	3074,7±378,7	0,02
Hipoglicemia (%)	24	8	0,04

GIG: grandes para idade a gestacional; AIG: adequados para a idade gestacional; IG parto: idade gestacional no momento do parto; RN: recém-nascido; Hipoglicemia: valor glicêmico neonatal inferior a 40 mg/dL.

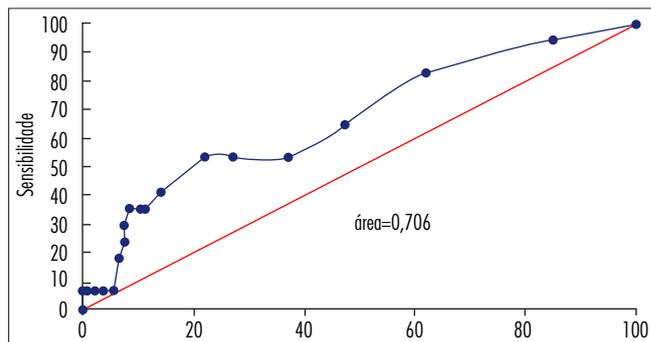
## Discussão

A macrossomia ocorre entre 15 e 25% dos RN de mães diabéticas, e apenas 3% é constitucional. Sua incidência é mais frequente, principalmente nas pacientes com DMG precariamente controladas, devido a uma superabundância de nutrientes. A macrossomia pode favorecer outras complicações durante o parto, como o tocotraumatismo, a distócia de ombro e a asfixia<sup>1</sup>. A assistência pré-natal adequada, bem como a detecção e terapêutica precoces do DMG, são limitantes para reduzir as complicações perinatais dessa patologia.

Foi encontrada uma incidência de RN GIG na população em estudo de 13,4%. Outros autores descreveram uma incidência duas vezes maior (30%)<sup>11,12</sup>. A incidência descrita de RN macrossômicos em gestantes com DMG é próxima a 25<sup>12</sup>. No presente estudo, encontramos apenas 1,3% de RN macrossômicos. As diferenças populacionais, bem como os aspectos metodológicos, podem justificar tal diferença.

Ao estudar as características maternas, perceberam-se resultados discordantes com a literatura. Enquanto alguns autores identificaram o ganho de peso materno, o IMC e o controle glicêmico como fatores de risco para RN macrossômico<sup>13,14</sup>, no presente estudo não foram encontradas diferenças estatísticas dessas características na população avaliada. Utilizou-se um parâmetro mais fidedigno do que a macrossomia, a presença de RN GIG, ou peso do RN acima do percentil 90 em curvas de crescimento, e não observou-se relação entre o ganho de peso, o IMC materno e a presença de RN GIG. Essa discordância com a literatura pode refletir que o tratamento adequado reverte as características maternas adversas ou se deve às diferenças metodológicas.

Nesta pesquisa, foi fundamental para um bom resultado, além do valor da glicemia de duas horas no



**Figura 1 - Curva ROC (receiver-operating characteristic curves).** O ponto de corte (próximo ao canto superior esquerdo da curva) foi a glicemia no teste oral de tolerância à glicose de 170 mg/dL, constatando-se que mães com valores superiores apresentaram uma chance 3,7 vezes maior de terem um recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG). Os índices de eficiência foram: sensibilidade de 52,9% e especificidade de 76,9%.

TOTG 75 g, o tratamento precoce do DMG. O fator mais relacionado à presença de RN GIG foi o resultado na glicemia de duas horas do TOTG 75 g, com o ponto de corte de 170 mg/dL, no qual valores superiores a esse aumentaram a chance de RN GIG em 3,7 vezes.

O controle glicêmico é de especial importância para a redução das complicações perinatais. Nesta amostra, as glicemias permaneceram dentro dos limites desejados em ambos os grupos, porém no grupo com RN GIG o tempo de controle glicêmico foi menor devido a um início tardio do pré-natal. As gestantes com diagnóstico e tratamento precoces, isto é, com idade gestacional inferior a 32 semanas, tiveram melhor resultado perinatal<sup>15,16</sup>.

Após o parto, com o cessar do aporte glicêmico materno ao feto, verificou-se uma hipoglicemia neonatal em alguns RN de mães com DMG, a qual está presente em 25 a 40% desses RN<sup>17-19</sup>. Se forem consideradas as hipoglicemias assintomáticas, esse número se eleva para 70%<sup>20</sup>. Na população estudada, a incidência de hipoglicemia foi maior no grupo de RN GIG (24%), a qual se mostrou ainda relativamente baixa quando comparada à incidência encontrada no estudo realizado por Montenegro (48,6%)<sup>13</sup>.

Com base nos dados aqui expostos, conclui-se que os fatores mais frequentemente relacionados a RN GIG foram o início tardio do tratamento, um menor número de consultas no serviço especializado e os valores maiores nas glicemias de duas horas no TOTG 75 g, sendo este último o fator de maior preponderância<sup>21,22</sup>.

## Referências

- Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S105-11.
- Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;111(1):9-14.
- Patel MS, Srinivasan M. Metabolic programming: causes and consequences. *J Biol Chem*. 2002;277(3):1629-32.
- Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Lin CC, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care*. 2003;26(2):343-8.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5 Suppl 1:4-104.
- Corrêa FHS, Gomes MB. Acompanhamento ambulatorial de gestantes com diabetes mellitus no Hospital Universitário Pedro Ernesto – UERJ. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(4):499-504.
- Ministério da Saúde. Manual de hipertensão arterial e diabetes mellitus. Brasília: MS; 2002, p. 24-6.
- Preece R, Jovanovic L. New and future diabetes therapies: are they safe during pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;12(6):365-75.
- Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ*. 1999;319(7219):1223-7.
- Hosmer D, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons; 1989.
- Daponte A, Guidozzi F, Moiscu D, Marineanu A. Management of diabetic pregnant patients in a tertiary center in the developing world. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;64(2):141-6.
- Montenegro Junior RM, Paccola GMFG, Faria CM, Sales APM, Montenegro A, Jorge SM, et al. Evolução materno-fetal de gestantes diabéticas seguidas no HC-FMRP-USP no período de 1992-1999. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45(5):467-74.
- Ogonowski J, Miazowski T, Czeszyńska MB, Jaskot B, Kuczyńska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(3):405-10.
- Kerche LTRL, Abbade JF, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por diabetes ou por hiperglicemia diária. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(10):580-7.
- Buchanan TA, Kjos SL. Gestational diabetes: risk or myth? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(6):1854-7.
- Sameshima H, Kamitomo M, Kajiya S, Kai M, Furukawa S, Ikenoue S. Early glycemic control reduces large-for-gestational-age infants in 250 Japanese gestational diabetes pregnancies. *Am J Perinatol*. 2000;17(7):371-6.
- Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM, Adam PA. Glucose production in pregnant women at term gestation. Sources of glucose for the human fetus. *J Clin Invest*. 1979;63(3):388-94.
- Falls J, Milio L. Endocrine disorders of pregnancy. In: Bankowski B, Hearne A, Lambrou N, Fox H, Wallach E, editors. *The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002, p. 19-58.
- HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;78(1):69-77.
- Meneses JA, Diniz EMA, Simões A, Vaz FAC. Morbidade neonatal em recém-nascidos de mães com diabetes gestacional. *Pediatrics (São Paulo)*. 1999;21(1):30-6.
- Crncević-Orlić Z, Ruzić A, Miletić B, Petrović O, Zaputović L, Kehler T, et al. Predictive parameters of gestational diabetes mellitus. *Coll Antropol*. 2007;31(3):771-4.
- Kwik M, Seeho SK, Smith C, McElduff A, Morris JM. Outcomes of pregnancies affected by impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):263-8.