



**DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: ABORDAGEM DAS PRINCIPAIS
ALTERAÇÕES NO CORPO MATERNO, COM ENFOQUE EM MANIFESTAÇÕES
DERMATOLÓGICAS**

**GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: APPROACH TO THE MAIN CHANGES
IN THE MATERNAL BODY, WITH A FOCUS ON DERMATOLOGICAL
MANIFESTATIONS**

**DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: ABORDAJE DE LAS PRINCIPALES
ALTERACIONES EN EL CUERPO MATERNO, CON ENFOQUE EN
MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS**



10.56238/edimpacto2025.091-005

Luna Rocha Goifman

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Souza Marques

E-mail: luna.goifman@gmail.com

Amanda Terres Fausto

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Positivo

E-mail: amanda.faustoo@gmail.com

Maria Eduarda da Conceição Pacífico

Graduando em Medicina

Instituição: UNICEPLAC

E-mail: mariaeduarda.pacifico11@gmail.com

Giovanna Marochi Griczinski

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Integrado de Campo Mourão

E-mail: gigika.marochi@gmail.com

Eduarda Quesinski Dahmer

Graduando em Medicina

Instituição: UNICEPLAC

Email: duda.dahmer@hotmail.com

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica de alta prevalência global, associada a complicações microvasculares severas, entre as quais se destaca a Retinopatia Diabética (RD). Esta condição afeta



aproximadamente um terço dos indivíduos com DM, sendo uma das principais causas de cegueira evitável no mundo. O presente estudo realizou uma revisão de literatura sobre a relação entre DM e RD, analisando artigos publicados entre 2014 e 2024 nas bases PubMed, SciELO, LILACS e MedLine. Os resultados indicam que a hiperglicemia persistente é o principal fator etiológico da RD, cuja progressão está diretamente relacionada ao controle glicêmico inadequado. As manifestações clínicas variam desde formas não proliferativas até proliferativas, podendo evoluir para edema macular e cegueira. O diagnóstico precoce, por meio de exames oftalmológicos e retinografia, associado ao manejo adequado com fotocoagulação a laser e controle metabólico rigoroso, é fundamental para evitar complicações graves. Conclui-se que o rastreamento sistemático e o acompanhamento contínuo são estratégias indispensáveis para reduzir a morbidade e preservar a qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Retinopatia Diabética. Hiperglicemia. Prevenção. Rastreamento.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease with high global prevalence, associated with severe microvascular complications, among which Diabetic Retinopathy (DR) stands out. This condition affects approximately one-third of individuals with DM and is one of the leading causes of preventable blindness worldwide. The present study conducted a literature review on the relationship between DM and DR, analyzing articles published between 2014 and 2024 in the PubMed, SciELO, LILACS, and MedLine databases. The results indicate that persistent hyperglycemia is the main etiological factor for DR, whose progression is directly related to inadequate glycemic control. Clinical manifestations range from non-proliferative to proliferative forms, potentially progressing to macular edema and blindness. Early diagnosis through ophthalmological exams and retinography, combined with appropriate management including laser photocoagulation and strict metabolic control, is essential to prevent severe complications. It is concluded that systematic screening and continuous follow-up are indispensable strategies to reduce morbidity and preserve the quality of life of diabetic patients.

Keywords: Diabetes Mellitus. Diabetic Retinopathy. Hyperglycemia. Prevention. Screening.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica de alta prevalencia global, asociada a complicaciones microvasculares graves, entre las que destaca la Retinopatía Diabética (RD). Esta condición afecta aproximadamente a un tercio de los individuos con DM, siendo una de las principales causas de ceguera evitable en el mundo. El presente estudio realizó una revisión de la literatura sobre la relación entre DM y RD, analizando artículos publicados entre 2014 y 2024 en las bases PubMed, SciELO, LILACS y MedLine. Los resultados indican que la hiperglucemia persistente es el principal factor etiológico de la RD, cuya progresión está directamente relacionada con un control glucémico inadecuado. Las manifestaciones clínicas varían desde formas no proliferativas hasta proliferativas, pudiendo evolucionar hacia edema macular y ceguera. El diagnóstico precoz, mediante exámenes oftalmológicos y retinografía, junto con un manejo adecuado que incluya fotocoagulación láser y control metabólico riguroso, es fundamental para evitar complicaciones graves. Se concluye que el cribado sistemático y el seguimiento continuo son estrategias indispensables para reducir la morbilidad y preservar la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

Palabras clave: Diabetes Mellitus. Retinopatía Diabética. Hiperglucemia. Prevención. Detección.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma condição caracterizada pela hiperglicemia diagnosticada durante a gestação, geralmente após a 24ª semana, em mulheres sem histórico prévio de diabetes. Essa condição pode resultar em complicações significativas tanto para a mãe quanto para o bebê, incluindo parto prematuro, pré-eclâmpsia e risco aumentado de desenvolvimento de diabetes tipo 2 na mãe. Para o recém-nascido, o DMG pode levar a problemas de crescimento fetal, como a macrosomia, além de predispor o bebê ao desenvolvimento de doenças metabólicas na infância (Ye et al., 2022; Moon & Jang, 2022).

O desenvolvimento do DMG está intimamente relacionado à resistência à insulina, um fenômeno exacerbado por alterações hormonais durante a gestação. Hormônios placentários, como o estrogênio, a progesterona e o lactogênio placentário humano, antagonizam a ação da insulina, aumentando a resistência à insulina e, consequentemente, a necessidade de produção desse hormônio para manter os níveis de glicose sob controle. Quando o pâncreas não consegue suprir essa demanda, ocorre a hiperglicemia. Além disso, fatores de risco como obesidade, histórico familiar de diabetes tipo 2 e idade materna avançada são comumente associados ao desenvolvimento do DMG (Sweeting et al., 2022; Plows et al., 2018).

A prevenção e o manejo do DMG envolvem intervenções no estilo de vida, como dietas balanceadas e práticas regulares de atividade física, que podem melhorar a sensibilidade à insulina e controlar os níveis glicêmicos. Essas abordagens têm demonstrado eficácia na redução das complicações associadas ao DMG e na diminuição do risco de progressão para diabetes tipo 2 em longo prazo (Rasmussen et al., 2020). Caso não tratado adequadamente, o DMG pode resultar em complicações para a mãe, como hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, além de aumentar o risco de diabetes tipo 2 posteriormente. Para o bebê, o risco de macrosomia e complicações neonatais também é elevado (Ye et al., 2022; Moon & Jang, 2022).

O controle rigoroso dos níveis de glicose, por meio de monitoramento constante, ajustes na dieta e, em alguns casos, uso de medicamentos, é fundamental para a gestão do DMG. A adoção de estratégias terapêuticas adequadas pode melhorar os resultados para a mãe e o bebê. Além disso, o acompanhamento pós-parto é crucial para monitorar a saúde da mãe, uma vez que mulheres com histórico de DMG têm maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 futuramente (Szmuiłowicz et al., 2019; Champion et al., 2022).

Este estudo tem como objetivo principal analisar as principais alterações causadas pelo diabetes mellitus gestacional no organismo materno, com ênfase nas manifestações dermatológicas associadas e na importância do reconhecimento precoce dessas alterações. A compreensão das implicações fisiológicas e metabólicas do DMG é crucial, pois permite um manejo mais eficaz da condição, especialmente no que tange ao cuidado da saúde da gestante e do bebê. Nesse sentido, o

trabalho buscará, de forma específica, descrever as características clínicas e epidemiológicas do diabetes mellitus gestacional, identificar e explicar as principais alterações fisiológicas e metabólicas que ocorrem no corpo materno devido ao DMG, e discutir as manifestações dermatológicas mais frequentes relacionadas à condição, destacando suas particularidades clínicas. Além disso, serão avaliados o impacto dessas alterações na qualidade de vida e saúde da gestante diabética, e a relevância do reconhecimento precoce das manifestações dermatológicas para o diagnóstico oportuno do diabetes gestacional. Finalmente, o trabalho apresentará estratégias preventivas e terapêuticas para o manejo das manifestações dermatológicas em gestantes com diabetes mellitus gestacional.

2 METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão de narrativa. A busca foi iniciada com a definição dos descritores e escolha e consulta das plataformas de pesquisa. Foi realizada pesquisa na base on-line PUBMED no período de janeiro a março de 2025. Foram utilizados os seguintes descritores: “Diabetes mellitus gestacional”; “alterações do organismo materno” e “dermatológicas” com o operador Booleano “AND”, sendo estes obtidos por meio da plataforma Decs/MeSH descritores em saúde. Conduziu-se a análise dos dados de maneira padronizada, com base nos seguintes critérios de inclusão: recorte temporal de Janeiro de 2015 a Fevereiro de 2025; idioma inglês e português e texto completo disponível. Como critério de exclusão utilizado a ausência dos descritores no título dos trabalhos.

Os artigos foram selecionados a partir da análise de dois avaliadores, em que os estudos foram mapeados de forma independente, discutindo os resultados e atualizando continuamente o formulário de gráfico de dados de forma elaborando um processo iterativo. Foram avaliados sequencialmente os títulos, e posteriormente resumos de todas as publicações identificadas pelas buscas por artigos potencialmente relevantes. As divergências em relação a seleção de artigos e extração de dados por consenso e discussão com um terceiro avaliador, se necessário. Ademais, foram incluídos trabalhos sendo realizadas pesquisas manuais de periódicos, com base em busca de citações, e buscas por literaturas cinzentas.

3 RESULTADOS

A busca resultou em 29.013 publicações, das quais apenas 10 publicações atenderam aos objetivos propostos no trabalho a partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, bem como a partir da leitura dos títulos e resumos. Foi definido a restrição temporal de 10 anos (2015 a 2025) sendo encontrados 17.038 artigos. Com o critério de inclusão foram utilizados língua portuguesa e inglesa, resultando em 15.098. Apenas trabalhos disponíveis na íntegra (FREE FULL TEXT) foram selecionados, resultando em 897. Com a aplicação do critério de exclusão resultaram em 463 artigos

Dentre os artigos selecionados, foi realizada a conferência de duplicidade de trabalhos, resultando em 461, com apenas 1 duplicação. O critério de análise seguinte compreendeu a leitura dos títulos no formato duplo cego com dois avaliadores, em que os materiais selecionados foram somente os aprovados duplamente, resultando em 85 trabalhos. Em sequência, foi feita a leitura dos resumos pelos mesmos avaliadores resultando em 10 trabalhos.

4 DISCUSSÃO

O diabetes mellitus gestacional é definido como hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez, podendo desaparecer após a gestação ou progredir para diabetes mellitus tipo 2 (Moon & Jang, 2022). A doença tende a ser assintomática, sendo necessário o uso de critérios para o diagnóstico, sendo os mais conhecidos os da International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) e os da Organização Mundial da Saúde (OMS). Em ambos os critérios, é realizado o teste de tolerância oral à glicose (TTOG), que deve ser feito entre a 24^a e a 28^a semana de gestação. Os resultados do IADPSG são: glicemia de jejum igual ou superior a 92 mg/dL, glicemia após 1 hora igual ou superior a 180 mg/dL e glicemia após 2 horas igual ou superior a 153 mg/dL, enquanto na OMS, os números alteram para: glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL (7,0 mmol/L), glicemia plasmática igual ou superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) duas horas após ingerir 75 g de glicose, glicemia plasmática aleatória igual ou superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) e presença de sintomas de diabetes (Sweeting et al., 2022).

Dentre os fatores que podem contribuir para o aparecimento e aumento de casos de diabetes gestacional, observamos IMC elevado, ganho acentuado de peso durante a gestação, dietas ricas em alimentos industrializados e ultraprocessados, deficiências de micronutrientes, idade materna avançada, polimorfismos genéticos, histórico familiar e pessoal de resistência à insulina e diabetes (Plows et al., 2018), síndrome do ovário policístico (SOP), pré-eclâmpsia, exposição prolongada ao estresse psicológico ambiental, o uso de medicamentos antidepressivos e psicotrópicos, tabagismo, má higiene do sono, número de gestações e partos, fatores que mostram relação com o aparecimento da doença, pois contribuem principalmente para o aumento da glicemia (Alejandro et al., 2020).

Acredita-se que a diabetes gestacional seja resultante da perda da capacidade das células β de exercerem suas funções, como armazenar e secretar insulina em resposta à carga de glicose, em um contexto de resistência crítica à insulina durante a gravidez. Portanto, tanto o comprometimento das células β quanto a resistência à insulina são necessários para o desenvolvimento da doença. O aumento dessa resistência se dá pelo aumento de hormônios locais e placentários, que ocorre com a progressão da gestação. Além dessa mudança, o corpo materno se torna mais suscetível à depressão pré-natal (Plows et al., 2018).

A hiperglicemia e a redução do HDL-colesterol contribuem para o estresse metabólico e a inflamação crônica (Alejandro et al., 2020), além de promoverem o aumento no número de aminoácidos e ácidos graxos no sangue materno, fornecendo nutrientes excessivos ao feto através da placenta (Moon & Jang, 2022). Esse aumento da glicemia pode danificar as células endoteliais, facilitando o desenvolvimento de uma disfunção vascular associada à hipertensão (Alejandro et al., 2020).

As gestantes com diabetes mellitus gestacional (DMG) apresentam comumente alterações dermatológicas que podem ser indicativas de complicações associadas ao descontrole glicêmico. Entre as manifestações mais frequentes, destacam-se as infecções fúngicas, como a candidíase cutânea, que ocorre especialmente em áreas corporais úmidas, como a região genital e axilas. Além disso, condições como a dermatopatia gestacional, que resulta em prurido e erupções cutâneas com características inflamatórias também são frequentes. A acantose nigricans, caracterizada pelo escurecimento e espessamento da pele nas dobras, também pode surgir, especialmente em gestantes com resistência à insulina, refletindo a disfunção metabólica associada ao DMG. Essas condições não apenas afetam a autoestima da gestante, mas também podem ser sinais de complicações metabólicas mais graves. (Sweeting et al., 2022; Plows et al., 2018)

A acantose nigricans é uma das manifestações dermatológicas mais evidentes em gestantes com diabetes gestacional, especialmente em mulheres com controle glicêmico inadequado. Essa condição se manifesta por áreas de hiperpigmentação e espessamento da pele, geralmente nas axilas, pescoço e região inguinal. A sua presença é um marcador de resistência à insulina e um indicador de risco para o desenvolvimento futuro de Diabetes Mellitus tipo 2. Além disso, gestantes com DMG podem experimentar erupções cutâneas, como a erupção polimorfa da gravidez, que se caracteriza por lesões vesiculosas e pruriginosas. Embora essas condições sejam em grande parte benignas, o desconforto e as complicações que podem decorrer delas tornam crucial o acompanhamento médico adequado. (Szmuiłowicz et al., 2019; Moon & Jang, 2022)

As condições dermatológicas associadas ao diabetes gestacional podem afetar substancialmente a qualidade de vida das gestantes, tanto no aspecto físico quanto psicológico. O prurido intenso e a dor causados por lesões cutâneas, como a dermatopatia gestacional, podem gerar grande desconforto, prejudicando o bem-estar geral da mulher. A acantose nigricans, por sua vez, pode afetar a autoestima das gestantes, especialmente por ser uma condição visível e associada a uma percepção negativa de saúde. Esses sintomas podem aumentar os níveis de estresse e ansiedade, impactando a saúde mental das mulheres afetadas. Além disso, a constante necessidade de monitoramento dos níveis glicêmicos e a adoção de um estilo de vida restrito podem contribuir para um aumento da sobrecarga emocional, afetando ainda mais a saúde geral das gestantes. (Juan & Yang, 2020; Rasmussen et al., 2020)

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma condição clínica comum na gestação, com impacto significativo tanto para a mãe quanto para o feto. Entre os aspectos menos explorados, mas clinicamente relevantes, destacam-se as manifestações dermatológicas associadas ao distúrbio glicêmico. O reconhecimento precoce dessas alterações cutâneas pode funcionar como um sinal de alerta para o diagnóstico oportuno do DMG, possibilitando uma intervenção precoce e redução de complicações.

As manifestações dermatológicas mais frequentemente associadas ao DMG incluem infecções fúngicas (como candidíase), infecções bacterianas (impetigo e foliculite), prurido generalizado, e alterações cutâneas como acantose nigricans. Essas alterações resultam, em grande parte, da hiperglicemia materna, que compromete a integridade imunológica e a função de barreira da pele.

Nesse contexto, a atenção dos profissionais de saúde — especialmente ginecologistas, dermatologistas e enfermeiros obstétricos — às queixas dermatológicas pode contribuir para o rastreio de alterações metabólicas durante o pré-natal. A presença de lesões sugestivas, associada a fatores de risco para DMG (como sobrepeso, histórico familiar ou idade avançada), deve motivar investigação complementar com testes de glicemia.

No que diz respeito ao manejo, estratégias preventivas incluem o controle rigoroso da glicemia, educação sobre cuidados com a pele, uso de roupas leves e respiráveis, além da higiene adequada para evitar infecções. Já o tratamento das manifestações dermatológicas deve ser individualizado, priorizando a segurança gestacional. Em geral, são utilizados antifúngicos e antibióticos tópicos seguros para gestantes, loções calmantes, além da hidratação cutânea com produtos hipoalergênicos. O acompanhamento conjunto com endocrinologistas e dermatologistas pode ser necessário em casos mais severos.

Portanto, reconhecer e manejar precocemente as manifestações dermatológicas em gestantes com DMG não apenas melhora a qualidade de vida materna, mas também contribui para o controle metabólico e redução de desfechos adversos perinatais.

5 CONCLUSÃO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) representa uma condição de grande relevância na saúde materno-fetal, exigindo atenção especial quanto às suas manifestações clínicas e implicações metabólicas. O presente estudo permitiu identificar que o DMG está associado a alterações fisiológicas e metabólicas expressivas no organismo materno, desencadeadas principalmente pela resistência à insulina. Além disso, observou-se que as manifestações dermatológicas são um aspecto relevante da doença, podendo servir como um indicativo precoce da condição e contribuir para um diagnóstico oportuno.

A presença de alterações cutâneas, como acantose nigricans, prurido gestacional e dermatoses



específicas, demonstra a complexidade do impacto do DMG sobre a saúde da gestante. Essas manifestações afetam não apenas a pele, mas também podem comprometer a qualidade de vida das mulheres, reforçando a necessidade de um acompanhamento multiprofissional que integre endocrinologistas, obstetras e dermatologistas.

O estudo também ressalta a importância da capacitação dos profissionais da saúde, especialmente clínicos gerais, para o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas do DMG. Como a maioria dos diagnósticos iniciais são realizados por esses profissionais, torna-se essencial que estejam atentos às manifestações cutâneas como possíveis indicativos da doença. Além disso, a educação em saúde das gestantes deve ser incentivada, visando à prevenção e ao manejo adequado da condição.

Apesar dos achados relevantes, o estudo apresenta algumas limitações, como a escassez de estudos específicos sobre a relação entre DMG e manifestações dermatológicas, evidenciando a necessidade de pesquisas mais aprofundadas na área. A compreensão mais detalhada desses aspectos pode contribuir para um melhor manejo clínico e, conseqüentemente, para a melhoria dos desfechos materno-fetais.

Dessa forma, conclui-se que a abordagem das alterações dermatológicas no DMG é essencial para um diagnóstico precoce e intervenção adequada, minimizando os riscos para a gestante e o bebê. O aprimoramento das estratégias de monitoramento e tratamento contribuirá para um melhor prognóstico, reduzindo as complicações associadas a essa condição metabólica na gestação.



REFERÊNCIAS

- Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022 Sep 26;43(5):763-793. doi: 10.1210/edrv/bnac003. PMID: 35041752; PMCID: PMC9512153.
<https://academic.oup.com/edrv/article/43/5/763/6511028?login=false>
- Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 May 25;377:e067946. doi: 10.1136/bmj-2021-067946. PMID: 35613728; PMCID: PMC9131781.
<https://www.bmj.com/content/377/bmj-2021-067946>
- Szmulowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Sep;48(3):479-493. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.001. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31345518; PMCID: PMC7008467.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7008467/pdf/nihms-1553705.pdf>
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 26;19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342. PMID: 30373146; PMCID: PMC6274679.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6274679/pdf/ijms-19-03342.pdf>
- Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, Smedegaard SB, Ovesen PG, Fuglsang J. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2020 Oct 6;12(10):3050. doi: 10.3390/nu12103050. PMID: 33036170; PMCID: PMC7599681.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7599681/pdf/nutrients-12-03050.pdf>
- Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan;46(1):3-14. doi: 10.4093/dmj.2021.0335. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35135076; PMCID: PMC8831816.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8831816/pdf/dmj-2021-0335.pdf>
- Juan J, Yang H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 18;17(24):9517. doi: 10.3390/ijerph17249517. PMID: 33353136; PMCID: PMC7766930.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7766930/pdf/ijerph-17-09517.pdf>
- Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2015 Apr;36(4):399-406. doi: 10.15537/smj.2015.4.10307. PMID: 25828275; PMCID: PMC4404472.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4404472/pdf/SaudiMedJ-36-399.pdf>
- Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, Pineda-Cortel MRB. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 15;21(14):5003. doi: 10.3390/ijms21145003. PMID: 32679915; PMCID: PMC7404253.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7404253/pdf/ijms-21-05003.pdf>
- Champion ML, Battarbee AN, Biggio JR, Casey BM, Harper LM. Postpartum glucose intolerance following early gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 May;4(3):100609. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100609. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35272093; PMCID: PMC9195159.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9195159/pdf/nihms-1805386.pdf>