

Avaliação das Anomalias do Metabolismo da Glicose Após a Gravidez Complicada por Diabetes Gestacional

Catarina Matos, Maria Pereira
Serviço de Endocrinologia, Hospital de S. Marcos, Braga

Introdução: A Diabetes Gestacional (DG) está associada a um risco aumentado de Diabetes Mellitus (DM) materna. Este trabalho teve como objectivo avaliar a prevalência de anomalias do metabolismo da glicose após o parto e a sua relação com os antecedentes da mulher, dados da gravidez e características do recém-nascido (RN).

Métodos: Análise retrospectiva de mulheres com DG entre os anos 2000 e 2007 e idades compreendidas entre os 16 e 45 anos; 47,2% tinham história familiar de DM e 9,1% antecedentes de DG. Avaliação da relação entre os antecedentes da mulher, evolução da gravidez e características do RN, e os resultados da reclassificação pós-parto. A análise estatística foi efectuada com métodos descritivos e testes de correlação de Spearman, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Qui-quadrado e Fisher. Realizou-se análise multivariada através da regressão logística.

Resultados: 424 mulheres; 69,6% fizeram prova de reclassificação, com uma prevalência de anomalia da glicose do jejum de 6,1%, anomalia da tolerância à glicose de 12,5% e DM de 3,7%. A presença de alterações do metabolismo da glicose após o parto mostrou relação com a história familiar de diabetes, o IMC mais elevado antes da gravidez, o diagnóstico precoce de DG e a necessidade de insulinoterapia.

Discussão: Sendo que, apenas o IMC permitiu prever quais as mulheres que desenvolveram anomalias do metabolismo da glicose após o parto, parece particularmente importante intervir na obesidade e reclassificar, de forma universal, todas as mulheres com DG.

Palavras-chave: diabetes; gestacional; reclassificação; glicose; jejum; tolerância.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 22(6):169-75

INTRODUÇÃO

A Diabetes Gestacional (DG), de acordo com a *American Diabetes Association* (ADA) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), representa um nível de intolerância à glicose que se inicia ou é reconhecido pela primeira vez durante a gravidez. Apesar de na maioria dos casos resolver após o parto, a definição aplica-se quer a condição desapareça ou persista e não exclui a possibilidade da existência prévia à gravidez. Está associada a complicações gestacionais e a um risco aumentado de diabetes materna ao longo da vida. Assim, um dos objectivos do diagnóstico desta condição é identificar mulheres com elevado risco de desenvolver Diabetes Mellitus (DM).

Estudos de *follow-up* a longo prazo recentemente revistos mostraram que a maioria das mulheres com DG progride para diabetes após a gravidez mas, apenas aproximadamente 10% o faz logo após o parto; os poucos trabalhos realizados com vigilância superior a 10 anos mostraram um risco a longo prazo de 70% (1,2).

O objectivo principal deste trabalho é analisar a progressão para DM e níveis menores de intolerância à glicose após o parto, em mulheres com DG. Como

objectivos secundários, pretendemos estudar a associação entre estas alterações e factores de risco conhecidos para elevação da glicose plasmática. Sabendo que nem todas as mulheres aderem à prova de reclassificação, procuramos perceber a relação entre a realização da mesma e dados demográficos, antecedentes pessoais, familiares e da gravidez.

MÉTODOS

Investigaram-se as mulheres grávidas com patologia endócrina seguidas no Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. Marcos em Braga entre os anos 2000 e 2007. A amostra foi seleccionada de acordo com a presença de um dos seguintes critérios: glicemia plasmática em jejum ≥ 126 mg/dl, dois ou mais valores alterados na Prova de Tolerância Oral a 100g de Glicose (PTGO100g) (segundo os critérios modificados de Carpenter e Couston) (3) ou glicemia plasmática ≥ 200 mg/dl durante uma prova de rastreio (O'Sullivan). Excluíram-se aquelas com partos no ano 2007 mas cujas provas de reclassificação foram realizadas durante o ano de 2008 ou em que não foi possível

confirmar os critérios de inclusão, apesar de seguidas na consulta por DG. Na tabela 1 estão descritas as principais características da população seleccionada.

Aproximidade da residência ao Hospital determinou-se através dos códigos postais. O ganho ponderal durante a gravidez agrupou-se em excessivo ou não excessivo

Tabela 1 - Características da população.

	Média ± Desvio Padrão	Intervalo
Idade Materna (anos) (n=424)	33,6 ± 5,1	16-45
IMC antes de engravidar (Kg/m ²) (n=393)	26,5 ± 5,1	17-49
Idade Gestacional do Diagnóstico (SG) (n=421)	29 ± 6	8-38
HbA1c no terceiro trimestre (%) (n=271)	5,2 ± 0,6	3,6-7,5
Peso do recém-nascido (g) (n=408)	3193 ± 539	1045-4930
		%
Residência em Braga (n=416)		55,9
Familiares do 1º grau com Diabetes Mellitus (n=420)		47,2
História pessoal de Diabetes Gestacional (n=417)		9,1
Insulinoterapia durante a gravidez (n=420)		34,3
Ganho ponderal excessivo na gravidez (n=354)		19,8
Recém-nascido macrossómico (n=408)		4,4
Morbilidade do Recém-Nascido (n=358)		27,9

IMC - índice de massa corporal; SG - semanas de gestação; HbA1c - hemoglobina glicosilada.

Para a análise dos anos 2000 a 2002 consultaram-se as folhas de registo do Serviço de Endocrinologia e, a partir de 2003, a Folha de Registo Nacional de Diabetes Gestacional (4). Já que nos anos 2003 e 2004 os resultados da prova reclassificação não constavam deste registo, os dados completaram-se através da consulta do processo clínico.

Recolheram-se as seguintes informações: código postal; parentes do primeiro grau com DM; história pessoal de excesso de peso, obesidade ou DG; idade gestacional do diagnóstico de diabetes; número de resultados alterados na PTGO 100g; necessidade e dose total de insulina no termo da gestação; ganho ponderal no final da gravidez; HbA1c no terceiro trimestre; morbilidade do RN; e resultados da prova de reclassificação após o parto.

(de acordo com os critérios do Relatório de Consenso da Diabetes e Gravidez da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) (5)) e a morbilidade fetal em ausente presente (macrossomia, hipoglicemia, hiperbilirubinemia com necessidade de fototerapia, síndrome de dificuldade respiratória, policitemia, hipocalcemia, hipomagnesiemia, infecção neonatal, malformações fetais, internamento em Unidade de Cuidados Intensivos, fractura da clavícula e paralisia de ERB). Considerou-se macrossómico o RN com peso ao nascer igual ou superior a 4000 g. A prova de reclassificação consistiu numa PTGO75g realizada seis semanas após o parto e os resultados agrupados de acordo com os critérios da ADA (3) em Normais, Anomalia da Glicose do Jejum (AGJ), Anomalia da Tolerância à Glicose (ATG) e DM. Os doseamentos da glicose plasmática e

da HbA1C realizaram-se no laboratório do Hospital e em laboratórios privados.

Análise estatística

Os dados foram tratados com recurso ao programa SPSS16.0. Os resultados foram expressos em frequências absolutas e relativas, percentagens, média \pm desvio-padrão e mediana. Para comparar variáveis, utilizaram-se o teste de correlação de Spearman, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Qui-quadrado e Fisher. Realizou-se análise multivariada, através da regressão logística, de modo a identificar possíveis preditores de anomalias do metabolismo da glicose na prova de reclassificação pós-parto.

RESULTADOS

Identificaram-se 424 mulheres com idades compreendidas entre os 16 e os 45 anos.

Das 424 mulheres, 69,6% realizaram prova de reclassificação pós-parto e apresentaram uma prevalência de AGJ de 6,1%, ATG de 12,5% e DM de 3,7%.

Existiram diferenças entre as diferentes classes de idades, no que diz respeito à glicemia em jejum e às 2 horas na prova de reclassificação. As classes de idade mais avançada tiveram níveis de glicose em jejum e às 2 horas significativamente mais elevados. A glicemia em jejum apresentou uma correlação positiva fraca com o IMC antes de engravidar ($p < 0,01$) e a dose total de insulina no termo da gestação ($p < 0,01$), e uma correlação negativa fraca com a idade gestacional no momento do diagnóstico da DG ($p < 0,01$). A glicemia às 2 horas apresentou uma correlação positiva fraca com o IMC antes de engravidar ($p < 0,05$) e o número de resultados alterados na PTGO100g ($p < 0,05$), e uma correlação negativa fraca com a idade gestacional no momento do diagnóstico da DG ($p < 0,01$) (Tabela 2).

Comparando o grupo de doentes que apresentou algum grau de intolerância à glicose após o parto (AGJ, IG ou DM) com as que tiveram resultados normais, existiram

Tabela 2 - Relação entre a glicemia plasmática em jejum e às duas horas de uma PTGO 75g e antecedentes maternos, características da gravidez e do recém-nascido.

		Glicemia em jejum	Glicemia às 2 horas
IMC antes de engravidar		0,263† ($<0,001$)	0,130† (0,031)
	p		
Nº de resultados alterados na PTGO100g		0,111 (0,080)	0,155† (0,015)
	p		
Idade gestacional do diagnóstico		-0,189† (0,001)	0,168† (0,004)
	p		
HbA1c no terceiro trimestre		0,125 (0,071)	0,035 (0,618)
	p		
Dose total final de insulina		0,274† (0,004)	0,071 (0,469)
	p		
Peso do recém-nascido		0,027 (0,649)	-0,015 (0,806)
	p		
Idade materna (anos)		média	média
≤ 25		113,36	131,39
]25, 30]		154,43	129,55
]30, 35]		134,86	143,66
]35, 40]		155,15	147,89
]40, 45]		179,86	202,70
	p	(0,043)‡	(0,004)‡

† A relação entre as variáveis está indicada pelo coeficiente de correlação de Spearman; 1: correlação positiva forte; -1: correlação negativa forte; 0: ausência de correlação.

‡ Teste Kruskal-Wallis.

IMC - índice de massa corporal; PTGO - prova de tolerância oral à glicose; HbA1c - hemoglobina glicosilada.

Tabela 3 - Análise da relação entre o resultado da prova de reclassificação após o parto e factores que possam ter influência nos níveis de glicemia plasmática.

Resultado da Reclassificação	p	N	aN
Idade materna (anos) (média)	0,053†	145,36	168,73
IMC antes de engravidar (Kg/m ²) (média)	0,001†	131,60	170,53
Nº de resultados alterados na PTGO100g (média)	0,264†	125,75	136,57
Idade Gestacional do diagnóstico (SG) (média)	0,007†	157,60	125,33
HbA1c no terceiro trimestre (%) (média)	0,420†	104,07	111,91
Dose total final de insulina (média)	0,176†	51,74	60,50
Familiares do 1º grau com Diabetes Mellitus			
Não	0,014‡	131	26
Sim		101	40
História pessoal de Diabetes Gestacional	0,412§		
Insulinoterapia durante a gravidez			
Não	0,003‡	159	31
Sim		75	34
Morbilidade do recém-nascido	0,215‡		

† Teste Mann-Whitney; ‡ Teste Qui-quadrado; § Teste Fischer.

N - normal; aN - alteração do metabolismo da glicose (anomalia da glicose do jejum, anomalia da tolerância à glicose ou diabetes mellitus); IMC - índice de massa corporal; PTGO - prova de tolerância oral à glicose; SG - semanas de gestação; HbA1c - hemoglobina glicosilada.

diferenças significativas nos antecedentes familiares de DM ($p < 0,05$), no IMC antes de engravidar ($p < 0,01$), na idade gestacional no momento do diagnóstico de DG ($p < 0,01$) e na necessidade de insulina durante a gravidez ($p < 0,01$). Com efeito, 60,6% (40/66) das mulheres com anomalias do metabolismo da glicose tinham familiares do 1º grau com diabetes, enquanto que 43,5% (101/232) das que apresentaram resultados normais tinham familiares do 1º grau com DM. Aquelas com resultados anormais na prova de reclassificação tinham IMC mais elevado, foram diagnosticadas mais cedo no decorrer da gravidez e 53,3% (34/65) necessitaram de tratamento com insulina, ao contrário de apenas 32,1% (75/234) das que tiveram resultados normais (Tabela 3).

Na análise multivariada, apenas o IMC antes de engravidar foi predictor de alterações do metabolismo da glicose na prova de reclassificação (OR=1,226), sendo que, as mulheres com IMC mais elevado foram mais propensas a ter alguma alteração depois da gravidez (Tabela 4).

Ao analisar quais os factores que poderiam estar associados a uma maior adesão à prova de reclassificação, nenhuma das variáveis mostrou relação com a realização ou não da referida prova (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Não existiu ao longo dos anos a que se refere este estudo, um verdadeiro acordo sobre os critérios de diagnóstico de DG. Em Portugal seguem-se as recomendações do Relatório de Consenso da Diabetes e Gravidez da SPEDM (5). Neste trabalho foi também adoptado o critério da glicemia plasmática ≥ 200 mg/dl no teste de O'Sullivan já que, até ao ano 2003, este era um dos critérios de diagnóstico aceite pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia (6). Para a reclassificação utilizaram-se os critérios de diagnóstico recentemente revistos pela ADA (3) mas, discrepantes com os recomendados pelo consenso da OMS e IDF (7). A adopção dos critérios da ADA, invariavelmente conduziu a um maior número de

Tabela 4 - Regressão logística.

	p	Odds ratio
Idade materna	0,655	1,031
Residência em Braga	0,700	1,310
Familiares de 1º grau com Diabetes Mellitus	0,088	3,612
IMC antes de engravidar	0,019	1,226
História pessoal de Diabetes Gestacional	0,279	0,302
Nº de resultados alterados na PTGO100g	0,785	0,149
HbA1c no terceiro trimestre	0,156	0,326
Dose total final de insulina	0,215	0,964
Idade Gestacional do diagnóstico	0,300	0,940

Resultado da Reclassificação	Normal	Alteração do Metabolismo da Glicose	%
Normal	30	5	85,7
Alteração do Metabolismo da Glicose	9	10	52,6
Total			74,1

Há 5 indivíduos falsos positivos e 9 falsos negativos. A sensibilidade do modelo é de 85,7% e a especificidade é de 52,6%. A percentagem de casos correctamente classificados é de 74,1%.

IMC - índice de massa corporal; PTGO - prova de tolerância oral à glicose; HbA1c - hemoglobina glicosilada.

Tabela 5 - Relação entre a adesão à reclassificação e parâmetros demográficos, antecedentes de diabetes, necessidade de insulino terapia e patologia do recém-nascido.

	Reclassificação p
Residência em Braga	0,303†
Familiares de 1º grau com Diabetes Mellitus	0,992†
Diabetes Gestacional prévia	0,212†
Insulino terapia durante a gravidez	0,056†
Morbilidade do recém-nascido	0,692†

† Teste Qui-quadrado.

indivíduos identificados com AGJ. Visto que as análises sanguíneas se realizaram em diferentes laboratórios, os resultados estiveram sujeitos a variabilidade dependente do método de colheita da amostra e da técnica laboratorial utilizada.

A percentagem de mulheres que realizaram o teste de reclassificação após o parto esteve acima da descrita na maioria das investigações, onde varia entre 23% e 74% (1,2,8).

Apesar dos critérios de diagnóstico de DG e de AGJ serem muitos variáveis, no nosso trabalho, a prevalência de anomalias do metabolismo da glicose após o parto esteve de acordo com a maioria das séries da literatura (2,9-11).

Os estudos realizados, não são coerentes quanto aos factores que poderão estar associados a um maior risco de progressão para diabetes após DG. Mulheres com níveis de glicose mais elevados durante a gravidez parecem ter um risco maior (2). Alguns trabalhos mostraram maior risco para aquelas com glicemia mais elevada na PTGO realizada para o diagnóstico de DG, com necessidade de insulino-terapia, com glicemia em jejum no primeiro trimestre superior a 110mg/dl, ou com história familiar de diabetes e excesso de peso (12); noutros, apenas a história familiar e a glicemia na PTGO realizada para o diagnóstico de DG, se relacionaram com a ocorrência de DM (9); já noutros, a necessidade de insulino-terapia e a glicemia em jejum \geq 110 mg/dl no primeiro trimestre da gravidez foram os únicos factores associados a anomalias do metabolismo da glicose após o parto.

Neste trabalho, verificou-se uma associação entre os antecedentes familiares de diabetes, o IMC prévio à gravidez mais elevado, a idade gestacional mais precoce do diagnóstico de DG e a necessidade de insulino-terapia durante a gestação, e a existência de alterações do metabolismo da glicose após o parto. Tal não é de estranhar, já que a história familiar de DM e o excesso de peso são factores de risco conhecidos para DM, e o diagnóstico mais precoce de DG e a necessidade de insulino-terapia poderão corresponder a mulheres com doença mais grave logo, com menor tendência à normalização glicémica completa após o parto. Apesar desta associação, na análise multivariada, apenas o IMC antes de engravidar foi predictor de resultados alterados depois do parto.

Analisaram-se também as condições que poderiam ter influenciado a adesão à reavaliação pós-parto nomeadamente, proximidade da residência com o hospital, antecedentes pessoais ou familiares de risco para DM e morbidade durante a gravidez ou do RN; nenhuma mostrou relação com a taxa de reclassificação. Talvez a dificuldade em perceber os benefícios do diagnóstico das alterações do metabolismo da glicose e a mudança de prioridades quando a criança nasce, tenham constituído barreiras à adesão para algumas mulheres. Está descrita a associação positiva entre a adesão à reclassificação e o estado marital (casadas), o seguimento por endocrinologista durante a gravidez e o número consultas de endocrinologia ou obstetrícia após o parto (1,2). Apesar do estado marital não ter sido avaliado, todas as doentes

apresentavam as outras características logo, estas não constituíram variáveis.

O conhecimento actual de que existem intervenções que significativamente diminuem o risco de progressão para DM (3) obriga à identificação de populações de risco. A DG é por si só um factor de risco para DM futura. Esta análise veio mostrar que neste grupo de risco, apenas o excesso ponderal antes da gestação permitiu prever quais aquelas que iriam desenvolver anomalias do metabolismo da glicose. Assim, a obesidade parece constituir um importante ponto de intervenção de modo a prevenir a DG e conseqüentemente a DM nas mulheres em idade reprodutiva. No entanto, como mesmo mulheres normoponderais parecem progredir para anomalias do metabolismo da glicose após o parto, parece-nos obrigatória a reclassificação de todas as mulheres com DG.

Agradecimentos

A Olinda Marques e Filipe Mota por participarem na obtenção de dados e colaborarem no tratamento das doentes submetidas a estudo; a Aline Fernandes, Leonilde Coelho, Olímpia Fernandes e Domingos Ribeiro também por colaborarem no tratamento das doentes e a Altino Frias por supervisionar a equipa responsável pela elaboração deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- 1 - Kim C, Berger D, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes. A systematic review. *Diabetes Care* 2007;30: 1314-19.
- 2 - Russel M, Phipps MG, Olson CL, Welch HG, Carpenter MW. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2006;108:1456-62.
- 3 - American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2008. *Diabetes Care* 2008;31 (suppl 1).
- 4 - Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Folha de Registo de Diabetes Gestacional. Disponível em : URL: <http://www.spd.pt/images/grupos estudo/gestacional.pdf>
- 5 - Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Relatório de consenso da diabetes e gravidez. SPEDM 1999, 2ªed.
- 6 - Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Registo Nacional de Diabetes Gestacional 2003 – Tomar. Disponível em: URL: <http://www.spd.pt/images/grupos estudo/rmd diabetes.pdf>
- 7 - World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation. 2006 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- 8 - Smirnakis K, Chasan-Taber L, Wolf M, Markenson G, Ecker J, Thadhani R. Post partum diabetes screening in women with a history of gestacional diabetes. *Obstet Gynecol* 2005;106:1297-303.
- 9 - Weijers R, Bekedam D, Goldschmidt H, Smulders Y. The clinical usefulness of glucose tolerance testing in gestational diabetes to predict early postpartum diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:99-104.

- 10 - Hunt K, Conway D. Who returns for postpartum glucose screening following gestational diabetes mellitus? Am J Obstet Gynecol 2008;198:404.
- 11 - Buchanan T, Xiang A. Gestational Diabetes Mellitus. Journal of Clinical Investigation 2005;115:485-91.
- 12 - Carr D, Newton K, Utschneider K, et al. Modestly Elevated Glucose Levels During Pregnancy Are Associated With a Higher Risk of Future Diabetes Among Women Without Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2008;31:1037-39.

Correspondência:

Dr^a. Catarina Matos
Serviço de Endocrinologia
Hospital de S. Marcos
Apartado 2242
4701-965 Braga

e-mail: matoscatarina@portugalmail.pt