

Frequência cardíaca fetal e doplervelocimetria das artérias umbilicais entre a 18^a e a 20^a semana de gestação em pacientes com diabetes melito pré-gestacional

Fetal heart rate and umbilical artery Dopplervelocimetry between the 18th and 20th weeks of gestation in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus

Roseli Mieko Yamamoto Nomura¹, Leticia Kamio Teshima²
Aparecido Nakano Martins², Seizo Miyadahira¹, Marcelo Zugaib³

RESUMO

Objetivos: analisar a frequência cardíaca fetal (FCF) e parâmetros doplervelocimétricos das artérias umbilicais em gestantes com diagnóstico de diabetes melito pré-gestacional, entre a 18^a e a 20^a semana de gestação. **Métodos:** foram incluídas 28 gestantes com diabetes melito pré-gestacional e 27 gestantes normais (grupo controle). O estudo é do tipo prospectivo, caso-controle e transversal. Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: gestação única entre a 18^a e a 20^a semana, ausência de outras doenças maternas associadas e ausência de anomalias fetais. A ultra-sonografia foi realizada no período gestacional proposto e a FCF foi calculada a partir dos intervalos entre o início de dois ciclos cardíacos consecutivos, em três sonogramas obtidos pela doplervelocimetria da artéria umbilical, avaliada na porção do cordão umbilical próxima à sua inserção na placenta, utilizando-se o mapeamento colorido do fluxo. Em cada traçado de sonograma foram obtidas cinco medidas consecutivas da FCF a partir do início de cada sístole. A média e a variação da FCF foram utilizadas para análise. Foram calculados os seguintes índices doplervelocimétricos: relação A/B (sístole/diástole), índice de pulsatilidade (PI) e índice de resistência (RI). O teste *t* de Student e o teste de Mann-Whitney U foram utilizados para a análise estatística, adotando-se nível de significância de 5%. Resultados: não foram observadas diferenças significativas entre as médias da FCF entre os grupos estudados (grupo diabéticas: 149,2 bpm e grupo controle: 147,2 bpm; $p=0,12$). A variação da FCF foi semelhante entre os grupos (grupo diabéticas: 5,3 bpm; grupo controle 5,3 bpm; $p=0,5$). Não foi constatada diferença significativa em relação aos índices doplervelocimétricos: A/B ($p=0,79$), PI ($p=0,25$) e RI ($p=0,71$). **Conclusões:** a inexistência de diferenças nas características da FCF entre a 18^a e a 20^a semana indica que fetos de mães diabéticas apresentam, nesse período, maturação neurológica dos sistemas reguladores da FCF semelhante ao grupo controle. Não foram detectadas anormalidades na resistência ao fluxo útero-placentário nesse período, em gestações complicadas pelo diabetes melito pré-gestacional.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus; Frequência cardíaca fetal; Ultra-sonografia dopler; Artérias umbilicais

ABSTRACT

Purpose: to analyze the fetal heart rate (FHR) and umbilical artery Dopplervelocimetry between 18th and 20th weeks of gestation in pregnant women complicated by pregestational diabetes mellitus. **Methods:** twenty-eight pregnancies with pregestational diabetes and 27 normal pregnant women were analyzed prospectively, in a cross-sectional and case-control study. The inclusion criteria were the following: singleton pregnancy between 18 and 29 weeks, no other associated maternal diseases and no fetal abnormality. Ultrasonography was performed and FHR was calculated by the interval between the beginnings of two consecutive cardiac cycles, in the three umbilical artery Doppler sonograms, obtained in the umbilical

Clinica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) – Brasil.

- 1 Professor Colaborador, Médico do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.
- 2 Acadêmico Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil. Bolsista de Iniciação Científica da FAPESP.
- 3 Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) – Brasil.

Correspondência: Roseli Mieko Yamamoto Nomura

Endereço: Rua General Canavarro, 280 – Bairro Campestre – 09070-440 – Santo André – SP – Telefone: (11) 4991-2481 (11) 4221-8778 – e-mail: roseli.nomura@terra.com.br

Recebido em: 09/06/2006

Aceito com modificações em: 07/08/2006

cord near to the placental insertion, using color Doppler. Five consecutive FHR cycles from each sonogram were measured, to analyze mean FHR and its variation. The following Doppler indices were studied: systolic/diastolic ratio, pulsatility index (PI) and resistance index (RI). Student's *t* test and Mann-Whitney U test were applied to comparative study. *p* values were considered significant when $p < 0.05$. Results: no significant difference was observed in mean FHR between the studied groups (diabetic group: 149.2 bpm, control group: 147.2 bpm; $p = 0.12$). FHR variation revealed similar results between the groups (diabetic group: 5.3 bpm; control group: 5.3 bpm; $p = 0.50$). No significant difference was found in the Doppler indices S/D ($p = 0.79$), PI ($p = 0.25$) and RI ($p = 0.71$) between the groups. **Conclusions:** the absence of differences in FHR characteristics between the 18th and 20th gestational weeks indicates similar neurological maturation of FHR regulatory systems in this period, between fetuses of diabetic mothers and controls. Abnormalities in the uteroplacental resistance were not identified in the studied period, in pregnancies complicated by pregestational diabetes.

KEYWORDS: Diabetes mellitus; Heart rate, fetal ; Ultrasonography, doppler; Laser-doppler flowmetry ; Ultrasonography; Umbilical arteries

Introdução

Na gestante diabética, a hiperglicemia e a hiperinsulinemia fetais provocam alterações do crescimento e desenvolvimento dos órgãos, que irão resultar no crescimento excessivo e na macrossomia fetal¹. Nas pacientes com diabetes pré-gestacional, a ocorrência de eventos hiperglicemiantes precoces, além dos efeitos no crescimento do coração fetal, podem provocar alterações funcionais do sistema cardiovascular fetal.

Nos fetos de mães diabéticas, as alterações do sistema cardiovascular fetal podem interferir na regulação da frequência cardíaca fetal (FCF). Em gestações normais, a FCF apresenta redução progressiva do seu valor entre a 10^a e a 15^a semana, pela atuação do tônus parassimpático, e, após este período, permanece relativamente constante até o final da gravidez². No feto de mãe diabética, pelo retardo na maturação de órgãos e sistemas influenciado pela própria condição da doença, especula-se que a maturação do sistema parassimpático possa também estar alterada, interferindo na FCF e na sua variação³.

Espera-se que após a 18^a semana de gestação o tônus parassimpático promova redução da FCF, como parte do processo de maturação fisiológica do sistema nervoso central. A hiperglicemia materna, presente desde o início da gestação em pacientes portadoras de diabetes melito, caso não seja corretamente detectada e corrigida, pode interferir no desenvolvimento fetal e promover alterações no desenvolvimento dos sistemas reguladores da FCF, com retardo na maturação, interferindo no desempenho do coração fetal⁴. O espessamento miocárdico progressivo, conseqüência da maior produção de insulina pelo feto^{1,5}, pode ser observado mesmo em fetos de gestantes diabéticas bem-controladas, com aumento da espessura do septo interventricular^{4,6}. A investigação das características da FCF entre a

18^a e a 20^a semanas nos fetos de mães diabéticas possibilita o estudo dos efeitos precoces da hiperglicemia no coração fetal.

A doplervelocimetria da artéria umbilical, por sua vez, demonstra a resistência ao fluxo sanguíneo no território placentário. Alterações no processo de placentação em fases precoces permitem a detecção dessa anormalidade por este método. Gestantes diabéticas, principalmente as que utilizam insulina, muitas vezes apresentam alterações placentárias precoces⁷, inclusive com maior tendência a lesões vasculares no leito placentário. Mesmo quando não apresentam hipertensão arterial associada, o aumento da resistência vascular pode ser evidenciado pela doplervelocimetria⁸ e, nessas situações, a incidência de complicações perinatais é maior, exigindo estrita vigilância das condições materna e fetal^{9,10}.

É sabido que a hiperglicemia influencia a capacidade de resposta da placenta à adaptação no leito vascular vilositário¹¹. Entretanto, estudos sobre a doplervelocimetria das artérias umbilicais apresentam resultados controversos quando analisada em relação à glicemia materna no terceiro trimestre. Alguns autores relatam que alterações nos índices doplervelocimétricos associam-se a piores resultados perinatais, entretanto sem relação com os níveis glicêmicos ou com os valores da hemoglobina glicosilada^{8,12}. Poucos estudos realizam análise da FCF e da doplervelocimetria das artérias umbilicais no segundo trimestre de gestações complicadas pelo diabetes.

Com o objetivo de esclarecer se em gestações complicadas pelo diabetes melito pré-gestacional ocorre retardo na maturação do sistema nervoso autônomo parassimpático ou outras alterações que interfiram no fluxo útero-placentário, a presente pesquisa propõe análise da FCF e da doplervelocimetria das artérias umbilicais entre a 18^a e a 20^a semana de gravidez.

Métodos

Este trabalho foi desenvolvido na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). A população estudada incluiu gestantes com diagnóstico de diabete melito pré-gestacional, acompanhadas no ambulatório de pré-natal, no período compreendido entre novembro de 2003 e agosto de 2005. Foram avaliadas 28 pacientes com diagnóstico de diabete melito e 27 pacientes normais, que constituíram o grupo controle.

Este estudo é do tipo prospectivo, caso-controle e transversal. O projeto de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCFMUSP (Comissão de Ética de Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq) sob o número 1025/03.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico prévio à gravidez de diabete melito tipo 1 ou tipo 2, idade gestacional entre a 18ª e a 20ª semana, gestação única, ausência de outras doenças maternas associadas e ausência de anomalias fetais. Foram excluídas as pacientes com diagnóstico pós-natal de anomalia fetal. As pacientes foram selecionadas consecutivamente ao iniciarem o pré-natal especializado e conforme preenchiam os critérios de inclusão propostos.

O grupo controle foi composto por gestantes normais, com idade entre 18 e 35 anos, selecionadas entre as que compareceram para atendimento no pré-natal de baixo risco e que preencheram os mesmos critérios propostos para o grupo estudo, mas sem diagnóstico de diabete melito. Estas gestantes foram acompanhadas até o final da gravidez e foram incluídas as que não desenvolveram intercorrência clínica ou obstétrica e que apresentaram resultado perinatal normal. Os recém-nascidos deveriam ser adequados para a idade gestacional (peso entre os percentis 10 e 90) e sem indícios de que tivessem apresentado sofrimento fetal (mecônio intraparto ou anteparto, cesárea de emergência).

As gestantes com diabete melito foram submetidas ao exame de doplervelocimetria no mesmo dia em que compareciam para a consulta de pré-natal, bem como as do grupo controle. No período gestacional proposto, foi realizada a doplervelocimetria da artéria umbilical para análise dos índices e da FCF.

Para a realização da ultra-sonografia e da doplervelocimetria foi utilizado aparelho da marca ATL Ultrasound HDI 3000 (Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA, USA). A doplervelocimetria foi realizada com a paciente em posição de semi-Fowler (decúbito dorsal horizontal semi-ele-

vado), apresentando freqüência cardíaca materna dentro dos valores de normalidade para o repouso (60 a 90 bpm).

A avaliação da FCF foi realizada a partir dos intervalos delimitados pela distância entre o início de duas sístoles consecutivas do ciclo cardíaco. Foram analisados sonogramas com ondas uniformes e contornos bem delimitados. De cada paciente foram avaliados três sonogramas obtidos pela doplervelocimetria da artéria umbilical, avaliada na porção do cordão umbilical próxima à sua inserção na placenta, utilizando-se o mapeamento colorido do fluxo. Em cada traçado de sonograma obtiveram-se cinco medidas consecutivas da FCF a partir do início de cada sístole. A média e a variação dos valores da FCF foram utilizadas para análise.

A doplervelocimetria foi realizada por via transabdominal e os sonogramas foram obtidos com as imagens congeladas durante a inatividade fetal e em períodos de apnéia. Foram utilizados filtros de baixa freqüência (25 ou 50 Hertz), e analisados somente sonogramas com ondas uniformes e ângulo de incidência inferior a 60°. A artéria umbilical foi insonada próxima à sua inserção placentária, para análise da relação sístole/diástole (A/B), índice de pulsatilidade (PI) e índice de resistência (RI). Os índices foram calculados automaticamente pelo *software* do equipamento de ultra-sonografia. De cada paciente foram analisados os índices doplervelocimétricos de três sonogramas com pelo menos cinco ondas uniformes. As médias de cada índice foram utilizadas para a análise na presente pesquisa.

As características do grupo estudo e do grupo controle estão apresentadas na Tabela 1. Não foram observadas diferenças significativas quanto à idade materna (28,6±6,2 anos para o grupo estudo e 27,2±5,6 anos para o grupo controle). O número de gestações, a paridade e a idade gestacional no exame foram semelhantes entre os grupos. Entretanto, as gestantes com diabete melito pré-gestacional apresentavam número significativamente maior de antecedente de abortos.

As variáveis (FCF e índices doplervelocimétricos) foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita pela observação dos valores mínimos e máximos e pelo cálculo de médias, medianas e desvios padrão. A comparação das médias nos grupos foi realizada utilizando-se o teste *t* de Student para amostras não pareadas para variáveis de distribuição normal e pelo teste de Mann-Whitney U para as que não apresentaram distribuição normal. A comparação entre as proporções foi avaliada pelo teste χ^2 ou teste exato de Fisher. O nível de significância utilizado para os testes foi 5%.

Resultados

No período analisado, foram avaliadas 55 gestantes, das quais 28 apresentavam diabetes melito pré-gestacional, sendo 16 pacientes com diabetes tipo 1 e 12 com diabetes tipo 2, e 27 eram gestantes normais, que constituíram o grupo controle. Quanto à análise da glicemia de jejum, esta demonstrou ser significativamente ($p < 0,001$) maior no grupo estudo (média de $136,3 \pm 55,4$ mg/dL) em relação ao controle (média de $75,0 \pm 9,0$ mg/dL) (Tabela 1).

Em relação aos resultados perinatais (Tabela 1), seis recém-nascidos (21,4%) do grupo em estudo apresentaram índice de Apgar do 1º minuto inferior a sete e nenhum no grupo controle ($p = 0,02$). A idade gestacional no nascimento foi significativamente

($p < 0,001$) menor no grupo de gestantes com diabetes pré-gestacional quando comparado ao controle.

Os valores da FCF, variação da FCF e índices doplervelocimétricos avaliados entre a 18ª e a 20ª semana estão expostos na Tabela 2. Não foi observada diferença significativa quanto à média da FCF ($p = 0,12$) entre as gestações complicadas pelo diabetes ($149,2 \pm 4,9$ bpm) e as do grupo controle ($147,2 \pm 6,8$ bpm). De forma semelhante, a variação da FCF apresentou média semelhante entre os dois grupos ($p = 0,5$), com variação média de 5,3 bpm no grupo estudo e de 5,3 bpm no grupo controle.

Em relação aos índices doplervelocimétricos, não foi constatada diferença significativa entre os grupos analisados, pela aplicação de teste não paramétrico de Mann-Whitney U (Tabela 2).

Tabela 1 - Características maternas e resultados perinatais de gestações com diabetes melito pré-gestacional comparadas ao grupo controle.

	Grupo estudo (n = 28)	Grupo controle (n = 27)	p
Cor n (%)			
Branca	11 (40,7%)	17 (60,7%)	0,155
Parda	14 (51,8%)	6 (21,5%)	
Negra	2 (7,4%)	5 (17,8%)	
Idade, anos, média (DP)	28,6 (6,2)	27,2 (5,6)	0,18
Nº de gestações, média (DP)	2,9 (2,1)	2,2 (1,3)	0,06
Paridade, média (DP)	1,0 (1,1)	1,1 (1,3)	0,45
Nº de abortos, média (DP)	0,9 (1,6)	0,2 (0,4)	0,01
Idade gestacional no exame	19,4(0,9)	19,5 (1,0)	0,36
Peso do recém-nascido, kg, média (DP)	3,1(0,7)	3,3 (0,4)	0,11
Apgar 1º minuto <7, n (%)	6 (21,4%)	0	0,02
Idade gestacional no nascimento, média (DP)	37,0 (1,8)	39,4 (1,3)	<0,001
Glicemia de jejum, média (DP)	136,3 (55,4)	75 (9,0)	<0,001

DP = desvio padrão.

Tabela 2 - Idade gestacional (IG) no exame, frequência cardíaca fetal (FCF), variação da FCF e índices doplervelocimétricos analisados entre a 18ª e a 20ª semana, em gestações com diabetes melito pré-gestacional.

	Grupo estudo (n = 28)	Grupo controle (n = 27)	p
IG no exame, semanas, média (DP)	19,4 (0,8)	19,5 (1,0)	0,36
FCF, bpm, média (DP)	149,2 (4,9)	147,2 (6,8)	0,12
Variação da FCF, bpm, média (DP)	5,3 (6,9)	5,3 (7,4)	0,50
Doplervelocimetria da artéria umbilical			
Relação A/B, mediana (mín-máx)	3,6 (2,33-5,71)	3,6 (3,00-7,8)	0,79
Índice de pulsatilidade, mediana (mín-máx)	1,3 (0,78-1,74)	1,2 (1,09-1,79)	0,25
Índice de resistência, mediana (mín-máx)	0,74 (0,57-0,83)	0,72 (0,67-0,87)	0,71

O grupo de fetos de gestantes com diabetes melito pré-gestacional apresentou mediana (mínimo-máximo) dos valores da relação A/B, do IP e do IR de 3,7 (2,33-5,71), 1,3 (0,78-1,74) e 0,7 (0,570-0,83), respectivamente. O grupo de fetos das gestantes do grupo controle apresentou mediana (mínimo-máximo) dos valores da relação A/B, do IP e do IR de 3,6 (3,00-7,80), 1,2 (1,09-1,79) e 0,7 (0,67-0,87), respectivamente.

Discussão

Em gestações complicadas pelo diabetes melito são descritas alterações do sistema cardiovascular fetal em que se verifica aumento da espessura das paredes ventriculares e do septo interventricular¹³⁻¹⁵ e também a cardiomegalia^{2,16,17}. A causa da taxa de crescimento cardíaco anormal não está clara, mas pode-se relatar diferença no grau de sensibilidade do miocárdio fetal a fatores de crescimento gerados pela mãe¹⁷, placenta ou feto em resposta à estimulação hiperglicemiante¹⁸. Especula-se que o acelerado crescimento cardíaco e a maturação funcional do sistema nervoso autônomo parasimpático cardíaco possam estar alterados quando comparado com o desenvolvimento de fetos normais, resultando em aumento na variabilidade da FCF^{16,17}. Estudos ecocardiográficos demonstram alterações na função cardíaca fetal a partir da 20ª semana^{18,19} de gestação, estando recomendado estudo do coração fetal ao redor da 24ª semana²⁰.

Tais alterações podem interferir na regulação da FCF nos fetos de mães diabéticas²¹. Em gestações normais, a FCF apresenta redução do seu valor entre a 10ª e a 15ª semana, e, após este período, permanece relativamente constante até o final da gravidez. Entre a 9ª e a 10ª semana, o valor da FCF é de 175 a 180 bpm, e após a 15ª semana, permanece entre 145-150 bpm. A redução na FCF nesse período resulta do aumento progressivo do tônus parassimpático ao longo da gestação^{2,22}. Ao contrário, o tônus simpático é praticamente constante com o evoluir da gravidez, e é de instalação mais precoce. O sexo fetal masculino ou feminino não parece exercer influência sobre a regulação da FCF, pois estudos não observam diferença na FCF, avaliada entre a 18ª e a 24ª semana de gestação, em relação ao sexo fetal²³.

Os resultados obtidos no presente estudo demonstram que a FCF apresentou valores mais elevados nas gestantes com diabetes pré-gestacional quando comparados ao grupo controle, mas sem diferença estatisticamente significativa. A variação da FCF demonstrou maior valor no grupo de gestantes com diabetes pré-gestacional quando comparado

ao grupo controle, entretanto não houve diferença significativa entre os grupos. Resultado semelhante é relatado em estudo que avalia a FCF entre a 19ª e a 23ª semanas, que não verifica diferença na FCF quando compara fetos de mães portadoras de diabetes melito tipo 1 com fetos de gestantes normais⁴. O método utilizado nesta investigação não foi capaz de identificar diferença entre os grupos estudados, mas a utilização de métodos de análise da FCF por tempo mais prolongado, tal como a cardiocotografia, talvez possa produzir diferentes resultados. Estudos realizados no terceiro trimestre, utilizando a cardiocotografia na análise da FCF, demonstram correlação inversa entre o número de acelerações da FCF e o peso do recém-nascido, sugerindo associação entre a maior atividade fetal e o peso ao nascimento inferior ao percentil 50²⁴.

Em relação aos estudos doplervelocimétricos, é conhecido que em gestações normais verifica-se diminuição progressiva da resistência placentária, resultado da adequada invasão trofoblástica ocorrida no processo de placentação²⁵. A segunda onda de migração trofoblástica, que ocorre entre a 16ª e a 18ª semanas, provoca alterações nas arteríolas espiraladas, com perda da espiralidade, fazendo com que a placenta se torne um território de baixa resistência ao fluxo sanguíneo²⁶.

A doplervelocimetria das artérias umbilicais é método não invasivo que avalia a resistência do território placentário. Por meio desse exame, a partir da 16ª semana de gestação, é possível observar fluxo positivo durante a diástole²⁷. Nas gestantes diabéticas, as alterações no metabolismo materno podem provocar anormalidades no leito placentário e consequentemente alterar os índices doplervelocimétricos obtidos nessas artérias¹².

Na presente pesquisa, os resultados obtidos pelo uso da doplervelocimetria da artéria umbilical demonstram que, apesar de as diferenças não serem significativas, os índices apresentam valores mais elevados nas gestantes com diabetes melito pré-gestacional quando comparados ao grupo controle. As alterações na resistência do território placentário em decorrência das alterações próprias do diabetes talvez só possam ser evidenciadas em estudos longitudinais que analisem esses índices com o evoluir da gravidez. Alterações na doplervelocimetria da artéria umbilical no terceiro trimestre associam-se a resultados perinatais adversos^{8,10,12}. O PI acima do percentil 95 para a idade gestacional correlaciona-se a maior incidência de cesárea por sofrimento fetal e complicações no recém-nascido⁸.

No presente estudo, a não constatação de diferença no PI da artéria umbilical entre os grupos estudados é resultado semelhante ao obser-

vado em estudo que avalia o desempenho cardíaco fetal entre a 19^a e a 23^a semanas⁴, que também não observa diferença significativa neste parâmetro. No entanto, esse estudo avalia a artéria umbilical próxima ao abdome fetal, ao contrário da presente investigação.

A escassez de dados sobre testes de avaliação fetal em gestações complicadas pelo diabetes dificulta a proposição de protocolos de avaliação do bem-estar fetal no acompanhamento dessas gestantes⁹, evidenciando a necessidade de investigações que abordem a fisiologia do feto da mãe diabética. O método adotado na presente pesquisa apresenta limitações para avaliação da variação da FCF e na faixa de idade gestacional analisada, o que poderia ser elucidado com técnicas de monitoração da FCF por períodos mais prolongados de tempo ou com estudos ao longo da gestação.

A inexistência de diferenças nas características da FCF entre a 18^a e a 20^a semana indica que fetos de mães diabéticas apresentam, nesse período, maturação neurológica dos sistemas reguladores da FCF semelhante ao grupo controle. Não foram detectadas anormalidades na resistência ao fluxo útero-placentário nesse período, em gestações complicadas pelo diabetes melito pré-gestacional.

Agradecimentos

A FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – pela bolsa de Iniciação Científica outorgada à aluna Letícia Kamio Teshima.

Referências

- Weber HS, Copel JA, Reece A, Green J, Kleinman CS. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr*. 1991;118(1):103-7.
- Gandhi JA, Zhang XY, Maidman JE. Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1132-6.
- Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *Am J Epidemiol*. 2001;154(6):514-20.
- Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(4):311-5.
- Belke DD, Betuing S, Tuttle MJ, Graveleau C, Young ME, Pham M, et al. Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein isoform expression. *J Clin Invest*. 2002;109(5):629-39.
- Wiener Z, Zloczower M, Lerner A, Zimmer E, Itskovitz-Eldor J. Cardiac compliance in fetuses of diabetic women. *Obstet Gynecol*. 1999;93(6):948-51.
- Verheijen EC, Critchley JA, Whitelaw DC, Tuffnell DJ. Outcomes of pregnancies in women with pre-existing type 1 or type 2 diabetes, in an ethnically mixed population. *BJOG*. 2005;112 (11):1500-3.
- Fadda GM, Cherchi PL, D'Antona D, Ambrosini G, Marchesoni D, Capobianco G, et al. Umbilical artery pulsatility index in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus without hypertension. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51(3):173-7.
- Rudge MVC, Calderon IMP. A monitorização da hipóxia fetal nas gestações complicadas pelo diabetes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(12):709-11.
- Yamamoto RM, Francisco RPV, Miyadahira S, Banduki Neto JD, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal em gestantes diabéticas: análise dos resultados neonatais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000;22(9):557-66.
- Taricco E, Radaelli T, Nobile de Santis MS, Cetin I. Foetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes. *Placenta*. 2003;24(4):343-7.
- Bracero LA, Haberman S, Byrne DW. Maternal glyce-mic control and umbilical artery Doppler velocimetry. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;12(5):342-8.
- Macklon NS, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(6):661-6.
- Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, McIntyre HD, Oats JJ. Cardiac function in fetuses of poorly-controlled pre-gestational diabetic pregnancies--a pilot study. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;56(2):113-6.
- Uvena-Celebrezze J, Catalano PM. The infant of the woman with gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(1):127-39.
- Ursem NT, Clark EB, Keller BB, Wladimiroff JW. Fetal heart rate and umbilical artery velocity variability in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13(5):312-6.
- Hayati AR, Cheah FC, Yong JF, Tan AE, Norizah WM. The role of serum insulin-like growth factor I (IGF- I) in neonatal outcome. *J Clin Pathol*. 2004;57(12):1299-301.
- Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothman KJ, Sorensen HT, Czeizel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(6):693-6.
- Zielinsky P, Satler F, Luchese S, Nicoloso LH, Piccoli Júnior AL, Gus EI, et al. Study of global left atrial shortening in fetuses of diabetic mothers. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(6):470-5.

- 20 Lisowski LA, Verheijen PM, De Smedt MM, Visser GH, Meijboom EJ. Altered fetal circulation in type-1 diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(4):365-9.
- 21 McElduff A, Cheung NW, McIntyre HD, Lagstrom JA, Oats JJ, Ross GP, et al. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *Med J Aust.* 2005;183(7):373-7.
- 22 Martinez JM, Comas C, Ojuel J, Borrell A, Puerto B, Fortuny A. Fetal heart rate patterns in pregnancies with chromosomal disorders or subsequent fetal loss. *Obstet Gynecol.* 1996;87(1):118-21.
- 23 McKenna DS, Ventolini G, Neiger R, Downing C. Gender-related differences in fetal heart rate during first trimester. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(1):144-7.
- 24 Zisser H, Jovanovic L, Thorsell A, Kupperman A, Taylor LJ, Ospina P, et al. The fidgety fetus hypothesis: fetal activity is an additional variable in determining birth weight of offspring of women with diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(1):63-7.
- 25 Pijnenborg B, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta.* 1980;1(1):3-19.
- 26 Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, Bombardieri J, Collins L. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: clinical significance. *Br J Obstet Gynecol.* 1985;92(1):23-30.
- 27 Salvesen DR, Higuera MT, Mansur CA, Freeman J, Brudenell JM, Nicolaides KH. Placental and fetal Doppler velocimetry in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):645-52.