

CENTRO UNIVERSITÁRIO DR. LEÃO SAMPAIO

DAVID DENIS BENTO SERAFIM

**DIABETES GESTACIONAL COM ÊNFASE NOS PROCESSOS BIOQUÍMICOS:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Juazeiro do Norte – CE

2021

DAVID DENIS BENTO SERAFIM

**DIABETES GESTACIONAL COM ÊNFASE NOS PROCESSOS BIOQUÍMICOS:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Artigo científico apresentado à coordenação do curso de Pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular, como pré-requisito para obtenção do grau de Especialista em Bioquímica e Biologia Molecular.

Juazeiro do Norte – CE

2021

DIABETES GESTACIONAL COM ÊNFASE NOS PROCESSOS BIOQUÍMICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

David Denis Bento Serafim¹, Amanda Karine de Sousa²

RESUMO

O diabetes *mellitus* gestacional se trata de uma condição diabetogênica característica da gestação, proporcionado por hormônios hiperglicemiantes e enzimas placentárias que degradam a insulina e podem promover a disfunção das células β pancreáticas. Os fatores de risco são idade materna avançada, sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual, crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, síndrome de ovários policísticos, dentre outros. O rastreamento é indicado para todas as mulheres e é feito a partir da 20ª semana de gestação, com um Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) com pontos de corte de 92, 180 e 153 mg/dl, respectivamente, para as glicemias plasmáticas de jejum, 1 e 2 horas. O diagnóstico é considerado positivo quando um ou mais valores é maior aos limites citados. Os biomarcadores plasmáticos são específicos e diferenciais em gestantes que desenvolvem a DMG, sendo assim, podem ser usados como modelo preditivo para identificar a patologia e prevenir sua progressão. Dentre os biomarcadores estão os marcadores glicêmicos, de resistência à insulina, inflamatórios, derivados de adipócitos e placentários. O manejo do diabetes gestacional pode ser feito com dieta, exercício físico ou tratamento farmacológico, de preferência com insulina.

Palavras-chave: diabetes *mellitus* gestacional, insulina, biomarcadores.

GESTATIONAL DIABETES WITH EMPHASIS ON BIOCHEMICAL PROCESSES: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus is a diabetogenic condition characteristic of pregnancy, provided by hyperglycemic hormones and placental enzymes that degrade insulin and can promote pancreatic β cell dysfunction. Risk factors are advanced maternal age, overweight, obesity or excessive weight gain in current pregnancy, excessive fetal growth, polyhydramnios, hypertension or pre-eclampsia in current pregnancy, polycystic ovary syndrome, among others. The screening is indicated for all women and is done from the 20th week of gestation, with an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) with cutoff points of 92, 180 and 153 mg/dl, respectively, for plasma glucose levels fasting time, 1 and 2 hours. The diagnosis is considered positive when one or more values is greater than the limits mentioned. Plasma biomarkers are specific and differential in pregnant women who develop GDM, so they can be used as a predictive model to identify the pathology and prevent its progression. Among the biomarkers are glycemic, insulin resistance, inflammatory, adipocyte and placental derivatives. The management of gestational diabetes can be done with diet, exercise or pharmacological treatment, preferably with insulin.

Keywords: gestational diabetes mellitus, insulin, biomarkers.

1. Discente do Curso de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular, ddenisbr@hotmail.com, Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

2. Mestra, Professora-orientadora do Curso de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular, amandakarine@leaosampaio.edu.br, Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

1 INTRODUÇÃO

O manual técnico da gestação de alto risco do Ministério da Saúde (2010) definiu o diabetes gestacional como “a intolerância aos carboidratos, de graus variados de intensidade, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto”. A Sociedade Brasileira de Diabetes (2019) aponta que o diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é o problema metabólico mais comum da gestação, acometendo 3 a 25% das gestantes a depender do grupo étnico, da população e critério diagnóstico utilizado.

Esta condição clínica também ocorre devido a uma condição diabetogênica característica da gestação, proporcionado por hormônios produzidos pela placenta, o que pode trazer riscos para a mãe e para o feto. O período gestacional é caracterizado por muitas adaptações fisiológicas e alterações endócrinas para promover um ambiente ideal para o feto em desenvolvimento, e por conta disso, essas alterações se associam com as manifestações fisiopatológicas do DMG (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; MELO, 2013; SANTOS, 2013).

O rastreio do desse distúrbio metabólico é indicado para todas as gestantes, ainda que não apresentem fatores de riscos, feito a partir da vigésima semana da gravidez através do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG). Contudo, a glicemia de jejum deve ser solicitada na primeira consulta pré-natal visando detectar a hiperglicemia e tomar medidas protetivas para não desencadear o DMG. O TOTG é feito com 75 g de glicose diluída em 250-300 ml de água, com pontos de corte de 92, 180 e 153 mg/dl, respectivamente, para as glicemias plasmáticas de jejum, 1 e 2 horas. É considerado diabetes gestacional se apenas um valor for igual ou superior aos limites pré-definidos (NUNES, 2018; LAPA, 2019).

Os processos bioquímicos que ocorrem na gestação são inúmeros, sendo de extrema importância seu estudo e entendimento para prevenção do DMG. Em vista disso, biomarcadores ou marcadores biológicos podem ser usados como modelo preditivo para identificar a patologia e prevenir sua progressão. Os biomarcadores são diversos, dentre eles podem ser utilizados os marcadores glicêmicos, de resistência à insulina, inflamatórios, derivados de adipócitos e placentários (LAPA, 2019). O presente trabalho tem como função revisar os aspectos do diabetes *mellitus* gestacional, sobretudo os processos bioquímicos, e discutir a importância do diagnóstico precoce.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo descritiva, feita a partir de buscas em bases de dados, como *Scielo* e *Pubmed*, utilizando os seguintes descritores: diabetes, gestacional, classificação, aspectos bioquímicos, insulino-terapia e insulina, utilizando os operadores booleanos “*and*” e “*or*”. Foram encontrados trinta e três trabalhos acerca do assunto, no qual onze foram excluídos, pois apenas considerou-se artigos com enfoque na área de Bioquímica.

Foram utilizadas vinte e duas bibliografias, destas quatorze são artigos, uma monografia, um trabalho de conclusão de curso, dois manuais da área da saúde e três dissertações de mestrado e um livro de bioquímica.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DIABETES *MELLITUS*: CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO

O Diabetes *Mellitus* (DM) representa uma síndrome crônico-degenerativa de etiologia múltipla, proveniente de desarranjos endócrino-metabólicas associadas à deficiência parcial ou total da secreção de insulina, como também pode estar atrelada ao fato da insulina não exercer seu papel adequadamente. Se caracteriza pela hiperglicemia persistente, associada a complicações crônicas micro e macrovasculares com disfunção do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. De acordo com um estudo de 2017 da Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF), o DM é um crescente problema de saúde mundial que acomete 424,9 milhões de pessoas com 20 a 79 anos de idade (SANTOS, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Este distúrbio pode ainda ser resultado de anormalidades no pâncreas, ocasionadas por processo inflamatório, infeccioso, ou resultante da destruição das células β em consequência de agressão autoimune (OLIVEIRA *et. al.*, 2014). A classificação etiológica do DM foi preconizada pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019), compreendendo quatro categorias clínicas dispostas no Quadro 1.

Quadro 1: Classificação etiológica do Diabetes Mellitus

	Tipos de diabetes
1	DM tipo 1: - Tipo 1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais; - Tipo 1B: deficiência de insulina de natureza idiopática.
2	DM tipo 2: perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina
3	DM gestacional: hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio
4	Outros tipos de DM:
	- Monogênicos (MODY); - Secundário a doenças do pâncreas exócrino; - Diabetes neonatal; - Secundário a infecções; - Secundário a endocrinopatias; - Secundário a medicamentos

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune e poligênica, decorrente da destruição das células β pancreáticas mediados por células como linfócitos T e macrófagos (FERREIRA *et. al.*, 2011). Corresponde a 5 a 10% de todos os casos de DM, afetando igualmente homens e mulheres, porém, é mais frequentemente diagnosticada em crianças e adolescentes. Nesse tipo de diabetes também, os indivíduos que são geneticamente suscetíveis e que são expostos a ambientes que desencadeiam danos as células beta, mediadas pelas células T e produção de anticorpos (RATNER & KAUFMAN, 2003).

O DM1 tipo A é uma doença autoimune em que as células β do pâncreas são destruídas, causando incapacidade de manter as concentrações insulina adequada em resposta à ingestão de nutrientes e ocorre quando há o aumento na produção de interferon α nas células β que aumenta a regulação o complexo principal de histocompatibilidade classe I, expondo as células β a ataques de células CTD8 autorreativas com especificidade por anígenos do pâncreas. Esse processo também ocorre via ação de linfócitos B e T, que iniciam outra ação de ataque das celulas CTD8 as células β do pâncreas (FERREIRA-HERMOSILLO & MOLINA-AYALA, 2015). O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença poligênica com forte herança familiar, correspondendo a 90 a 95% de todos os casos de DM, podendo ser desencadeada por conta da obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus gestacional (DMG) e presença de componentes da síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial e dislipidemia. Nesse tipo ocorre o desenvolvimento da hiperglicemia aliada à hiperglucagonemia, ocorrendo a resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, seguido do aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento de lipólise e consequente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática. Por conta desses fatores, a insulino terapia é essencial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; FERREIRA *et al.*, 2011).

A forma de diabetes *mellitus* do tipo MODY ocorre por mutações no gene receptor da insulina, ou seja, é um tipo de diabetes exclusivamente genética com pouca interferência de fatores ambientais. A mutação ocorre em um só gene transmitido de forma autossômica-dominante, o suficiente para provocar a hiperglicemia do indivíduo. A doença acontece em condições normais ou baixas de insulina. Outra forma existente de diabetes é a poligênica, onde a hiperglicemia é secundária a defeitos de vários genes. Os poligenes individualmente não representam alto risco de desenvolvimento da doença, porém, quando transmitidos simultaneamente ao mesmo indivíduo poderão ser expressos quando aliado à desfavoráveis condições ambientais, como sedentarismo, dieta desbalanceada e outros. Esses genes atuam em

fenótipos intermediários do diabetes que influenciam na homeostase glicídica, sensibilidade e/ou secreção à insulina (SANTOS, 2013).

O Ministério da Saúde (2010), através do manual técnico da gestação de alto risco, definiu o diabetes gestacional como “a intolerância aos carboidratos, de graus variados de intensidade, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto”. O diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é o problema metabólico mais comum da gestação, acometendo 3 a 25% das gestantes a depender do grupo étnico, da população e critério diagnóstico utilizado. A ocorrência do DMG tem aumentado progressivamente em paralelo com o aumento da idade materna, a incidência de DM2 e obesidade. Alguns fatores favorecem o diagnóstico da DMG, os quais podem ser vistos no Quadro 2. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; MELO, 2013).

Quadro 2: Fatores de risco para DMG

Idade materna avançada
Sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual
Deposição central excessiva de gordura corporal
História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau
Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual
Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG
Síndrome de ovários policísticos
Baixa estatura (menos de 1,5 m)
Hemoglobina glicada $\geq 5,9\%$ no primeiro trimestre

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

3.2 A PRODUÇÃO DE INSULINA

A glicose é o principal estimulante da produção de insulina pelas células β do pâncreas. Apesar dessas células não possuírem receptores de membrana específicos para a glicose, há sensores de glicose como o GLUT-2 que transportam essas moléculas através da difusão facilitada e, como são insulino-independentes, garantem um grande fluxo de glicose para as células. No fim

do processo da via glicolítica, a glicose é usada para a produção de ATP através da oxidação do piruvato no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) que é a principal via de sinalização acoplada a canais de potássio sensíveis ao ATP, gerando o fechamento de canais de K, despolarizando a membrana plasmática e provocando a abertura dos canais de Ca^{2+} e ativação da exocitose de insulina na corrente sanguínea (PAIVA, 2014).

O processo oposto ao acima citado se chama glicogênese, que consiste na captura da glicose através da insulina produzida pelo pâncreas, onde são armazenadas nas células hepáticas e musculares na forma de glicogênio, um polissacarídeo formado pelo monômero glicose. Este hormônio também inibe o processo de conversão de moléculas que não são carboidratos, como aminoácidos, peptídeos e derivados da glicólise como glicerol e lactato em glicose. Oposto a isso temos a ação do hormônio glucagon, também produzida pelas células β do pâncreas que, quando há baixa quantidade de glicose no sangue, age na produção e distribuição de glicose, dessa forma equilibrando a quantidade desse carboidrato (NELSON & COX, 2011).

O organismo humano secreta alguns hormônios contrarreguladores, conhecidos como contra insulínicos. Um deles é a epinefrina, secretada pela glândula adrenal em situações de estresse com efeito de proporcionar a glicogenólise do fígado, lançando grandes doses de glicose na corrente circulatória e inibindo a secreção de insulina no pâncreas. O hormônio do crescimento (GH) mobiliza ácidos graxos do tecido adiposo para produzir energia e com isso inibe a produção de insulina, acarretando em alta taxa de glicose no sangue, o que irá estimular a produção de insulina e este, por sua vez, inibe então a ação do hormônio de crescimento. Portanto, a hipersecreção do GH pode levar à intolerância à glicose e ao desenvolvimento de diabetes *mellitus*. O cortisol é secretado em situações de estresse, estimulando a gliconeogênese pelo fígado por ser um glicocorticoide, o que acarreta em um aumento de 6 a 10 vezes a produção hepática da glicose (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

A placenta produz uma estrutura análoga ao hormônio de crescimento (GH), o chamado lactogênio placentário humano (HPL), e também o cortisol, estrógeno, progesterona e a prolactina, que irão inibir e diminuir a sensibilidade à insulina. Deve-se ter muita atenção com as gestantes e fazer o rastreio correto da diabetes gestacional, pois a partir do segundo trimestre a produção de HPL pode chegar até mil vezes as concentrações normais de GH (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

3.3 DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL

O manual técnico da gestação de alto risco do Ministério da Saúde (2010) classifica duas formas de diabetes *mellitus* associadas à gravidez: o diabetes *mellitus* gestacional (diagnosticado durante a gravidez) e o diabetes pré-gestacional (diabetes prévio à gravidez: tipo 1, tipo 2 ou outros). O diabetes pré-gestacional representa 10% das gestantes e requer manejo adequado antes mesmo da mulher engravidar visando compensação metabólica, avaliação de complicações crônicas da doença e orientação especializada para prevenção de malformações fetais, incluindo uso do ácido fólico. É de extrema importância o controle glicêmico anterior à concepção, pois à medida que o mesmo esteja elevado, maior será o risco de abortamento e malformações do conceito.

O diabetes *mellitus* gestacional geralmente ocorre por conta da condição diabetogênica característica da gestação, pois a placenta produz hormônios hiperglicemiantes e enzimas placentárias que degradam a insulina, tendo um posterior aumento compensatório na produção de insulina e na resistência à mesma, podendo promover a disfunção das células β (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). No Brasil, a taxa de mulheres com DMG com mais de 20 anos é de 7,6%, onde 94% desses casos apresentam somente tolerância diminuída à glicose e 6% apresentam hiperglicemia fora da gravidez (MANUAL TÉCNICO DA GESTAÇÃO DE ALTO RISCO, 2010).

O DMG consiste também na tolerância a carboidratos de gravidade variável, trazendo riscos para a mãe e para o feto, e ainda o neonato. Para o diagnóstico e acompanhamento, houve a importante publicação do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO), que correlacionou os níveis elevados de glicose plasmática e a ocorrência de desfechos maternos e fetais adversos. O estudo incluiu 25 mil mulheres de diferentes países que foram submetidas ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) no último trimestre da gestação, comprovando aumento do risco de complicações materno-fetais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; LAPA, 2019).

De acordo com o HAPO, há forte probabilidade de risco aumentado de parto prematuro e cesariana em grávida com DMG, enquanto que os partos vaginais apresentam as complicações mais frequentes de distócia de ombros ou lesão do nervo braquial, a fratura da clavícula e lacerações do canal de parto. Além disso, há maior incidência de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia em grávidas e maior morbidade neonatal associada (LAPA, 2019).

3.4 FISIOPATOLOGIA DO DIABETES GESTACIONAL

Na gestação ocorre múltiplas alterações metabólicas, onde há uma reestruturação nos processos bioquímicos materno já que muitos compostos são utilizados para garantir um bom desenvolvimento fetal (HADDEN & MCLAUGHLIN, 2009). No início há a predominância do anabolismo, ocorrendo o aumento do tecido adiposo materno, já no fim da gestação predomina o catabolismo, a insulina, lipólise, hiperinsulinemia, hiperglicemia, aumento das concentrações de ácidos gordos no período pos-prandial e um declínio nas reservas de tecido adiposo materno (OZGU-ERDINC *et al.*, 2017). A placenta representa o elo entre a mãe e o feto, separando o ambiente fetal do materno e fornecendo oxigênio, nutrientes e o principal combustível metabólico para o feto, o transporte de glicose através da difusão facilitada. Além disso, a placenta também produz outros hormônios, como hormônio lactogênico placentário humano (hPL), progesterona, estrogênios e hormônio de crescimento placentário humano (hPGH), que interferem na produção de insulina e modificam o uso da glicose que afetam a mãe e o feto de maneira independente. Foi verificada forte associação entre a diabetes gestacional e a macrosomia fetal devido ao hiperinsulinismo no feto, acarretando igualmente a visceromegalia do fígado e coração (SANTOS, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Mulheres em gestação normalmente já têm uma resistência à insulina e isso é potencializado naquelas que possuem diabetes gestacional. Essa resistência é determinada principalmente pelo hormônio lactogênio placentário, mas também outros hormônios como cortisol, prolactina, estrogênio e progesterona contribuem, sendo esses dois últimos com um aumento considerável durante a gravidez. Enquanto o estrogênio atua de modo antagônico à insulina, a progesterona reduz a ação metabólica da glicose (SILVA *et al.*, 2018).

O metabolismo energético acontece através de duas fases maternas: a primeira fase é chamada anabólica e ocorre no início da gestação até a 24ª semana, e a segunda fase é conhecida como catabólica, que ocorre a partir da 24ª semana até o fim da gestação. Nesta fase há aumento da gliconeogênese provocada pela ação de hormônios hiperglicemiantes na placenta, provocando a queda da sensibilidade periférica no organismo materno à ação da insulina. Isto ocorre devido à grande demanda metabólica para suprir o crescimento fetal. Na fase anabólica, verifica-se a hiperplasia das células β pancreáticas com aumento na secreção e sensibilidade à insulina, provocadas pelos crescentes níveis de estrogênio e progesterona. Também ocorre a

hipoglicemia, que culmina no aumento da reserva de glicogênio e de gordura, promovendo então a inibição da gliconeogênese (MELO, 2013; SANTOS, 2013).

3.5 DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Recomenda-se o rastreio do diabetes gestacional para todas as gestantes, independente da presença ou ausência de fatores de risco, feito a partir da glicemia de jejum, escolhido como primeiro teste do rastreio por ser simples e de baixo custo. O rastreamento de fato ocorre a partir da vigésima semana da gravidez, porém é recomendado a glicemia de jejum na primeira consulta do pré-natal visando detectar a hiperglicemia, e em casos positivos o encaminhamento para um especialista. Caso seja negativo, a glicemia de jejum deve ser repetida após a 20ª semana de gestação (NUNES, 2018). Vale ressaltar que o rastreio pode ser solicitado a qualquer momento quando detectado ganho excessivo de peso e suspeita clínica ou ultrassonográfica de crescimento fetal excessivo ou polihidrânio (MANUAL TÉCNICO DA GESTAÇÃO DE ALTO RISCO, 2010).

O critério laboratorial para diagnóstico da DMG foi estabelecido em 1964 por John B. O'Sullivan e Claire Mahan, com o intuito de prever o surgimento do diabetes tipo 2 eles recomendaram o Teste Oral de Tolerância à Glicose com sobrecarga de 100g (TOTG 100g) de glicose. Esse teste foi feito em 700 gestantes com duração de três horas e foram propostos quatro valores, dos quais se detecta DMG quando a gestante apresenta dois valores de glicemia acima de dois dos valores referenciais. Os valores propostos foram jejum de 90 mg/dL; 1ª hora de 165 mg/dL; 2ª hora de 143 mg/dL; 3ª hora de 127mg/dL (NUNES, 2018).

Posteriormente, os valores propostos por O'Sullivan e Mahan foram aprovados pelo *National Diabetes Data Group* (NDDG), endossado anos após pelo *First International Workshop/Conference on Gestational Diabetes Mellitus* (GDM) e a *American Diabetes Association* (ADA). Após muitos métodos serem apresentados para o diagnóstico de DMG, houve um consenso em 2010 onde a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) adotaram o protocolo da ADA, que prevê o teste TOTG com sobrecarga de 75g com avaliação de 3 amostras (jejum, 1 e 2 horas) com valores diagnósticos de 95, 180 e 155 mg/dl, respectivamente (NUNES, 2018).

Em 2011, o *International Association of the Diabetes and Pregnancy Groups* (IADPSG) divulgou um protocolo com novos pontos de corte e recomendando a investigação do diabetes pré-existente, e não diagnosticado (*overt diabetes*), no início do pré-natal. Portanto, é

diagnosticado o *overt diabetes* através da glicemia de jejum na primeira consulta pré-natal se: a glicemia de jejum for $\geq 126\text{mg/dL}$, o TOTG 75g com glicemia de 2h $\geq 200\text{ mg/dl}$ ou a glicemia ocasional for $\geq 200\text{mg/dl}$. Se descartado o diabetes pré-existente, todas as gestantes deverão ser reavaliadas entre 24 e 28 semanas através do TOTG com uma solução de 75 g de glicose diluída em 250-300 ml de água, com pontos de corte de 92, 180 e 153 mg/dl, respectivamente, para as glicemias plasmáticas de jejum, 1 e 2 horas. O DMG será confirmado se apenas um valor for igual ou superior aos limites pré-definidos (NUNES, 2018; LAPA, 2019).

3.6 BIOMARCADORES PARA PREDIÇÃO DE DIABETES GESTACIONAL

O biomarcador, conhecido também como marcador biológico, é uma observação biológica que prevê um resultado clínico que normalmente é difícil de observar. Seu uso é mais barato e fácil do que medir diretamente um resultado clínico. Seu mecanismo age através da quantificação e medida de um parâmetro biológico e eles podem ser usados no rastreamento de doenças, diagnóstico, caracterização e monitoramento; como indicadores de prognóstico; para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas individualizadas; para prever e tratar reações adversas a medicamentos (ARONSON & FERNER, 2017).

Existem diversos tipos de marcadores biológicos, sendo um deles o marcador glicêmico, avaliado através da glicemia plasmática em jejum, explanada no tópico 4.5 do presente trabalho. Há também a Hemoglobina glicada A1c (HbA1c), determinando a glicemia média entre os últimos dois e três meses e por justamente neste 1º trimestre de gravidez onde há poucas alterações fisiológicas, esse método se mostra vantajoso (OSMUNDSON *et al.*, 2016). Os níveis de HbA1c não podem ser maiores do que 6%, sendo o nível ótimo considerado ótimo quando os valores de glicemia pré-prandial são mantidos entre 65 e 95 mg/dL (até 99 mg/dL em mulheres com risco de hipoglicemia), com um pico 1 h pós-prandial até 140 mg/dL (SUMITA *et al.*, 2018).

Da classe de marcadores de resistência à insulina, tem-se a insulina plasmática de jejum, de forma que um valor maior que $7,45\mu\text{U/mL}$ detectado no primeiro trimestre de gestação demonstra valor preditivo de DMG. Sendo assim, a hiperinsulinemia detectada previamente mostra que este biomarcador pode prever o risco de DMG numa fase mais tardia. Outro tipo é a Globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG), produzida no fígado sob controle hormonal e nutricional, sendo que as hormonas tiroideias e os estrogênios estimulam a sua secreção. Entretanto, a lipogênese induzida por monossacarídeos, como a glicose e a frutose,

diminui a expressão deste biomarcador. Sendo assim, taxas reduzidas de SHBG no período inicial da gestação foram associadas a probabilidades de desenvolver DMG (LAPA, 2019).

Os marcadores inflamatórios são outra forma de predizer o diabetes *mellitus* gestacional sendo relacionada a maiores riscos de desenvolver esse distúrbio. Um exemplo desse marcador é a Proteína C Reativa (PCR), produzida pelo fígado sob estimulação de citocinas, onde estudos mostraram que a PCR se encontrava aumentada em 45% a 67% dos casos de DMG. Outro marcador é o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que é produzido também pela placenta, o que representa maior resistência à insulina no decurso da gravidez. Valores elevados de TNF- α foram verificados em gestantes com diagnóstico de DMG. Por último existe a Interleucina-6 (IL-6), uma citocina pleiotrópica que é secretada por células T e macrófagos, associada ao desenvolvimento de resistência à insulina, regulando metabolismo e homeostasia da glicose durante a gravidez e altas concentrações de IL-6 entre as 11 e as 14 semanas de gestação em grávidas com DMG, podendo ser considerado um preditor numa fase precoce da gestação (LAPA, 2019).

Dos marcadores derivados de adipócitos tem-se a visfatina, presente nas membranas fetais e na placenta. Seus valores vão aumentando ao longo da gravidez para compensar o aumento gradual da resistência a insulina e este aumento está associado a um agravamento da intolerância à glicose no 3º trimestre de gravidez, sendo este biomarcador útil para a descoberta da patologia. Isto pode ser explicado pela sua função nos tecidos estarem comprometidos, desregulação de sua biossíntese e/ou aumento dos seus níveis devido a hiperglicemia, levando a uma possível DMG (SARABANDO, 2015).

A leptina é mais um marcador derivada de adipócitos, sendo uma proteína produzida pela placenta que controla os mecanismos de secreção de insulina, degradação de glicose e síntese de glicogênio. Sua detecção está associada a DMG devido ao aumento da expressão na placenta assim como da produção de citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6), podendo representar um estado pró-inflamatório e de resistência a insulina (ATÈGBO *et al.*, 2006). Foi averiguada uma relação linear entre a concentração deste biomarcador e o risco de DMG, sendo que por cada aumento de 10 ng/mL nos níveis plasmáticos de leptina, o risco de DMG cresce cerca de 20%, independentemente da adiposidade materna pré-gestacional. (QIU *et al.*, 2004).

Por último existem os marcadores placentários, tendo a folistatina expressada pela placenta com importante papel no metabolismo materno e fetal, especialmente nos processos de crescimento fetal e de adiposidade neonatal. Grávidas com DMG apresentam concentrações reduzidas plasmáticas e placentárias de folistatina e gestantes com baixos níveis deste

biomarcador no primeiro trimestre pode ter o desenvolvimento de intolerância à glicose e DMG numa fase mais tardia da gravidez. O fator de crescimento placentário (PIGF) é outro biomarcador dessa classe, estando envolvido em mecanismos de angiogênese e regulação do desenvolvimento vascular placentário. Estudos mostram que níveis séricos maternos de PIGF aumentados no primeiro trimestre estão associados ao desenvolvimento de DMG, podendo então considerar que o PIGF é um preditor dessa patologia (ONG *et al.*, 2004).

3.7 MANEJO DO DIABETES GESTACIONAL

Os cuidados após diagnóstico positivo do diabetes gestacional envolvem primeiramente uma abordagem terapêutica, onde a otimização do controle glicêmico inicia-se com dieta, seguindo um plano alimentar específico, e exercício físico. Caso não sejam atingidos bons resultados no período de uma a duas semanas após o início da mudança no estilo de vida, é indicado o tratamento farmacológico, de preferência com insulina (NUNES, 2018).

A monitorização glicêmica feita por meio da dosagem de glicemia capilar é de suma importância para pacientes com DMG, para evitar o ganho de peso excessivo. Essa monitorização é feita pelo menos quatro vezes ao dia, sendo uma em jejum e duas horas após as refeições em pacientes com controle da dieta, e em gestantes a base de insulinoterapia sete vezes ao dia (NUNES, 2018; MELO, 2013). No tratamento com dieta deve ser avaliado o índice de massa corporal pré-gravídico, fracionando em cinco a seis refeições diárias e incluindo 40–50% de carboidratos complexos ricos em fibras, 20% de proteínas e 30–40% de gorduras não saturadas (MANUAL TÉCNICO DA GESTAÇÃO DE ALTO RISCO, 2010).

A atividade física leve a moderada deve fazer parte da rotina de gestantes com diabetes gestacional pois 60% dessas mulheres podem se manter euglicêmicas, sem maiores riscos para a gravidez, somente com dieta e atividade física. Pacientes que realizavam exercícios previamente à gestação podem permanecer ativas e recomenda-se 15 a 30 minutos de atividade diária nos casos de diabetes gestacional, desde que não haja contraindicações à prática, mostrados no Quadro 3. O exercício físico na gestação é benéfico devido a redução da glicemia, redução do ganho de peso excessivo e diminuição da incidência de macrosomia fetal (MANUAL TÉCNICO DA GESTAÇÃO DE ALTO RISCO, 2010; NUNES, 2018).

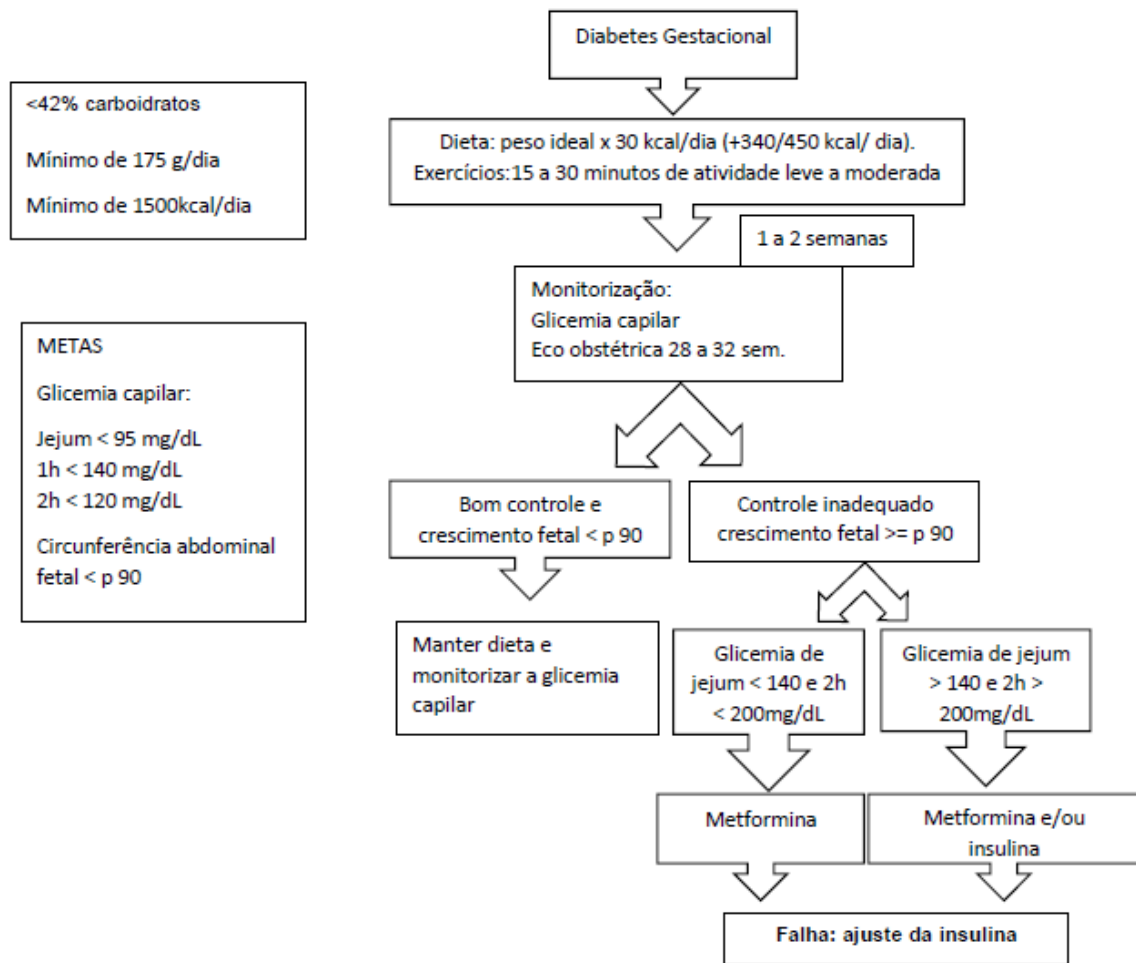
Quadro 3: Contraindicações à prática de exercício físico durante a gestação

Relativas	Absolutas
Ruptura membranas	Aborto espontâneo prévio
Trabalho parto pré-termo	Parto pré-termo prévio
Doença hipertensiva gestação	Doença cardiovascular leve-moderada
Incompetência istmocérvica	Anemia (Hb < 10 g/dL)
Crescimento fetal restrito	Doença respiratória leve-moderada
Gestação múltipla ($\geq$ trigemelar)	Desnutrição ou distúrbio alimentar
Placenta prévia > 28ª semana	Gestação gemelar > 28ª semana
Sangramento persistente 2º ou 3º trim.	Neuropatia diabética autonômica grave
Diabetes tipo 1, doença tireoidiana, cardiovascular, respiratória ou sistêmica descompensadas	Outras condições médicas relevantes
Retinopatia proliferativa	
Neuropatia diabética autonômica grave	
Hipoglicemias graves assintomáticas	

Fonte: NUNES, 2018.

A insulinoterapia é indicada se os níveis glicêmicos permanecerem altos após duas semanas de dieta, com glicemia de jejum maior ou igual a 95mg/dL e 1 hora pós-prandial maior ou igual a 140mg/dL, bem como se o crescimento fetal estiver exagerado, detectado quando a circunferência abdominal fetal maior ou igual ao percentil 75 em ecografia obstétrica realizada entre 29 e 33 semanas de gestação (MANUAL TÉCNICO DA GESTAÇÃO DE ALTO RISCO, 2010). A insulina não atravessa a barreira placentária, mas por precaução é preferível o uso da insulina recombinante humana por ter menor atividade imunogênica. Contudo, não existe um consenso quanto à dose administrada, portanto, o ajustamento é feito durante a gestação à medida que a resistência à insulina é aumentada progressivamente (MELO, 2013). Sendo assim, a Figura 1 mostra um diagrama das providências a serem tomadas para o tratamento medicamentoso do diabetes gestacional (NUNES, 2018).

Figura 1: Diagrama para tratamento do diabetes gestacional



Fonte: NUNES, 2018.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O período gestacional é uma fase com diversas alterações metabólicas no corpo feminino que podem tornar as mulheres suscetíveis a desenvolverem algumas patologias, como por exemplo o diabetes *mellitus* gestacional. Por conta disso, é de suma importância um bom acompanhamento médico para diminuir riscos para a gestante e o feto. Ademais, o rastreio de DMG precoce, antes de 24 semanas, pode diminuir variadas complicações tanto para a mãe como para o feto, como a pré-eclâmpsia, macrosomia fetal e prematuridade.

Dentre os variados processos bioquímicos que ocorrem no DMG, podemos ver sua importância através do estudo de marcadores biológicos, dos tipos glicêmicos, de resistência à insulina, inflamatórios, derivados de adipócitos e placentários. O entendimento da bioquímica

tem sua relevância mostrada através desses biomarcadores que permitem um modelo preditivo para detecção de diabetes gestacional em uma fase precoce e, dessa forma, reduzir as complicações que esse distúrbio metabólico provoca na mãe e no feto.

O rastreio de diabetes *mellitus* gestacional deve ser feito com todas as mulheres, ainda que não apresentem suscetibilidade. Portanto, as informações acerca desse assunto devem ser cada vez mais difundidas para garantir o maior número possível de gestação segura.

REFERÊNCIAS

- ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. **Biomarkers—a general review**. Current Protocols in Pharmacology, v. 9, n. 23, p. 1-9, 2017.
- ATÊGBO, J.M. *et al.* **Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia**. J Clin Endocrinol Metab. v. 9, n. 10, p. 4137–4143. 2006
- CAVALCANTI, C. N. S. *et al.* Diabetes gestacional: uma doença silenciosa. **Revista Presença**, v. 4, n. 10, p. 29-42, mar. 2018.
- DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). São Paulo: Editora Científica Clannad, 2019.
- FERREIRA, L. T. *et al* **Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações**. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, v. 36, n. 3, p. 182-188, 2011.
- FERREIRA-HERMOSILLO, A.; MOLINA-AYALA, M. A. **Enfermedades autoinmunitarias asociadas a diabetes mellitus tipo 1A**. p. 1042–1049, 2015.
- HADDEN, D.R., MCLAUGHLIN, C. **Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy**. Seminars in fetal & neonatal medicine. v.14, n. 2, p. 66-71, 2009
- KAUFFMAN, M.D; RATNER, F. **Type 1 Diabettes Mellitus**. Pediatrics in Review. v.24, n.9, p. 291-300, 2003
- LAPA, L. M. F. **Avaliação de risco de diabetes gestacional: fatores preditivos do 1º trimestre**. Dissertação de mestrado (Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar) – Universidade do Porto, 2019.
- MELO, A. O. **Diabetes gestacional perfil clínico e riscos associados**. Monografia – Faculdade De Educação e Meio Ambiente, 2013.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Gestação de alto risco: manual técnico**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 5. ed., 2010.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Princípios de Bioquímica**. Artmed, 2011. PAIVA, C. M. **O papel fisiológico da insulina e dos hormônios contrarregulatórios na homeostase glicêmica Physiological role of insulin and counterregulatory hormones on glycemic homeostasis**. Resumo. Revista Brasileira de Nutrição Clínica Funcional, n. 61, 2014.
- NUNES, J. S. R. **O diagnóstico da diabetes gestacional**. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Medicina) – UNIGRANRIO, 2018.
- OLIVEIRA, C. C. G.*et al* **Diabetes gestacional revisitada: aspectos bioquímicos e fisiopatológicos**. *Revista Humano Ser - UNIFACEX*, v. 1, n. 1, p. 60-73, 2014.
- ONG, C.Y. *et al.* **Maternal serum level of placental growth fator in diabetic pregnancies**. The Journal of reproductive medicine. v. 49, n 6, p. 477-480, 2004.

OSMUNDSON *et al.* **First Trimester Hemoglobin A1c Prediction of Gestational Diabetes.** American journal of perinatology. v. 33, n. 1, p. 977-982. 2016

OZGU-ERDINC A.S. *et al.*, **Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices.** The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. v. 28, n. 16, p. 1957-1962. 2015.

QIU, C. *et al.* **Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus.** Obstetrics and gynecology. v. 103, n. 3, p. 519-525, 2004.

SANTOS, G. M. R. F. **Diabetes gestacional: relação entre estresse oxidativo e a expressão do fator nuclear kappa B.** Dissertação de mestrado (Programa de pós-graduação em bioquímica e fisiologia) – Universidade Federal de Pernambuco, 2013.

SARABANDO, A. R. V. **As adipocinas na grávida diabética e no crescimento fetal.** 2015.

SUMITA, N. M. *et al.* **Posicionamento Oficial SBD,** Do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais., p. 1–36, 2018.