

Carlos Antonio Negrato

**HIPERGLICEMIA GESTACIONAL LEVE COMO
FATOR DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA
NA GRAVIDEZ E MORBIDADE PERINATAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia – área de
Obstetrícia, da Faculdade de Medicina de Botucatu –
UNESP, para obtenção do Título de Doutor

**BOTUCATU – SP
2006**

Carlos Antonio Negrato

**HIPERGLICEMIA GESTACIONAL LEVE COMO
FATOR DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA
NA GRAVIDEZ E MORBIDADE PERINATAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia – área de
Obstetrícia, da Faculdade de Medicina de Botucatu –
UNESP, para obtenção do Título de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge

**BOTUCATU – SP
2006**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Negrato, Carlos Antonio.

Hiperglicemia gestacional leve como fator de risco para Síndrome metabólica na gravidez e morbidade perinatal / Carlos Antonio Negrato. – Botucatu : [s.n.], 2006.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2006.

Orientadora: Marilza Vieira Cunha Rudge

Assunto CAPES: 40101150

1. Gravidez - Complicações e seqüelas 2. Diabetes na gravidez

CDD 618.32

Palavras chave: Diabetes gestacional; Resistência à insulina; Síndrome metabólica na gravidez

DEDICATÓRIAS

Aos meus avós, Marino e Emma, Mario e Rosa,

imigrantes italianos com os quais aprendi a ter coragem para enfrentar obstáculos que pareciam intransponíveis.

Aos meus pais, Carlo Amedeo e Maria Lúcia,

exemplos de retidão, honestidade, lutas sem esmorecimento e fontes de amor incondicional.

Aos meus irmãos, Terezinha, Tersio, Maria Aparecida e Paulo,

sempre amigos, companheiros e incentivadores em todos os momentos.

***Aos meus cunhados, Cussy, Vera, Sueli e
a meus sobrinhos, Rogério, Junior, Renata, Gustavo,
Leonardo, Paulo, Giovana, Mariane e Izadora***

pelo incentivo, carinho e vibração com que assistiram o gestar deste trabalho.

Às minhas filhas Isabella e Rafaella,

parceiras de sonhos sem limites, motivos de encanto, orgulho e prazer, na expectativa de que este trabalho seja um incentivo a enfrentarem desafios e ousar limites em suas vidas.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge,

orientadora deste trabalho, o meu sincero agradecimento não apenas à orientadora eficiente, mas à presença humana e científica inesquecível, capaz de polarizar convergências, agregar e somar capacidades, preenchendo o modelo de mestre e orientadora. Agradeço ainda pelo modo carinhoso e fraternal como me recebeu em seu Serviço e em meio a sua família, da qual passei a me sentir um verdadeiro membro.

Ao Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia,

amigo leal, grande incentivador, exemplo de humildade, virtude própria dos sábios e dono de imensa cultura, não só médica mas também geral, sempre nos levando a desafiar terrenos pioneiros, buscando proficiência no estudo e no tratamento do diabetes e sempre estimulando a investigação, a pesquisa e a atualização. Sua postura intelectual, seu compromisso científico e pedagógico são exemplos a serem imitados.

À Prof. Dra. Lois Jovanovic,

uma das maiores autoridades mundiais no estudo do diabetes gestacional, sempre confiando na superação dos limites, na vitória sobre o diabetes e nos sofrimentos que este traz. Tem nos ensinado, em sua árdua tarefa da formação de diabetologistas, o permanente compromisso com o humanismo, estimulando em cada ação, em cada questionamento a renovação de nossos conceitos e de nossa missão.

À Prof. Dra. Maria Aparecida Mourão Brasil,
pelo apoio, incentivo, paciência e espírito fraternal que teve para comigo e pela ajuda na análise dos dados estatísticos.

Ao Prof. Dr. Domingos Malerbi,
pelo incentivo, sabedoria, erudição, inteligência, convivência, cumplicidade e amizade fraterna.

Ao Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto,
conterrâneo notório, grande incentivador, pelo elevado espírito científico, pela constante e inquietante busca de novos conhecimentos e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Walter Minicucci,
outro conterrâneo notório, pelo incentivo, pelas preciosas e construtivas opiniões, pela grande cultura médica, pela convivência e amizade.

Ao Prof. Dr. Bernardo Leo Wajchenberg,
grande sábio e mestre, formador de toda uma geração de endocrinologistas brasileiros, dal qual sinto orgulho e privilégio de fazer parte e quem me deu os primeiros ensinamentos sobre resistência à insulina.

Ao Prof. Dr. Reginaldo de Hollanda Albuquerque,
pessoa de inteligência rara meu professor de Endocrinologia no curso de graduação em Medicina, que me fez sentir a importância e a beleza da Endocrinologia, gerando em mim interesse pelo seu estudo e aprendizado.

Ao Prof. Dr. Fabio Sgarbosa,
grande incentivador do início deste trabalho, pelo apoio, incentivo, amizade e confiança em mim depositados.

À Prof. Dra. Celeste Elvira Viggiano,
amiga fiel, sempre presente em todos os momentos, grande incentivadora e grande profissional.

À Prof. Dra. Maria Luiza dos Santos,
pela disponibilidade, pelo apoio irrestrito, técnico e pessoal, pelos ensinamentos e pelo exemplo de grande cientista e grande amiga.

Aos Profs. Drs. Manoel Henrique Salgado, Hélio Nunes e Jose Roberto Pereira Lauris,
pelo empenho e dedicação na elaboração dos cálculos estatísticos nas diferentes fases deste estudo.

Ao Prof. Dr. Aristides Cunha Rudge,
pelo modo cordial e gentil com que sempre se dispôs a colaborar para que esta
pesquisa evoluísse.

Ao Dr. Cesar Augusto da Silva,
chefe do Serviço de Gestação de Alto Risco da Maternidade Santa Isabel de Bauru,
pela parceria, amizade e confiança depositadas em meu trabalho, enviando para
minha investigação e tratamento as pacientes diabéticas seguidas no Serviço que
chefia.

  Sra. Anna Maria Ferreira,
amiga de longa data, parceira de grandes sonhos e ideais, pioneira na Educação em
Diabetes no Brasil, atualmente dedicada e competente secretária da Sociedade
Brasileira de Diabetes.

  Sra. Regina Célia Spadin,
secretária da Seção de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, por
seu empenho, dedicação, eficiência, responsabilidade, trabalho profissional e pelo
carinho que sempre mostrou para comigo nestes longos anos de trabalho.

  Sra. Cristiane Abe,
secretária do Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia
da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo apoio e atenção dispensados deste o
início deste trabalho e pela revisão final do mesmo.

  Sra. Patrícia Guarnieri Frazão,
secretária da Diretoria da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela simpatia,
amizade, dedicação e presteza com que sempre tratou dos assuntos de meu
interesse.

 s Dras. Rita de Cássia Paglione e Maricy Favaro Braga,
bibliotecárias amigas, prontas e sempre presentes em minhas pesquisas e
levantamentos bibliográficos, cuja ajuda foi imprescindível.

 s Profas. Gesiane Monteiro Branco Folkis e Ilda Rugai Delicato,
pela amizade e dedicação na realização da revisão ortográfica dos textos escritos em
português e em italiano respectivamente.

 s Dras. Leila Maria Vieira e Ana Cláudia Demarchi,
responsáveis respectivamente pelo Departamento de Enfermagem e pelo Laboratório
V ritas de Análises e Pesquisas Clínicas da Universidade do Sagrado Coração, pela
disponibilidade, pelo apoio  tico, técnico e pelos exemplos de humanismo e
profissionalismo.

À Dra. Telma Cristina Freitas,
pela ajuda inestimável na tabulação dos dados e estocagem dos soros em seu
Hemonúcleo de Bauru.

Às Dras. Renata Zapparolli Rojas Dias e Mercedes Ranci Adriano,
do Laboratório São Lucas de Duarte, pelo suporte dado às pacientes que
participaram deste estudo, providas daquela cidade.

O Dr. Brenno Dominguez Astiarraga,
pela colaboração, receptividade, disponibilidade e apoio no Laboratório de
Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, na realização das
dosagens hormonais deste trabalho.

**À Associação dos Diabéticos de Bauru, na pessoa de seu Presidente Dr. José
Roberto Eleutério de Oliveira,**
pela disponibilidade de condições técnicas, logísticas, materiais, humanas e
principalmente pela confiança depositada em meu trabalho.

**Ao Laboratório Roche Diagnóstica Brasil Ltda, nas pessoas dos Srs. Paulo Roberto
Quartim Barbosa, Marino Daniel Moreira e Jose Edson R. Francischetti,**
pelo estímulo e apoio dado com a doação de tiras reagentes para todas as fases
deste estudo, desde o diagnóstico até o pós-parto de todas as pacientes
participantes.

Ao Dr. Olavo Hurtado Botelho,
amigo fiel de todas as horas, pelo apoio, atenção, conselhos, companheirismo e
respaldo dados durante todo o período desta pesquisa.

À Sra. Zair Romanini Bueno,
pelo apoio irrestrito, amizade, paciência, companheirismo e participação ativa nesta
conquista, que não é só minha, mas também sua, e de todos os membros da
Associação dos Diabéticos de Bauru.

Às Dras. Maria Fátima Guedes Esteves de Souza e Odaléia Silvestre Rocha,
Assistentes Sociais da Associação dos Diabéticos de Bauru, pelo apoio constante, pela
amizade e pelo profissionalismo.

Às Sras. Mayumi Tamai Lopes e Valéria Prado Kato,
minhas secretárias, que com sua dedicação extrema, responsabilidade,
profissionalismo e amizade, tornaram este trabalho viável.

À Sra. Kamila Stropp Rino,
secretária da Maternidade Santa Isabel de Bauru, pelo precioso trabalho realizado no
agendamento e localização das pacientes provenientes daquele nosocômio.

**Aos meus amigos pessoais, Dra. Ana Elisabete Ferreira de Sá, Dr. Orlando Costa
Dias e Dr. José Petrônio Lourenço Dias,**

cujas amizades leais sempre foram o combustível vital para que eu conseguisse
trabalhar e perseverar.

À Prof Dra Débora Cristina Damasceno,

pela amizade e disponibilidade em me ajudar na etapa final do meu trabalho,
poupando tantas idas e vindas para Botucatu.

Aos colegas obstetras

que atendendo ao meu apelo encaminharam gestantes para serem rastreadas. Grato
pela confiança e consideração. Certamente todos ganhamos, mas principalmente
nossas pacientes, que em muitos casos não teriam seu diagnóstico realizado.

Dr. Alberto Segalla Junior,

Dra. Carla Ribeiro Lambertini,

Dr. Carlos Alberto Ferreira de Menezes,

Dra. Carmem Lucia Jacomelli Sobral,

Dr. Cesar Augusto da Silva,

Dr. Claudio Roberto Clementino,

Dr. Eduardo Crivelari Baisch,

Dr. Fábio Sgarbosa,

Dr. José Celso de Carvalho,

Dr. José Luiz Grapeia Castilho,

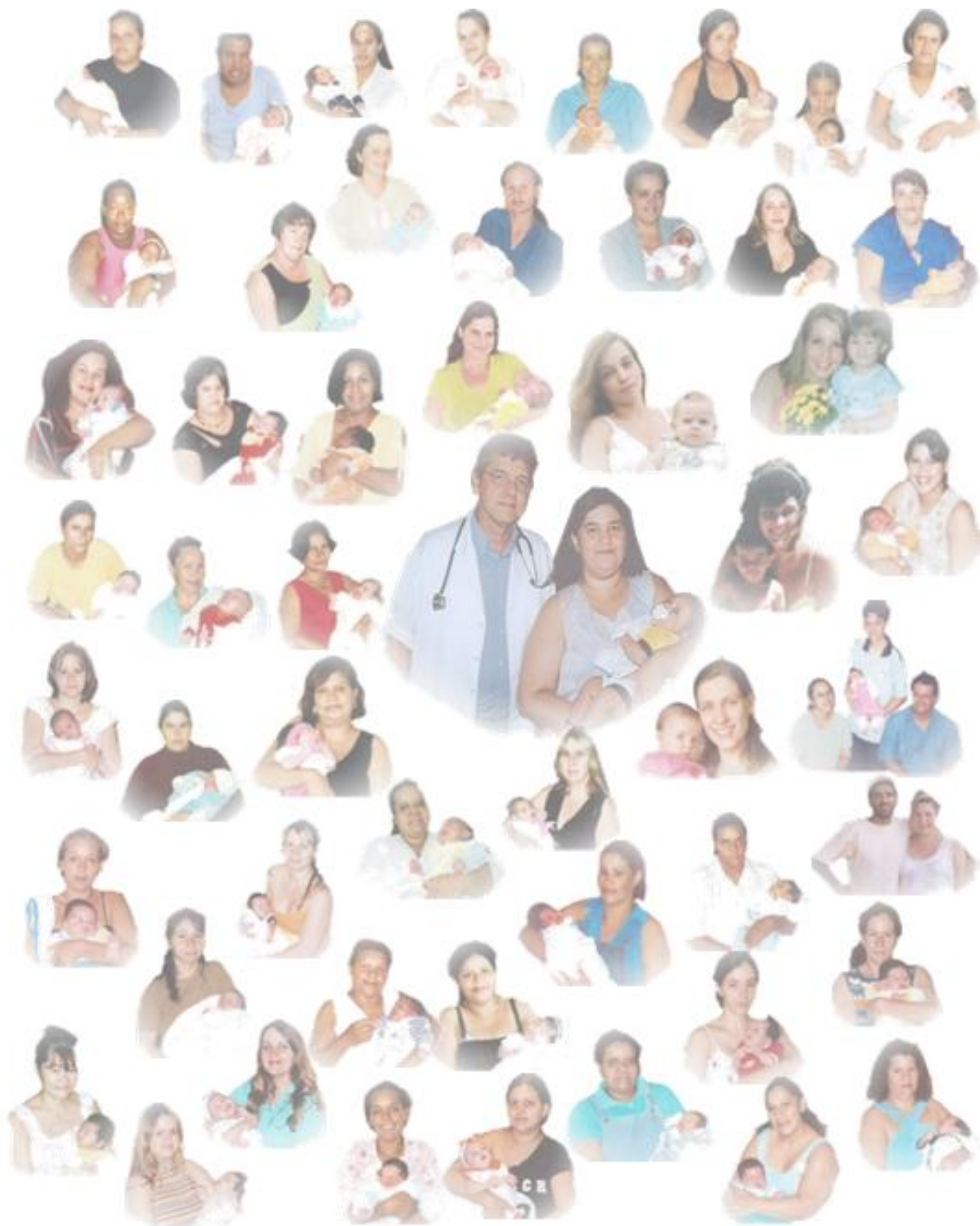
Dr. José Osmar Guerini,

Dr. José Petronio Lourenço Dias,

Dr. Marcelo Massao Kanamura,

Dra. Marilene Alícia Souza,

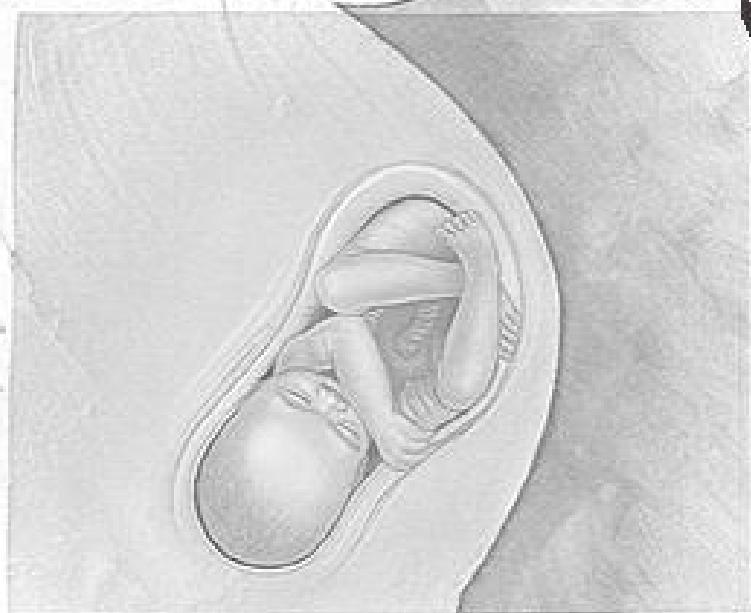
Dra. Motomi Shiota.



As pacientes participantes deste estudo,

agencem para os testes clínicos e colaboradoras anônimas, o agradecimento pela inestimável cooperação para o desenvolvimento deste trabalho. Vocês foram as grandes vencedoras.

CAPÍTULO I –	Critérios diagnósticos atuais da síndrome metabólica	1
	<i>Current metabolic syndrome's diagnostic criteria</i>	
	Leitura Suplementares	26
CAPÍTULO II -	Pregnancy-induced hypertension and metabolic syndrome in pregnancy	
	Abstract	35
	Introduction	37
	Material and Methods	40
	Results.....	44
	Discussion	52
	References	55
CAPÍTULO III -	Mild gestational hyperglycemia as a risk factor for metabolic syndrome in pregnancy and adverse perinatal outcomes	
	Hiperglicemia gestacional leve como fator de risco para síndrome metabólica na gravidez e morbidade perinatal	
	Abstract	63
	Introduction	65
	Objectives	67
	Research design and Methods.....	68
	Results.....	73
	Conclusions	76
	References	80
	Tables	87
ANEXOS		
Anexo 1 -	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	93
Anexo 2 -	Questionário para avaliação da síndrome metabólica na gravidez.....	94
Anexo 3 -	Termo de consentimento livre e esclarecido	98
Anexo 4 -	Envio de trabalho à revista “ <i>Femina</i> ”	99
Anexo 5 -	Confirmação de envio de trabalho ao revisores da revista “ <i>Hypertension in Pregnancy</i> ”	100



CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS ATUAIS DA SÍNDROME METABÓLICA*

CURRENT METABOLIC SYNDROME'S DIAGNOSTIC CRITERIA*

* De acordo com normas para publicação na revista "Femina"

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS ATUAIS DA SÍNDROME METABÓLICA

CURRENT METABOLIC SYNDROME'S DIAGNOSTIC CRITERIA

Carlos Antonio Negrato

Marcos Antonio Tambascia

Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Teresa Angélica Laperuta Pauletti

Marilza Vieira Cunha Rudge

Carlos Antonio Negrato

Rua Saint Martin 27-07, Bauru, São Paulo

Telefone (14) 3234 8915

carlosnegrato@uol.com.br

RESUMO

Em 1988, Reaven descreveu a síndrome X, uma junção de diversos fatores de risco para as doenças cardiovasculares, sendo a resistência à insulina o ponto de partida para o estabelecimento de tais fatores. Várias denominações foram dadas a este grupo de comorbidades e hoje ela é conhecida como Síndrome Metabólica. Seu estudo tem sido dificultado pela ausência de consenso na sua definição. Sua prevalência varia de acordo com o critério diagnóstico utilizado e com as características da população estudada, sendo mais encontrada em portadores de obesidade central. A prevalência em mulheres varia de 10,7% a 40,5%, e é um preditor para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares, estando associada a duas importantes entidades nosológicas bastante estudadas em ginecologia e obstetrícia: a síndrome dos ovários policísticos e o diabetes gestacional. Embora não façam parte dos critérios diagnósticos, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão freqüentemente a ela associadas, tais como: acantose nigricans, doença hepática gordurosa não-alcoólica, microalbuminúria, estados pró-trombóticos (elevação dos níveis de PAI-1 e fibrinogênio), estados pró-inflamatórios (elevação dos níveis de IL-6, TNF- α , resistina e PC-R), disfunção endotelial e hiperuricemia. Os autores fazem uma revisão sobre o diagnóstico laboratorial e os fatores ligados a SM evidenciando que a

gravidez é um modelo da SM compensada e sugerem que o diabetes gestacional e a hiperglicemia materna diária devam ser acrescentados aos critérios diagnósticos.

Palavras-chave: Síndrome metabólica; Resistência à insulina; Diabetes gestacional.

ABSTRACT

In 1988, Reaven described the Syndrome X, a junction of several risk factors for cardiovascular diseases, being the insulin resistance the set point for the establishment of such factors. Many denominations were given to this group of co-morbidities and today it is known as metabolic syndrome. Its study has been difficult by the absence of a consensus for its definition. Its prevalence varies according to the diagnostic criterion used and with the characteristics of the studied population, being found mainly in people with central obesity. The prevalence in women varies from 10.7% to 40.5%, and it is a predictor of cardiovascular complications associated with two important nosologic entities concerned with gynecology and obstetrics: the polycystic ovaries syndrome and gestational diabetes. A variety of clinical and physiopathological conditions are frequently associated to it. These are: acanthosis nigricans, non-alcoholic fatty liver disease, microalbuminuria, prothrombotic states (elevation of PAI-1 and fibrinogen levels), proinflammatory states (elevation of IL-6, TNF- α , resistin and C-RP levels), endothelial dysfunction and hyperuricemia. The authors make a revision on the laboratorial diagnosis and the factors linked to the metabolic syndrome and attest that pregnancy is a counterbalanced model of the syndrome

and suggest that gestational diabetes and diurnal maternal hyperglycemia should be added to the diagnostic criteria.

Key-words: Metabolic syndrome; Insulin resistance; Gestational diabetes.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) foi prenunciada em 1923, por Kylin, que descreveu uma síndrome onde havia a associação entre hipertensão arterial, hiperglicemia e gota. Nos anos 30, Himsworth e Kerr observaram que o diabético jovem, magro e propenso à cetose, era mais sensível à insulina do que os mais idosos, obesos e não propensos à cetose. Em 1956, Vague observou a forte associação existente entre obesidade andróide, diabetes mellitus, gota e aterosclerose. A relação desta síndrome com a insulina só foi feita 30 anos mais tarde por Modan que reconheceu na hiperinsulinemia um elo entre a hipertensão, a obesidade e a diminuição da tolerância à glicose. Logo a seguir, em 1988, Reaven introduziu o conceito de resistência à insulina, que constituiria o denominador comum do mecanismo fisiopatológico básico da síndrome à qual deu o nome de “Síndrome X”, e que seria a junção de uma série de fatores de risco para as doenças cardiovasculares, estando tais fatores, bastante relacionados à deposição central de gordura.

2. IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA PELOS GINECOLOGISTAS E OBSTETRAS

A prevalência da SM em mulheres varia de 10,7% a 40,5% , dependendo da população estudada e do critério diagnóstico utilizado (GANG et al., 2004). O diagnóstico da síndrome X, também conhecida como síndrome de resistência à insulina ou SM, é baseada em aspectos clínicos ainda não totalmente definidos. A SM é um preditor para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares e está associada a duas importantes entidades nosológicas bastante estudadas em ginecologia e obstetrícia: a síndrome dos ovários policísticos e o diabetes gestacional. As mulheres portadoras de SM têm maior risco de desenvolvimento do diabetes gestacional, e as que o desenvolvem têm cerca de 30% de risco de desenvolverem, futuramente, o diabetes tipo 2. Quando o diabetes tipo 2 é diagnosticado, mais de 30-50 % das pacientes já têm evidência da presença de doença vascular. O risco de desenvolvimento de doença cardiovascular nestas pacientes aumenta de 3 a 4 vezes, principalmente no período da perimenopausa. Tais pacientes devem receber orientações no pós-parto para que façam mudanças em seu estilo de vida, procurando manter o peso corporal adequado, níveis pressóricos e perfil lipídicos normais e prática regular de atividades físicas (SATTAR, 2002). A síndrome dos ovários policísticos é uma endocrinopatia que afeta de 4 a 11% das mulheres em idade reprodutiva

e é condição heterogênea que se caracteriza por anovulação crônica, hiperandrogenemia, obesidade e anormalidades morfológicas dos ovários. Aproximadamente 50% das portadoras são obesas e a resistência à insulina, além de ser comum nesta síndrome, tem papel importante na sua patogênese (DE LEO et al., 2003).

3. CONCEITO

A SM caracteriza-se pela presença de hiperinsulinemia, resistência à insulina, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes tipo 2 e/ou tolerância à glicose diminuída.

A resistência à insulina é definida como uma condição genética ou adquirida, em que ocorre menor utilização de glicose pelos tecidos em resposta ao estímulo insulínico que leva, de início, ao incremento da produção de insulina. Quando as células beta tornam-se incapazes de aumentar a secreção de insulina, a ponto de vencer a resistência tecidual e promover captação de glicose, surgem graus variados de hiperglicemia, instalando-se definitivamente o diabetes tipo 2, sobre uma dupla base fisiopatológica; de início a resistência à insulina com a hiperinsulinemia e posteriormente a falência pancreática com a conseqüente deficiência na produção de insulina (REAVEN1993; POLONSKY et al., 1996).

Várias definições foram propostas para a síndrome, com substanciais diferenças entre elas, desde a original descrita por Reaven (1988): intolerância à glicose, hiperinsulinemia, aumento de triglicérides, diminuição do HDL colesterol e hipertensão arterial. Várias denominações também a ela foram atribuídas (Tabela 1).

Tabela 1 - Sinonímia da síndrome metabólica

Autor (ano)	Nome
Reaven (1988)	Síndrome X
Kaplan (1989)	Quarteto Mortal
DeFronzo e Ferrannini (1991); Haffner et al (1992)	Síndrome de Resistência à Insulina
Hjermann (1992), Os e Nordby (1992)	Síndrome Metabólica Cardiovascular
Crepaldi et al (1993)	Síndrome Plurimetabólica
Bjorntorp (1997)	Síndrome Metabólica Hormonal
O.M.S. (1998)	Síndrome Metabólica
Groop L, Ohro-Melander (2001).	Síndrome Dismetabólica

Entendemos que a denominação síndrome metabólica, da OMS é a que melhor atende à sua descrição clínico-laboratorial.

4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O desenvolvimento do radioimunoensaio por Yalow e Berson em 1960 possibilitou a mensuração de hormônios, sendo o primeiro deles a própria insulina. A partir de então, vários métodos de mensuração dos efeitos da insulina foram desenvolvidos. O diagnóstico laboratorial da resistência à insulina pode ser feito por métodos diretos, através dos quais são analisados os efeitos de uma quantidade estabelecida de insulina injetada em certo indivíduo, tais como o Teste de Tolerância à Insulina, Teste de Supressão de Insulina e Técnica dos Clamps (hiperglicêmico ou euglicêmico) e a variante euglicêmica hiperinsulinêmica, considerada o padrão ouro pela ADA – American Diabetes Association e, ainda, por métodos indiretos, pelos quais a ação insulínica pode ser avaliada pelo efeito da insulina endógena: Insulinemia de Jejum; Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG); Teste Endovenoso de Tolerância à Glicose (TETG); QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index); e o HOMA (Homeostasis Model Assessment).

O HOMA utiliza um modelo matemático para a predição das concentrações de glicose e insulina. A comparação das concentrações reais da insulinemia e da glicemia com as predições do modelo original permite o cálculo da resistência à insulina e da disfunção da célula β . O HOMA se baseia nas interações conhecidas da glicose e

da insulina com diferentes órgãos, incluindo o pâncreas, o fígado e os tecidos periféricos. Assim, é possível calcular o nível de funcionamento da célula β (HOMA- β) e o grau de sensibilidade à insulina (HOMA-IR) (MATHEWS et al., 1985).

Diversos estudos demonstraram que os resultados do HOMA guardam boa correlação com as Técnicas dos Clamps, mostrando resultados consistentes em ampla gama de pacientes. Em estudos de larga escala, o método HOMA supera as Técnicas dos Clamps, por ser mais rápido, menos dispendioso e de maior reprodutibilidade. Além disso, o HOMA é técnica menos invasiva e mais confortável para os pacientes, pois uma única determinação dos níveis de insulinemia e de glicemia em jejum permite calcular ambos os parâmetros (BONORA et al., 2000). Valores de HOMA-IR específicos para a população brasileira foram obtidos pelos resultados do Estudo Brasileiro da Síndrome Metabólica (GELONEZE, 2005).

$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glicemia (mMol/l)} \times \text{Insulina } (\mu\text{U/ml})}{22,5}$	Valor normal = $1,66 \pm 0,79$ Homens = $1,69 \pm 0,72$ Mulheres = $1,65 \pm 0,81$
---	--

$\text{HOMA-}\beta = \frac{\text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) \times 20}{\text{Glicemia (mMol/l)} - 3,5}$	Valor normal = 200 a 250
--	---------------------------------

5. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Existem vários critérios para definição e diagnóstico da SM, propostos por diferentes sociedades médicas. Na realidade, elas reconhecem os mesmos fatores de risco estabelecendo apenas discretas diferenças no diagnóstico. Entre os vários critérios destacam-se o da OMS (Organização Mundial de Saúde), o do EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), do NCEP ATP III (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) e, mais recentemente, o da IDF (International Diabetes Federation) (Tabela 2).

A intolerância à glicose ou a resistência à insulina são componentes fundamentais nas definições da OMS e do EGIR, não estando incluídas nos critérios do NCEP ATP III e da IDF. Alguns pontos de corte de alguns dos componentes distinguem-se nas diferentes proposições.

Os critérios propostos pela OMS estão bem estabelecidos para fins de pesquisa, pois exigem a realização do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico nos indivíduos que não tenham diabetes tipo 2, diminuição de tolerância à glicose ou glicemia de jejum alterada. Os critérios propostos pelo NCEP ATP III e pela IDF são mais adequados para uso na prática clínica, pois não exigem a presença de intolerância à

glicose, diabetes tipo 2 ou resistência à insulina avaliada através do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico.

As principais diferenças entre os critérios sugeridos pelo NCEP ATP III e pela IDF são a seleção dos pacientes a serem avaliados e alguns pontos de corte para os diversos fatores de risco. Segundo a IDF, apenas os pacientes com medidas da circunferência abdominal além dos pontos de corte estabelecidos devem ter avaliação dos demais fatores de risco; os valores da circunferência abdominal variam de acordo com o grupo étnico estudado e o valor de glicemia de jejum tido como alterado é de ≥ 100 mg/dl como proposto recentemente pela ADA, em vez de 110 mg/dl, adotado anteriormente.

Tabela 2 - Principais critérios de identificação clínica da Síndrome Metabólica

	OMS (1998)	EGIR (1999)
Glicemia de jejum (mg/dL)	≥110 e/ou	≥110
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	≥140	–
Triglicérides (mg/dL)	≥150	≥176
HDL Colesterol (mg/dL)	<35H/<39M	<39
PAS/PAD (mmHg)	≥140/90 ou tratamento anti-hipertensivo	>140/90 ou tratamento anti-hipertensivo
Relação cintura-quadril	<0,90(H)/0,85(M)	–
Índice de massa corpórea	>30kg/m ²	–
Circunferência abdominal	–	>94(H)/80(M)
Insulinemia	Clamp < Q1	–
Microalbuminúria	≥20µg/min ou relação albumina-creatinina ≥30mg/g	–
Definição da Síndrome	Resistência à insulina e/ou glicemia alterada + dois fatores de risco.	Resistência à insulina + dois fatores de risco
	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)
Glicemia de jejum (mg/dL)	≥110	≥100
Triglicérides (mg/dL)	≥150	≥150
HDL Colesterol (mg/dL)	<40(H)/<50(M)	<40(H)/50(M)
PAS/PAD (mmHg)	≥130/85	≥130/85
Índice de massa corpórea	>30kg/m ²	–
Circunferência abdominal	>102(H)/88(M)	*Específica para etnia e sexo
Definição da síndrome	Três ou mais dos fatores de risco	Circunferência abdominal com dois ou + fatores de risco

* Europóides, populações do Sul do Saara, do Mediterrâneo e Árabes = 94cm (H) e 80 cm (M).
 Sul Asiáticos = 90 cm (H) e 80 cm (M)
 Japonese s= 85 cm(H) e 90 cm (M)
 Sul e Centro-Americanos = Sul Asiáticos
 Estados Unidos da América = 102 cm (H) e 88 cm (M)

6. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da SM varia de acordo com o critério diagnóstico utilizado e com as características da população estudada, sendo mais encontrada em portadores de obesidade central. Seu estudo tem sido dificultado pela ausência de um consenso mundial para sua definição (GAGLIARDI, 2002). Varia de 20 a 25% entre os indivíduos normais, cerca de 50% nos portadores de disglícemia e aproxima-se de 80% nos diabéticos tipo 2. Quanto ao sexo, sua taxa de prevalência varia de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres (GANG et al., 2004).

A SM vem se tornando cada vez mais prevalente em várias partes do mundo, não só em indivíduos adultos, mas também em crianças e adolescentes, paralelamente ao aumento da prevalência do diabetes tipo 2 nesta faixa etária. A resistência à insulina é encontrada também no diabetes tipo 1 descompensado, na cetoacidose diabética, na obesidade, no sedentarismo e no envelhecimento. Ocorre também em situações fisiológicas, como a puberdade e a gravidez (GAGLIARDI, 2002).

7. FATORES LIGADOS À SÍNDROME METABÓLICA

7.1 Obesidade Central

A obesidade central é o achado mais freqüente na SM. Estudos longitudinais suportam a hipótese de que a resistência à insulina seria consequência da obesidade. O tecido adiposo, principalmente o visceral, pode ser considerado um importante órgão endócrino pela quantidade e variedade de hormônios e citocinas que é capaz de sintetizar e secretar. Fatores genéticos e ambientais contribuem para este padrão de obesidade, com participação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O tecido adiposo visceral caracteriza-se por intensa atividade lipolítica, resultando em aumento dos ácidos graxos livres na circulação entero-hepática que, através do sistema porta, estimulam a síntese hepática de triglicérides, substratos para a gliconeogênese. Com a elevação dos níveis de glicemia, há aumento da secreção e da resistência à insulina. No pâncreas, os efeitos lipotóxicos (níveis elevados de oxidação lipídica alteram a oxidação da glicose) e glicotóxicos (alterações na síntese de glicogênio e na oxidação da glicose) comprometem progressivamente a produção de insulina, acelerando o aparecimento da hiperglicemia sustentada (HOWARD, 1999; ROSSETTI et al.,1990; DeFRONZO et al.,1992).

7.2 Dislipidemia

A dislipidemia da SM é caracterizada por perfil lipídico aterogênico característico denominado dislipidemia aterogênica, que consiste em níveis elevados de triglicérides, VLDL e LDL colesterol (especialmente das partículas pequenas e densas) e também por níveis diminuídos de lipoproteínas de alta densidade (com aumento da sub-fração HDL3, que é mais aterogênica, e diminuição da sub-fração HDL2, menos aterogênica). (MARTINEZ, 2003; HAFFNER, 1998).

7.3 Hipertensão Arterial

A resistência tissular à insulina parece ser a responsável pelo desenvolvimento da hipertensão arterial, porém os mecanismos não estão totalmente elucidados. Cerca de 50% de todos os indivíduos hipertensos são resistentes à insulina e acredita-se que a resistência à insulina preceda a hipertensão (McLaughlin & Reaven, 2000). A hiperinsulinemia age centralmente, causando hiperatividade do sistema nervoso simpático que aumenta a reabsorção tubular de sódio, levando à expansão da volemia. O efeito vasodilatador da insulina mediado pelo óxido nítrico perde-se em condições de insulino-resistência. A insulina é responsável pela regulação das bombas de cálcio, sódio-potássio e sódio-hidrogênio na parede celular. Na bomba de sódio-potássio, a insulina regula a enzima sódio-potássio ATPase, responsável pela troca de sódio

por potássio. Quando não há ação da insulina, ocorre perda da função da bomba com conseqüente aumento do sódio intracelular, sensibilização da célula muscular arteriolar à norepinefrina e angiotensina II que são potentes vasoconstritores (LAPERUTA, 1998). A insulina atua também nas bombas de sódio e hidrogênio das células do músculo esquelético e do tecido adiposo, aumentando a saída de hidrogênio, permanecendo mais sódio intracelular, tornando o pH mais alcalino, o que aumenta a síntese protéica e proliferação celular na musculatura dos vasos, com conseqüente aumento do tônus vascular. A hiperinsulinemia aumenta o estímulo aos fatores de crescimento, em particular do IGF-1, hipertrofiando as células musculares dos vasos e controlando a entrada de cálcio nas mesmas. Em caso de insulino-resistência, há aumento do cálcio no citosol, e conseqüente hipercontratilidade e maior reatividade vascular. Todos estes mecanismos poderiam iniciar, manter ou agravar a hipertensão arterial (MUSCELLI et al., 1996).

7.4 Outras Manifestações

Embora não façam parte dos critérios diagnósticos, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão associadas à SM: síndrome dos ovários policísticos, acantose nigricans, doença hepática gordurosa não-alcoólica, microalbuminúria, estados pró-trombóticos, estados pró-inflamatórios e de disfunção endotelial, hiperuricemia, e diabetes gestacional (DUNAIF et al., 1993; VELÁSQUEZ, 2002, De LEO et

al.,2003; LONARDO et al., 2002; RATHMANN et al., 1998 ; PICKUP, 2004; HÜHL, 1985).

Existem evidências crescentes de que um processo inflamatório crônico possa representar o fator desencadeante na gênese da resistência à insulina e do aparecimento do diabetes tipo 2. Supõe-se que alguns estímulos como a superalimentação, stress crônico e outros, poderiam aumentar a secreção de citocinas tais como IL-1, IL-6 e TNF- α , que elevariam os níveis plasmáticos de marcadores da resposta de fase aguda. Em decorrência aumentam os níveis séricos de cobre e diminuem os de zinco e ferro; ocorrem alterações endócrinas (aumentos dos níveis de catecolaminas, cortisol, vasopressina), hematológicas (anemia, leucocitose, trombocitose), metabólicas (diminuição da gliconeogênese, aumento da lipogênese e da lipólise); aumento de algumas proteínas plasmáticas (proteína c-reativa, amiloide A sérico, complemento, glicoproteína α -1 ácida, fibrinogênio, PAI-1, plasminogênio, ceruloplasmina, haptoglobina, fibronectina) e diminuição de várias outras (albumina, transferrina, globulina transportadora de tiroxina, α -fetoproteína), podendo, finalmente, levar à resistência à insulina e à SM (FESTA et al., 2000).

O TNF- α é uma citocina produzida por diversos tipos celulares, inclusive pelos adipócitos, e sua ação é estimular a lipólise e inibir a expressão da lipase lipoprotéica. Seus níveis estão relacionados à quantidade de tecido adiposo existente. Aumenta a resistência à insulina

por diminuir a fosforilação dos resíduos de tirosina-quinase, e aumentar a dos resíduos de serina no receptor de insulina (WINKLER et al., 1998).

O nível aumentado de proteína c-reativa é um marcador sensível da atividade inflamatória sistêmica e também do desenvolvimento futuro de resistência à insulina, da SM e do diabetes tipo 2. Os ensaios padrão para sua dosagem têm sensibilidade de cerca de 5 mg/dl, e servem para diagnóstico e seguimento de processos inflamatórios agudos associados com infecções, e processos crônicos, associados com doenças inflamatórias crônicas tais como artrite e colite. Os atuais são cerca de vinte vezes mais sensíveis (0,20 mg/dl) e por isso são chamados de ultra-sensíveis, e também permitem acessar o papel da proteína c-reativa na inflamação vascular e no risco de desenvolvimento da insulino-resistência (NESTO, 2004).

O Aumento dos níveis de ácido siálico, outro marcador inflamatório, tem sido encontrado em diabéticos e apontado como marcador de resistência à insulina, e forte preditor de mortalidade por doença cardiovascular (SRIHAPAN, 2002).

A leptina é outro hormônio envolvido na resistência à insulina e é produzida principalmente pelo tecido adiposo e por isso reflete sua massa. Tem importante papel na regulação do peso corporal pelos efeitos centrais sobre o apetite e efeitos periféricos sobre o gasto energético. Seus níveis circulantes têm relação direta com a adiposidade e funcionam como indutor da inibição da ação da insulina. Além disso, a

leptina parece ter papel importante na gênese da resistência à insulina pela associação entre altos níveis dela e a obesidade (Fischer et al., 2002).

A resistina foi recentemente identificada e parece ser elo importante entre a obesidade, a resistência à insulina e o diabetes. Alguns estudos confirmam seu papel na modulação da ação da insulina no fígado, enquanto outros não conseguiram esclarecer qual seria sua função na sensibilidade à insulina em seres humanos (HEILBRONN et al., 2003; RAJALA et al., 2003)

A adiponectina é uma proteína formada por 244 aminoácidos, produzida exclusivamente pelos adipócitos, o que representa um paradoxo, pois quanto maior a massa de tecido adiposo, menor é seu nível circulante. Tais níveis são mais baixos em homens que em mulheres, em obesos com SM e em diabéticos tipo 2. Exerce efeito antiinflamatório e protege contra o aparecimento do diabetes tipo 2 (DUNCAN et al., 2004).

A homocisteína é um aminoácido essencial produzido pela degradação da metionina. Níveis moderados de homocisteína ajudam o crescimento e a maturação dos tecidos. Níveis elevados, entretanto, apresentam íntima relação com aumento da fração LDL do colesterol, da coagulabilidade sanguínea e da ocorrência de várias doenças cardiovasculares, situações encontradas na SM (FINKELSTEIN, 2000).

A ação das citocinas e o efeito lesivo das lipoproteínas oxidadas, associados à resistência à insulina, podem levar à disfunção endotelial, cujas conseqüências seriam o desenvolvimento de aterosclerose no sistema macrovascular e o aparecimento de resistência à insulina no sistema microvascular. O aumento dos inibidores endógenos da síntese de óxido nítrico, potente vasodilatador, está também envolvido na gênese desta disfunção do endotélio (CARAMONI et al., 2000).

Existe, também, estreita correlação entre níveis elevados de gamaglutamil transpeptidase, que traduziria maior risco de ocorrência de doença gordurosa hepática e a presença de vários componentes da SM e resistência à insulina (LONARDO et al., 2002).

Nem todas as manifestações da SM estão presentes nos pacientes resistentes à insulina. Ela é comparada a um *iceberg* de várias pontas, que representam a obesidade, a intolerância à glicose, a hipertensão arterial, a dislipidemia e a doença aterosclerótica, ora aparentes (clínicamente manifestas) ora submersas (subclínicas), o que justifica a investigação rigorosa, favorecendo o diagnóstico precoce. A abordagem diagnóstica e terapêutica completa e eficiente de todas as doenças que compõem a síndrome é pré-requisito para a redução efetiva do risco cardiovascular, da morbidade e da mortalidade relacionadas a esta severa condição clínica (FOLSOM, 1992).

7.5 Diabetes Gestacional

A gravidez normal caracteriza-se por resistência aumentada à ação da insulina, em especial na sua segunda metade (Knoop et al., 1981). Esta resistência à insulina está associada a estado hiperinsulinêmico, variável durante cada fase da gestação. Na primeira metade a insulinemia e os estoques tissulares de glicogênio e lípidos estão em níveis pouco superiores aos encontrados fora da gestação: é o anabolismo facilitado de Freinkel. Na última metade da gestação há aumento acentuado da insulinemia, que sugere antagonismo e resistência à insulina, decorrentes da ação do lactogênio placentário, prolactina, cortisol e mais recentemente também relacionada à ação do TNF- α (HÜHL et al., 1985; KIRWAN et al., 2002).

A resposta metabólica materna normal à resistência à insulina é caracterizada pelo aumento da insulina e dos triglicérides e diminuição da glicemia. Isto nos leva a supor que a gestação representa um modelo de SM que se repete todas as vezes que a mulher concebe (RUDGE et al., 2002). É importante ressaltar que não existe uma definição para SM na gravidez. As gestantes que têm o pâncreas com reserva funcional inadequada, não conseguem responder à demanda na produção de insulina no último trimestre e, em decorrência desta hipoinsulinemia relativa, aparece hiperglicemia no final da gravidez, caracterizando o chamado diabetes gestacional. Os conhecimentos existentes na literatura levam a crer que a adaptação metabólica do

organismo materno à gravidez é a responsável por uma gravidez sem patologia. Portanto, a gravidez normal parece ser modelo da SM compensada (RUDGE et al., 2002), enquanto o diabetes gestacional tem muitos aspectos em comum com a SM. Sendo assim, o diabetes gestacional e a hiperglicemia gestacional leve (RUDGE et al., 2005) deveriam ser adicionados à lista dos tradicionais componentes da SM por ocorrer num grupo jovem da população e por representar estágios mais precoces da evolução do diabetes, permitindo a expansão dos conhecimentos e da compreensão da sua patogênese (CLARK et al., 1997).

Na verdade, a gestação é um excelente modelo para o estudo e prevenção do diabetes tipo 2 em mulheres em idades mais jovens, como salientado por Norbert Freinkel na sessão de abertura do Primeiro Workshop Internacional de Diabetes Gestacional (1979): “com as diabéticas gestacionais, somos capazes de descobrir uma população de alto risco para o desenvolvimento futuro de diabetes fora da gestação e usá-las para avaliar a eficácia de medidas preventivas”. Esta visão reforça as conclusões de O’Sullivan em seu clássico trabalho de 1961.

LEITURAS SUPLEMENTARES

- 1 - Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
- 2- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16:442-3.
- 3 - Bonora E, Targher G, Alberiche M et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:57-63.
- 4 - Caramoni P, Zago AJ. Endothelial dysfunction and coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75:173-82.
- 5 - Clark Jr CM, Qiu C, Amerman B et al. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care* 1997; 20:867-71.
- 6 - De leo V, Musacchio MC, Morgante G et al. Polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Minerva Ginecol*, 2003; 55:53-62.

- 7 - DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM- a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15:318-68.
- 8 - Dunaif A, Sorbara L, Delson R et al. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes* 1993; 42:1462-8.
- 9 - Duncan B, Schmidt MI, Pankow JS et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2004; 53:2473-8.
- 10 - Festa A, Dagostino R, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000; 102:42-7.
- 11 - Finkelstein JD. Homocysteine: a history in progress. *Nutrition Reviews* 2000 58: 193-204.
- 12 - Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM et al. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol* 2002; 39:105-10.
- 13 - Folsom AR, Conlan MG, Davis CE et al. For the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Investigators: Relations between hemostasis variables and cardiovascular risk factors in middle-aged adults. *Ann Epidemiol* 1992; 2:481-94.
- 14 - Gagliardi, ART. Resistência à Insulina. *Atheros* 2002; 13:39-41.

- 15 -Gang H, Qiao Q, Tuomilehto J et al .For the DECODE Study Group.
Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women.
Arch Intern Med 2004; 164:1066-76.
- 16 -Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diab Res Clin Pract 2005; 72:219-20.
- 17 -Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes.
Diabetes Care 1998; 21:160-78.
- 18 -Heilbronn LK, Rood J, Janderova L et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metabol 2003; 89:1844-8.
- 19 -Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. Am J Cardiol 1999; 84:28j-32j.
- 20 -Hübl C, Hornnes PJ, Andersen AO. Etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Diabetes 1985; 2:66-70.
- 21 -Kirwan JP, Mouzon SH, Lepercq J et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes 2002; 51:2207-13.
- 22 -Knoop RH, Montes A, Childs M et al. Metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancy. CI Obst Gynecol 1981; 24:21-49.

- 23 - Laperuta-Pauletti TA, Rudge MVC. A hiperglicemia diária diagnosticada pelo perfil glicêmico como fator de risco para hipertensão na gravidez. Dissertação de Mestrado 1998; Faculdade de Medicina de Botucatu.
- 24 - Lonardo A, Loria P, Leonardi F et al. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case control study. Digest Liver Dis 2002; 34:204-11.
- 25 - Martinez TLR. Manual de Condutas Clínicas em Dislipidemias. Rio de Janeiro: 2003. p. 163-81.
- 26 - Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28:412-9.
- 27 - McLaughlin T & Reaven GM. Insulin resistance and hypertension. Patients in double jeopardy for cardiovascular disease. Geriatrics 2000; 55:2832-5.
- 28 - Muscelli E, Natali A, Capaldo B et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. Am J Hypertension 1996; 9:748-52.
- 29 - Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. Diabetic Medicine 2004; 21:810-7.

- 30 -Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:813-23.
- 31 -Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus- a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Eng J Med* 1996; 334:777-83.
- 32 -Rajala M W, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. *The Journal of Clinical Investigation* 2003; 111:225-30.
- 33 -Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: The CARDIA Study. *Ann Epidemiol.* 1998; 8:250-61.
- 34 -Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
- 35 -Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44:121-31.
- 36 -Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA: Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13:610-30.
- 37 -Rudge MVC, Pauletti TAVL, Calderon IMP et al. Síndrome de resistência à insulina: a gravidez é um modelo? *Femina* 2002; 30:461-4.

- 38 - Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD et al. Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. Rev Bras Ginecol Obstet 2005; 27:691-7.
- 39 - Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? Br Med J 2002; 325:157-60.
- 40 - Srihapan M, Reichelt AJ, Opperman ML et al. Ácido siálico total e elementos associados da síndrome metabólica em mulheres com e sem diabetes gestacional prévio. Diabetes Care 2002; 3:120-5.
- 41 - The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponível em http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (2005).
- 42 - Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. Circulation 2002; 106:3143-421.
- 43 - Velásquez E. Complicaciones crónicas del síndrome de ovarios poliquísticos. Revisión. Invest Clin. 2002; 43:205-13.
- 44 - Winkler G, Salamon F, Salamon D et al. Elevated serum tumour necrosis factor-alpha levels can contribute to the insulin resistance in

type II (non insulin-dependent) diabetes and in obesity. Diabetologia
1998; 41:860-2.

CAPÍTULO II



PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME IN PREGNANCY*

* De acordo com normas para publicação na revista "Hypertension in Pregnancy"

**PREGNANCY-INDUCED HYPERTENSION AND METABOLIC
SYNDROME IN PREGNANCY**

Carlos Antonio Negrato

Lois Jovanovic

Marcos Antonio Tambascia

Manoel Henrique Salgado

Cibele Vieira Cunha Rudge

Marilza Vieira Cunha Rudge

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Rua Saint Martin 27-07, Bauru, São Paulo.

Telefone (14) 3234 8915

carlosnegrato@uol.com.br

ABSTRACT

Background: Gestational diabetes, pregnancy-induced hypertension and metabolic syndrome are common, but their relationship is not well understood. The aims of this study were to evaluate the prevalence of pregnancy-induced hypertension and metabolic syndrome (through the presence of its physical and clinical components) in a cohort of pregnant women with a wide range of glucose tolerance and determine what is the relationship between these conditions.

Methods: A prospective study with 127 women was conducted to investigate these relationships. Patients were classified by two methods as having or not gestational diabetes: glycemic profile and a 3-h oral glucose tolerance test with 100 g of glucose; and by the presence of some clinical, physical and biochemical characteristics as having or not metabolic syndrome.

Results: The prevalence of metabolic syndrome's markers such as obesity, higher levels of glucose, triglycerides, total and LDL cholesterol show a tendency to increase with pregnancy's progression. At screening, the prevalence of metabolic syndrome was: 0%; 18.91%; 29.41% and 29.63% in the group that presented normal both tests for diabetes diagnosis, impaired glycemic profile with normal oral glucose tolerance test, normal glycemic profile with impaired oral glucose tolerance test and

both impaired tests, respectively. The prevalence of pregnancy-induced hypertension was 4.35%; 5.40%; 11.77% and 7.40%. Patients with previous history of gestational diabetes and a prepregnancy BMI ≥ 25 kg/m² showed an odds ratio of 3.75 (95% CI 1.03-15.95) and 3.63 (95% CI 1.06-12.49) respectively of presenting metabolic syndrome and/or pregnancy-induced hypertension by 24-28th weeks of gestation.

Conclusions: Previous history of gestational diabetes and prepregnancy BMI ≥ 25 kg/m² are the most related events to the occurrence of pregnancy-induced hypertension and/or metabolic syndrome. The prevalence of both conditions shows a tendency to increase with pregnancy's progression and with glucose tolerance worsening. This increase did not show a regular pattern probably because the glucose intolerant groups received diet counseling, insulin therapy and anti-hypertensive treatment when necessary. Pregnancy-induced hypertension is more frequently found in women that present any degree of glucose intolerance and metabolic syndrome during pregnancy, suggesting that insulin resistance is the physiopathological phenomenon underlying these morbidities.

Keywords: gestational diabetes; pregnancy-induced hypertension; metabolic syndrome; glucose tolerance; insulin resistance.

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) is a spectrum of metabolic abnormalities associated with insulin resistance, which is manifest as relative hyperglycemia, hyperlipidaemia and alterations in arterial blood pressure. The normal physiological response to pregnancy represents a transient excursion into a MS in which several components are acquired: a relative degree of insulin resistance and a definite hyperlipidaemia (1-3). Such metabolic changes of pregnancy are likely to be the result of hormonal changes, either direct or indirect, through regulation of early fat acquisition and its rapid mobilization in the second half of pregnancy (4). These metabolic responses could be considered as “stress” tests of maternal carbohydrate and lipid pathways and vascular function (5).

There are several criteria for definition and diagnosis of MS proposed by many different medical societies. In reality, they recognize the same risk factors, establishing only discrete differences for diagnosis. Among the existing criteria, those from WHO (World Health Organization), EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), NCEP ATP III (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) and more recently the one proposed by the IDF (International Diabetes Federation) are the most well known and used both for research and for clinical purposes (6-9) (Table 1).

The WHO and EGIR's criteria are well established for research purposes since the euglycemic hyperinsulinemic clamp must be done in those individuals who are not type 2 diabetics, neither have glucose intolerance nor impaired fasting glucose. The NCEP ATP III and IDF's criteria are more useful in clinical practice, since there is no need to be present glucose intolerance, type 2 diabetes or insulin resistance, measured by the euglycemic hyperinsulinemic clamp method.

There is no definition for MS in pregnancy. In accordance with recent consensus (6-9) we decided on the following: any one of the two primary criteria (abnormal glycemic profile and/or OGTT) plus at least two of the following secondary criteria: hypertension (systolic blood pressure >140 mmHg or a diastolic blood pressure > 90 mmHg on at least two occasions at least six hours apart); dyslipidemia (plasma triglycerides ≥ 2 SD above the mean of the control group and/or low HDL-Cholesterol <39 mg/dl) and obesity (BMI ≥ 30 Kg/m² and/or waist ≥ 2 SD above the mean of pregnant women belonging to the control group).

The relationship between pregnancy-induced hypertension (PIH), gestational diabetes (GDM) and metabolic syndrome (MS) in pregnancy is not well understood (10,11); a better understanding of the association of these conditions may lead to more effective strategies for prenatal care and may ultimately bring to light a comprehension of their physiopathology.

The relationship between overt diabetes and higher risks of adverse perinatal outcomes is well established; but is controversial if these risks are also important when less severe degrees of maternal glucose intolerance are present. Considering that mild gestational hyperglycemia may occur when features of the metabolic syndrome are present in pregnancy and that it may lead to adverse perinatal outcomes (12-15), the aim of this study was to evaluate the prevalence of MS and the presence of its physical and clinical components in a cohort of pregnant women with a wide range of glucose tolerance, diagnosed between the 24-28th weeks of gestation, and evaluated again at 36th week of gestation and six weeks after delivery (16).

MATERIAL AND METHODS

Subjects

This study was approved by the Institutional Review Board of the School of Medicine of Botucatu - São Paulo State University - UNESP, Brazil. It was conducted between April 1st, 2004 and November 1st, 2005; one hundred and twenty seven women were assigned to participate, if they had one or more risk factors for developing gestational diabetes and/or a fasting plasma glucose level ≥ 90 mg/dl. The study received ethical approval. Patients were informed of the study, and gave their informed consent to enrollment.

Data Collection

All women had a chart containing their age, ethnicity, educational level, family income, height, legs length, weight and length at birth (obtained from maternity's chart for those that still kept it) weight before pregnancy, at 24-28th, 36th weeks of gestation and six weeks after delivery with its respective BMI and the waist-to-hip ratio; they also had their arterial blood pressure measured. Between the 24-28th weeks of gestation they performed a 3-hr OGTT with 100 g of anhydrous glucose after an overnight fast of at least eight hours, and a week later a glycemic profile after receiving instructions for home blood glucose monitoring

(measurement of capillary glucose levels every two hours from 8:00 o'clock AM until 6 o'clock PM). After these procedures they were classified in four groups (Rudge's classification) (17):

GROUP IA – NORMAL OGTT AND GLYCEMIC PROFILE

(NORMOGLYCEMIC OR CONTROL GROUP)

GROUP IB – NORMAL OGTT AND ABNORMAL GLYCEMIC PROFILE

(MILD GESTATIONAL HYPERGLYCEMIA GROUP)

GROUP IIA – ABNORMAL OGTT AND NORMAL GLYCEMIC PROFILE

(GESTATIONAL DIABETES GROUP)

GROUP IIB – ABNORMAL OGTT AND GLYCEMIC PROFILE (OVERT

GESTATIONAL DIABETES GROUP)

The first group is normoglycemic and so considered to be the control group; the other three show increasing severity of glucose intolerance. The normoglycemic group received neither diet counseling nor treatment. The others received diet and physical activity counseling and used insulin therapy when necessary (2.17%, 11.76% and 85.19% respectively, in the groups with mild hyperglycemia, gestational diabetes and overt gestational diabetes).

Blood samples were collected in these three occasions (between 24-28th, at 36th weeks of gestation and six weeks after delivery) to determine levels of glucose, HbA_{1c}, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol and triglycerides. An OGTT with 75 g of

anhydrous glucose and another glycemic profile were performed six weeks after delivery in those patients from groups with mild hyperglycemia, gestational and overt gestational diabetes, to check if they had returned to a state of normal glucose tolerance. Obstetric and gynecological data were obtained as were family's history for diabetes, hypertension, obesity and dyslipidemia. Regular physical activity practice was also investigated.

Height and legs length were measured at the time of screening, using a fixed stadiometer. Trunk length was calculated by deducting the stool height from the measured sitting height. Legs length was calculated by deducting the trunk height from the measured standing height. Weight, blood pressure, waist circumference (at the point of minimal abdominal girth), hip circumference (at the point of maximum extension of the buttocks) (18) were measured at 24-28th, 36th week of gestation and six weeks after delivery. Prepregnancy weight was recorded from patient's recall. Body mass index (BMI) was calculated dividing the weight in kilograms by the square of their height in meters. Obesity was defined as a prepregnancy body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (19).

Gestational age was assigned by last menstrual period with confirmation by first-trimester ultrasound. Births were defined as preterm if maternal gestational age was < 37 weeks. Diagnosis of PIH was done when a systolic blood pressure $> 140 \text{ mmHg}$ or a diastolic blood

pressure > 90 mmHg on at least two occasions at least six hours apart , was first detected during pregnancy (20).

Methods

All glucose determinations were conducted using the glucose oxidase method (Glucose-analyzer II Beckman, Fullerton, CA, USA). Home blood glucose monitoring was performed with an Accu-chek Advantage II Glucometer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Total, LDL, HDL, VLDL cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic colorimetric assay (Vitros 250, Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, New York, USA). HbA_{1c} was determined by HPLC (high performance liquid column) method (Dia-Stat analyzer, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA).

Statistical Analysis

Kruskal-Wallis and chi-square tests were used to compare means for continuous variables or frequencies for discrete variables. Data were presented as mean $\pm$ standard deviation or percentages, with $p < 0.05$ as the significance cut-off. Multiple logistic regression analyzes were performed to evaluate the independent associations of classes of glucose tolerance with PIH and MS in pregnancy.

RESULTS

Our results show that both PIH and GDM were significantly associated with non-Caucasian ethnicity ($p<0.05$), lower educational levels and lower family income ($p<0.01$); these patients also showed higher rates of familiar history of diseases related to MS like diabetes, obesity and hypertension ($p<0.05$), being the late, the most frequently mentioned. Smokers were more commonly found in these groups as did those that used to practice less regularly physical activities, although these data were not statistically significant (Table 2).

Pregnant women with mild hyperglycemia, gestational diabetes and overt gestational diabetes were progressively older, heavier, showed larger waist. They also had higher systolic and diastolic blood pressures prepregnancy, during all gestation and even after delivery ($p<0.01$). They were shorter and had shorter legs than the normoglycemic group ($p<0.05$), and also showed shorter length and lower weight at birth (Table 3).

Using a multiple logistic regression model taking in account several data that are found in the literature as related to the development of GDM, like pregnant's maternal age, maternal GDM during own pregnant's gestation, order of filiation, age of menarche and previous history of polycystic ovaries syndrome, we have found that those with

previous history of gestational diabetes (21), and $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (22,23) showed an odds ratio of 3.75 (95% CI 1.03-15.95) and 3.63 (95% CI 1.06-12.49) respectively of presenting MS by 24-28th weeks of gestation. By the 36th week of pregnancy the frequency of metabolic syndrome's markers was even higher. Our data also show that there was no statistically difference in the prevalence of metabolic syndrome's markers between the three groups that showed any degree of glucose intolerance in the three times they were analyzed (Tables 4, 5 and 6).

Table 1 – Main criteria for clinical identification of the metabolic syndrome

	WHO (1998)	EGIR (1999)
Fasting glycemia (mg/dL)	≥ 110 e/ou	≥ 110
Post-prandial glycemia (mg/dL)	≥ 140	–
Triglicerydes mg/dL	≥ 150	≥ 176
HDL cholesterol mg/dL	< 35(M) / < 39(W)	< 39
Syst/diast BP mmHg	≥ 140/90 or anti-hypertensive treatment	>140/90 or anti-hypertensive treatment
Waist-to-hip ratio	< 0,90(M) / 0,85(W)	–
Body mass index	≥ 30Kg/m ²	–
Waist circumference	–	> 94(M) / 80(W)
Insulinemia	Clamp < Q1	–
Microalbuminuria	≥ 20µg/min or relation albumin-creatinin ≥ 30 mg/g	–
Syndrome's definition	Insulin resistance and/or impaired glycemia + two risk factors	Insulin resistance + two risk factors
	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)
Fasting glycemia (mg/dL)	≥ 110	≥ 100
Triglycerides mg/dL	≥150	≥ 150
HDL cholesterol mg/dL	< 40(M) / < 50(W)	< 40(M) / < 50(W)
Syst/diast BP mmHg	≥ 130/85	≥ 130/85
Body mass index	≥ 30Kg/m ²	–
Waist circumference	> 102(M) / 88(W)	> 90(M) / 80(W)
Syndrome's definition	Three or more risk factors	Waist circumference+ two or more risk factors

Table 2 – Patients demographics

Group	IA	IB	IIA	IIB	P
Number of patients	46	37	17	27	
Ethnicity					
White	89.13%	78.38%	82.35%	59.26%	<0.05*
Mulatto	8.70%	18.92%	11.76%	25.93%	NS
Black	2.17%	2.70%	5.88%	14.81%	NS
Education level (school years)	12.09±3.69	10.62±4.87	9.59±4.62	6.85±5.84	<0.01†
Family income (Brazilian minimum wage)	9.74±5.45	8.55±8.49	8.35±5.43	3.51±3.70	<0.01†
Family history of diabetes	67.39%	70.27%	82.35%	77.78%	NS
Family history of diabetes with insulin use	30.43%	40.54%	47.06%	37.04%	NS
Family history of obesity	54.35%	83.78%	82.35%	74.07%	<0.05‡
Family history of hypertension	76.09%	94.59%	88.24%	77.78%	<0.05‡
Family history of lipid disorders	60.87%	62.16%	58.82%	51.85%	NS
Smoking	21.74%	27.02%	35.29%	27.93%	NS
Regular physical activity pre screening	17.39%	16.22%	5.88%	18.52%	NS
Regular physical activity after screening	26.09%	18.92%	23.53%	22.22%	NS

* p<0.05 group IA versus group IIB

† p<0.01 group IA versus group IIB

‡ p<0.05 group IB versus group IA

Table 3 – Patients physical characteristics

Group	IA	IB	IIA	IIB	P
Age (years)	28.72±5.29	28.49±6.38	31.47±5.08	33.74±5.63	<0.01*
Height (meter)	1.66±0.07	1.64±0.06	1.62±0.06	1.61±0.06	<0.05†
Weight at birth(Kg)	3439.27±617.88	3399.39±493.56	3180.00±808.75	2971.54±906.80	NS
Length at birth (cm)	48.91±2.29	48.76±1.98	47.67±2.39	46.38±3.86	<0.05†
Ponderal index	2.93±0.45	2.90±0.43	2.99±0.48	2.95±0.69	NS
Legs length(cm)	76.10±4.82	75.26±4.16	73.38±4.13	72.94±3.99	<0.05†
Legs/height ratio	45.83±1.49	45.90±1.49	45.29±1.47	45.40±1.24	NS
BMI					
Prepregnancy	23.12±4.53	25.88±6.36	27.81±7.68	28.42±5.83	<0.01*
24-28 th weeks of gestation	25.67±4.40	29.38±6.27	31.06±6.96	31.40±5.28	<0.01*
36 th week of gestation	26.69±5.94	31.03±6.37	32.10±7.28	32.41±5.46	<0.01*
Six weeks after delivery	24.40±4.41	27.72±6.28	28.92±7.02	28.43±5.09	<0.01*
Waist-To-Hip Ratio					
Prepregnancy	0.76±0.06	0.76±0.05	0.86±0.11	0.84±0.11	<0.01*
24-28 th weeks of gestation	0.93±0.07	0.95±0.07	0.97±0.04	0.99±0.06	<0.01*
36 th week of gestation	0.99±0.06	1.00±0.06	1.02±0.05	1.04±0.07	NS
Six weeks after delivery	0.85±0.05	0.88±0.06	0.90±0.05	0.93±0.06	<0.01*
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
Prepregnancy	108.5±7.9	115.4±24.2	114.7±14.2	124.4±23.4	<0.01*
24-28 th weeks of gestation	107.8±10.0	111.1±13.1	114.7±11.8	121.5±18.8	<0.01*
36 th week of gestation	109.8±10.8	112.5±15.0	117.1±16.1	124.1±22.2	<0.01*
Six weeks after delivery	105.8±9.9	114.6±13.8	118.8±17.1	121.9±21.7	<0.01*
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
Prepregnancy	71.1±8.2	75.1±14.6	75.9±9.4	80.4±13.2	<0.01*
24-28 th weeks of gestation	71.6±9.3	74.3±11.2	76.5±11.1	80.0±13.0	<0.01*
36 th week of gestation	72.4±8.0	72.5±10.2	77.6±12.5	83.5±10.9	<0.01*
Six weeks after delivery	71.6±8.8	79.7±12.2	76.9±10.8	85.1±13.1	<0.01*
Hypertension					
Prepregnancy	0%	13.52%	5.88%	29.63%	<0.01‡
24-28 th weeks of gestation	4.35%	18.92%	17.65%	37.03%	<0.01**
36 th week of gestation	4.35%	21.62%	29.41%	40.74%	<0.01**
Six weeks after delivery	4.35%	21.62%	11.76%	51.85%	<0.01**

* p< 0.01 group IIB versus group IA

† p< 0.05 group IA versus group IIB

‡ p<0.01 group IA versus group IIB

‡ p<0.01 group IIB versus group IA, IIA and IB

**p<0.01 group IIB versus IA

Table 4 – Patients biochemicals profile

Groups	IA	IB	IIA	IIB	P
Glucose(mg/dl)					
24-28 th weeks of gestation	74.68±6.72	76.27±10.32	85.13±8.25	107.16±24.57	<0.01*
36 th week of gestation	73.87±8.35	72.98±9.81	82.81±8.99	90.26±15.67	<0.01*
Six weeks after delivery	79.36±7.38	78.89±8.23	85.19±11.11	105.12±36.12	<0.01*
HbA_{1c}(%)					
24-28 th weeks of gestation	4.62±0.52	4.92±0.60	5.15±0.71	6.06±1.06	<0.01*
36 th week of gestation	4.85±0.71	5.12±0.75	5.49±0.63	6.06±0.69	<0.01*
Six weeks after delivery	5.12±0.64	5.12±0.69	5.61±0.56	6.21±1.13	<0.01*
Total cholesterol(mg/dl)					
24-28 th weeks of gestation	229.27±43.56	237.22±44.82	221.44±42.35	187.75±38.58	<0.01†
36 th week of gestation	243.04±45.55	239.35±53.06	225.00±41.29	195.87±33.02	<0.01†
Six weeks after delivery	191.74±41.85	202.54±40.30	198.09±38.70	201.05±39.79	NS
LDL cholesterol(mg/dl)					
24-28 th weeks of gestation	124.28±41.54	130.42±38.96	111.68±34.67	90.97±32.44	<0.01†
36 th week of gestation	131.14±42.14	124.85±48.30	116.45±33.82	96.60±37.68	<0.05‡
Six weeks after delivery	114.67±38.04	121.30±35.42	117.79±33.23	119.81±45.93	NS
HDL cholesterol(mg/dl)					
24-28 th weeks of gestation	69.07±16.96	65.82±16.94	73.17±21.33	53.81±13.57	<0.01**
36 th week of gestation	68.16±15.17	70.77±23.93	65.72±17.77	55.36±13.28	NS
Six weeks after delivery	58.24±13.75	58.01±16.73	56.11±15.03	49.09±11.63	NS
VLDL cholesterol(mg/dl)					
24-28 th weeks of gestation	34.86±12.09	39.99±13.34	36.56±13.92	42.95±9.67	<0.05‡‡
36 th week of gestation	43.75±14.50	42.35±12.83	42.84±17.70	46.94±10.21	NS
Six weeks after delivery	18.85±11.69	23.23±12.72	24.13±13.93	32.19±16.59	<0.01*
Triglycerides(mg/dl)					
24-28 th weeks of gestation	174.37±60.46	220.01±135.34	182.81±69.60	214.76±48.36	<0.05‡‡
36 th week of gestation	218.78±72.45	235.23±152.52	214.09±88.54	239.73±49.68	NS
Six weeks after delivery	94.23±58.48	116.19±63.60	120.63±69.66	160.97±82.97	<0.01*

* p<0.01 group IIB versus IA

† p<0.01 group IB versus IIB

‡ p<0.05 group IA versus IIB

** p<0.01 group IIA versus IIB

†† p<0.05 group IIB versus IA

‡‡ p<0.05 group IB versus IA

Table 5 – Frequency of metabolic syndrome's criteria

Group		IA	IB	IIA	IIB	p
Number of patients		46	37	17	27	
Prepregnancy	Hypertension	0%	13.52%	5.88%	29.63%	<0.05*
	BMI $\geq 25\text{Kg/m}^2$	28.26%	45.95%	52.94%	62.96%	<0.01†
	Waist $\geq 2\text{SD}$	0%	0%	0%	0%	NS
24-28th weeks of gestation	Altered glycemic profile	0%	100%	0%	100%	
	Altered OGTT	0%	0%	100%	100%	
	Hypertension	4.35%	18.92%	17.65%	37.03%	<0.01†
	BMI $\geq 30\text{Kg/m}^2$	13.04%	40.54%	58.82%	51.85%	<0.01‡
	Waist $\geq 2\text{SD}$	4.35%	11.11%	5.88%	18.52%	NS
	HDL $\leq 39\text{mg/dl}$	4.35%	2.70%	11.76%	7.40%	NS
	Triglycerides $\geq 2\text{SD}$	4.35%	10.81%	11.76%	0%	NS
36th week of gestation	Hypertension	4.35%	21.62%	29.41%	40.74%	<0.01‡
	BMI $\geq 30\text{Kg/m}^2$	23.91%	45.95%	70.59%	59.26%	<0.01‡
	Waist $\geq 2\text{SD}$	6.52%	18.92%	17.65%	48.15%	<0.01‡
	HDL $\leq 39\text{mg/dl}$	2.17%	0%	11.76%	7.40%	NS
	Triglycerides $\geq 2\text{SD}$	10.87%	10.81%	17.65%	11.11%	NS
Six weeks after delivery	Hypertension	4.35%	21.62%	11.76%	51.85%	<0.01‡
	BMI $\geq 30\text{Kg/m}^2$	6.52%	21.62%	35.29%	37.03%	<0.01‡
	Waist $\geq 2\text{SD}$	0%	0%	0%	3.70%	NS
	HDL $\leq 39\text{mg/dl}$	4.35%	10.81%	11.76%	18.52%	NS
	Triglycerides $\geq 2\text{SD}$	4.35%	2.70%	5.88%	7.40%	NS

*p<0.05 group IIB versus IA

†p<0.01 group IIB versus IA

‡p<0.01 group IIA versus IA

Table 6 – Patients presenting metabolic syndrome (3 or more criteria)

Time/Group	IA	IB	IIA	IIB	p
Prepregnancy	0%	5.40%	11.76%	14.81%	NS
24-28 th weeks	0%	18.91%	29.41%	29.63%	NS
36th week	0%	21.62%	41.18%	44.44%	=0.05*
Six weeks after delivery	0%	16.22%	11.76%	33.33%	NS

* p=0.05 group IIA versus IA and IB

DISCUSSION

This study demonstrates that PIH is a very common finding alone or associated with other markers of MS. The prevalence of MS in pregnancy increases with the worsening of glucose tolerance: 0%; 18.91%, 29.41% and 29.63% respectively in normoglycemic, mild hyperglycemic, gestational diabetic and overt gestational diabetic groups.

Women with mild gestational hyperglycemia show an impaired glycemic profile and a normal OGTT, and are considered to be normal in the literature. Taking in account PIH as a parameter for diagnosing MS in pregnancy, it was found an increased risk for PIH and pre-eclampsia by 2.26 times and by 2.05 times, that was again increased by 5.59 and 5.22 times, when associated with obesity (24,25). Macrosomia, another parameter frequently found in GDM and/or glucose intolerance, was present in a rate of 51.8% and 53.8% - in overt diabetic and mild hyperglycemic groups respectively, versus 25.6% found in the normoglycemic one (17). So we consider this group as also being glucose intolerant.

This group showed the highest rates of family history of diabetes, diabetes with insulin use, lipid disorders, hypertension and obesity ($p < 0.05$). At screening, these patients showed the highest levels of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides, some of them

important markers of MS. They presented the highest rates of BMI gain and waist-to-hip ratio enlargement through pregnancy.

The prevalence of metabolic syndrome's markers in pregnancy increases with the worsening of glucose tolerance and with the progression of pregnancy. The most prevalent marker is maternal obesity, followed by PIH, elevation of triglycerides, enlargement of the waist and lowering of HDL cholesterol. At 36th week of gestation, the control group showed the highest levels of total and LDL cholesterol, this was probably due to the fact that this group did not receive any kind of treatment or diet counseling (Tables 5 and 6).

PIH as all the other features of MS is increasingly found in women with GDM, but also in women with lower degrees of hyperglycemia (5,26-30). Patients with any degree of glucose intolerance were older (31), heavier (even before pregnancy, showing mainly central fat distribution) and had higher parity, factors that are associated with increased insulin resistance. They were also shorter and had shorter legs (32), what could result in a relatively larger trunk, with a relative reduction in muscle mass in these shorter legs and the presence of more insulin-resistant fat cells in the abdominal area. Their educational levels and family income were also lower what could let environmental influences operate in utero or in adverse childhood socioeconomic circumstances, what could finally contribute to their lower weight and length at birth and a shorter stature in adulthood. According to the hypothesis of the thrifty phenotype, low birth

weight is related to a higher peripheral insulin resistance as well as to the appearance of clinical correlates of insulin resistance syndrome, including type 2 diabetes (33). Our data suggest that both in milder as well as in more severe degrees of gestational hyperglycemia, the presence of MS is common. This condition may reflect greater maternal insulin resistance, leading to increased infant growth, as a consequence of diminished glucose disposal leaving more glucose for the fetus.

In conclusion, our data support that there is an overlap of PIH, MS and worsening of glucose tolerance; these findings suggest that PIH and GDM present clinical and laboratorial features of insulin resistance and should be added to the components of MS occurring in a young group of the population, long before the development of overt type 2 diabetes (34,35).

REFERENCES

- 1 - Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 10: 1258-1265.
- 2 - Martin U, Davies C, Hayavi S, Hartland A, Dunne F. Is normal pregnancy atherogenic? *Clinical Science* 1999; 96: 421-425.
- 3 - Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CWG. Normal pregnancy and pre-eclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 170: 80-86.
- 4 - Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 614-620.
- 5 - Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002; 325: 157-160.
- 6 - Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.

- 7 - Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-443.
- 8 - Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary. NIH Publication May 2001; 01-3670.
- 9 - The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from:
http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
(2005).
- 10 - Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 269-272.
- 11 - Rudge MVC, Pauletti TAVL, Calderon IMP et al. Síndrome de resistência à insulina: a gravidez é um modelo? *Femina* 2002; 30: 461-464.
- 12 - Bo S, Menato G, Gallo M-L, et al. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 335-340.
- 13 - Vambergue A, Nuttens MC, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen JP, Fontaine P. Is mild gestational hyperglycaemia associated with

maternal and neonatal complications? The Diagest Study. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 203-208.

14 -Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol* 1999; 16(6): 269-275.

15 - Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, Lima L, Duncan BB. For the Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Prevalence of gestational diabetes mellitus- do the new WHO criteria make a difference? *Diabetic Medicine* 2000; 17: 376-380.

16 - Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 259-270.

17 -Rudge MVC. Perfil glicêmico e teste de tolerância à glicose (GTT) no diagnóstico do Diabete na gestação. Tese de Livre Docência- Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Botucatu, 1983; 86p.

18 - Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C et al. Circumferences. In: *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, Illinois; 1988: 39-54.

19 - World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000.

- 20 - Davey DA, I Mac Gyllivray. The classification and a definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 158: 892.
- 21 - Lauenborg J, Mathiensen E, Hansen T, Glümer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Hornnes P, Pedersen O, Damm P. The prevalence of metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7): 4004-4010.
- 22 - Langer O, Yogev Y, Xenakis E M J, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: The impact of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1768-1776.
- 23 - Erez-Weiss I, Erez O, Shoham-Vardi I, Holcberg G, Mazor M. The association between maternal obesity, glucose intolerance and hypertensive disorders of pregnancy in nondiabetic pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24: 125-136.
- 24 - Laperuta-Pauletti TA, Rudge MVC. A hiperglicemia diária diagnosticada pelo perfil glicêmico como fator de risco para hipertensão na gravidez. Dissertação de Mestrado; 1998; Faculdade de Medicina de Botucatu.
- 25 - Bloomgarden ZT. Second world congress on the insulin resistance syndrome. Hypertension, cardiovascular disease, and treatment approaches. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 2073-2080.

- 26 - Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004; 175: 189-202.
- 27 - Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TA. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 1995-2000.
- 28 - Parretti E, Lapolla A, Dalfrà M, Pacini G, Mari A, Cioni R, Marzari C, Scarselli G, Mello G. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension* 2006; 47: 449-453.
- 29 - Pouta A, Hartikainen A, Sovio U, Gissler M, Laitinen J, McCarthy MI, Roukonen A, Elliot P, Järvelin M. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. *Hypertension* 2004; 43: 825-831.
- 30 - Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1148-1153.
- 31 - Lao TT, Ho L, Chan BCP, Leung W. Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29(4): 948-9.
- 32 - Moses RG, Mackay MT. Gestational diabetes: Is there a relationship between leg length and glucose tolerance? *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1033-1035.

- 33 - Seghieri G, Anichini R, De Bellis A, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC. Relationship between gestational diabetes mellitus and low maternal birth weight. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1761-1765.
- 34 - Clark CM, Qiu C, Amerman B, Porter B, Fineberg N, Aldasouqi S, Golichowski A. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care* 1997; 20(5): 867-871.
- 35 - Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2003; 21: 103-113.



**MILD GESTATIONAL HYPERGLYCEMIA AS A RISK FACTOR
FOR METABOLIC SYNDROME IN PREGNANCY AND ADVERSE
PERINATAL OUTCOMES***

**HIPERGLICEMIA GESTACIONAL LEVE COMO FATOR DE
RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA NA GRAVIDEZ E
MORBIDADE PERINATAL***

* De acordo com normas para publicação na revista "Diabetes Care"

**MILD GESTATIONAL HYPERGLYCEMIA AS A RISK FACTOR FOR
METABOLIC SYNDROME IN PREGNANCY AND ADVERSE
PERINATAL OUTCOMES**

**HIPERGLICEMIA GESTACIONAL LEVE COMO FATOR DE RISCO
PARA SÍNDROME METABÓLICA NA GRAVIDEZ E MORBIDADE
PERINATAL**

Carlos Antonio Negrato

Lois Jovanovic

Marcos Antonio Tambascia

Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Bruno Geloneze Neto

Marilza Vieira Cunha Rudge

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Rua Saint Martin 27-07, Bauru, São Paulo.

Telefone (14) 3234 8915

carlosnegrato@uol.com.br

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aims of this study were to evaluate: the prevalence of metabolic syndrome (MS) in a cohort of pregnant women with a wide range of glucose tolerance; prepregnancy risk factors for MS during pregnancy and its effects on adverse perinatal outcomes (APO).

RESEARCH DESIGN AND METHODS: One hundred and thirty six women with positive screening for gestational diabetes (GDM) were classified by two diagnostic methods: glycemic profile and 100g OGTT as normoglycemic, mild gestational hyperglycemic, GDM and overt GDM: Markers of insulin resistance were measured between 24-28th and 36th weeks of gestation, and six weeks after delivery.

RESULTS: The prevalence of MS was: 0%; 20.00%; 23.52% and 36.36% in normoglycemic, mild hyperglycemic, GDM and overt GDM groups, respectively. Previous GDM, BMI $\geq$ 25, hypertension, family history of diabetes, history of prematurity, respiratory distress syndrome and polihydramnios were statistically significant prepregnancy predictors for MS, that by its turn increased the occurrence of APO ($p=0.01$).

CONCLUSIONS: The prevalence of MS increases with the worsening of glucose tolerance and is an independent predictor of APO; impaired glycemic profile identifies pregnancies with important metabolic abnormalities that are linked to APO occurrence even in the presence of a

normal OGTT; GDM is underdiagnosed, not correctly prevented and consequently mistreated; maternal genotypes and phenotypes associated with MS in pregnancy may underlie intrauterine growth restriction and fetal programming. In turn this will lead to a perpetuation of risk factors for the development of glucose intolerance, MS and other metabolic abnormalities through generations.

INTRODUCTION

Gestational diabetes (GDM) has short and long-term important consequences for the fetus, the newborn and the mother (1,2). Pregnant women that show mild hyperglycemia, but do not meet the criteria for GDM can still present glucose-mediated macrosomia, the same perinatal mortality rate and adverse perinatal outcomes as those with GDM (3-11).

As pregnancy progresses, there is an increasing tissue resistance to insulin that creates a greater demand for more insulin. In the great majority of pregnancies, this demand is readily met, so the balance between insulin resistance and insulin supply is maintained. However, if resistance becomes dominant the women will present hyperglycemia. This generally occurs in the last half of pregnancy, with insulin resistance increasing progressively until delivery, when, in most cases, it rapidly disappears. As it happens in type 2 diabetes and in metabolic syndrome (MS), GDM is associated with both insulin resistance and impaired insulin secretion (12-14); these disorders also share the same risk factors, have a corresponding prevalence within a given population and the same genetic susceptibility (15). Therefore they are assumed to be etiologically indistinct, with one preceding the other, being many of the known metabolic components of the MS predictive of GDM. It could be

considered that GDM is one phase of the MS, that is referred to the constellation of hyperinsulinemia, insulin resistance, obesity, dyslipidemia, hypertension, and type 2 diabetes or impaired glucose tolerance (16).

The presence of MS increases the risk of atherosclerosis and coronary heart disease (17) and its clinical impact has been proved as a cause of marked increase in cardiovascular morbidity and mortality (18,19). It is not known if mild degrees of hyperglycemia are associated to the components of MS and if the presence of these components are related to an increased risk of adverse perinatal outcomes (APO).

OBJECTIVES

The aims of this study were to: 1- evaluate the prevalence of MS and the presence of its physical and clinical components in a cohort of pregnant women with a wide range of glucose tolerance; 2- analyze prepregnancy risk factors for the development of MS during pregnancy; 3- determine whether MS in mid-pregnancy could predict APO.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

This study was approved by the Institutional Review Board of the School of Medicine of Botucatu - São Paulo State University - UNESP, Brazil. It was held from April 2004 through November 2005. One hundred and thirty six women with singleton pregnancies, were assigned to participate if they presented a fasting glycemia level $\geq 90\text{mg/dl}$ and/or risk factors for developing GDM. In the 3rd trimester (24-28th weeks of gestation) a 100g OGTT and a glycemic profile were done; the cutoff values were those proposed by Carpenter & Coustan (20) and Rudge et al. (21). After these procedures they were classified in four groups.

Table 1: Cut-off values for 100g OGTT (Carpenter & Coustan) and for glycemic profile (Rudge et al.)

100g-OGTT	mg/dl	Glycemic profile	mg/dl
Fasting	≥ 95	Fasting	≥ 90
1 hour	≥ 180		
2 hours	≥ 155		
3 hours	≥ 140		
		1-2 hours post prandial	≥ 130

Maternal characteristics such as age, parity, ethnicity, educational level, family income (Brazilian minimum wage), weight and

length at birth, weight and body mass index (BMI) prepregnancy, family's history of diabetes, hypertension, obesity and dyslipidemia were recorded. At screening, weight, height, legs length, blood pressure, waist circumference (at the point of minimal abdominal girth), hip circumference (at the point of maximum extension of the buttocks) (22) were measured. BMI was calculated dividing weight in kilograms by the square of their height in meters. Obesity was defined as a prepregnancy body mass index (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$ (23). Hypertension was considered when a systolic blood pressure $>140\text{ mmHg}$ or a diastolic blood pressure $> 90\text{ mmHg}$ on at least two occasions at least six hours apart, was detected (24). The waist-to-hip ratio was calculated dividing waist by hip circumferences

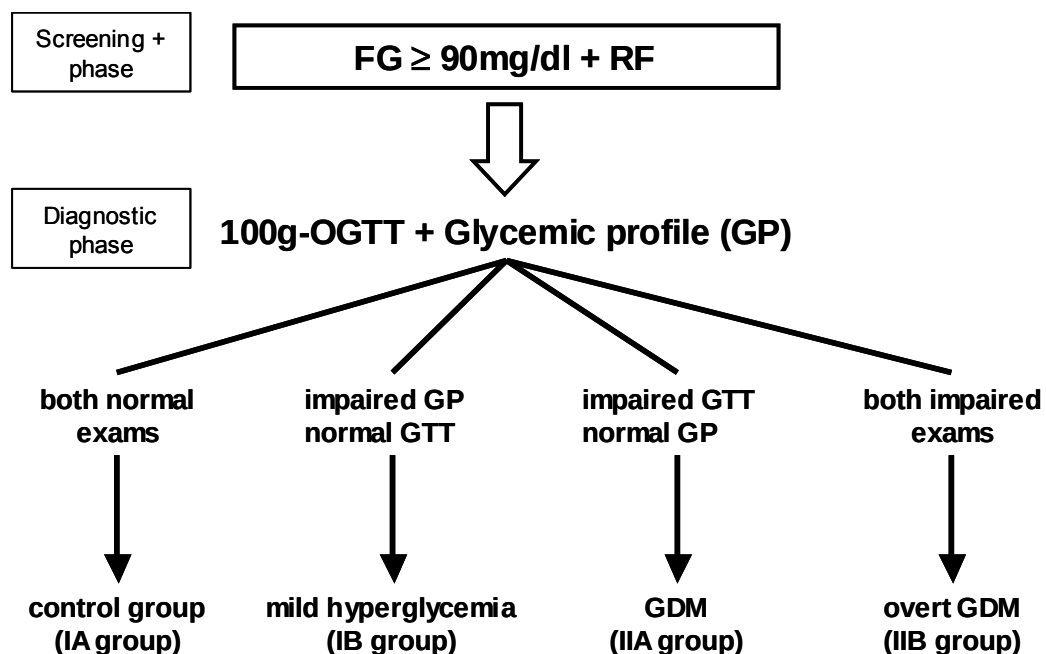


Figure 1 – Diagram for screening and diagnosis flow through the study

Blood samples were collected at the time the OGTT was done, at 36th weeks of gestation and six weeks after delivery, to determine fasting levels of glucose, HbA_{1c}, insulin, total, HDL, LDL, VLDL cholesterol and triglycerides. A 75g OGTT was performed six weeks after delivery in those patients that presented glucose intolerance during pregnancy to check if they had returned or not to a normal glucose tolerant state.

All glucose determinations were conducted using glucose oxidase method (Glucose-analyzer II Beckman, Fullerton, CA, USA). Home blood glucose monitoring was performed with an Accu-chek Advantage II Glucometer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Total, LDL, HDL, VLDL cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic colorimetric assay (Vitros 250, Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, New York, U.S.A). HbA_{1c} was determined by HPLC (high performance liquid column) method (Dia-Stat analyzer, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) and insulin using a specific radioimmunoassay kit (Linco Research, St. Charles, MO). Laboratory standards quality were routinely measured.

Fetal data collected included, birth weight, length, ponderal index, gender, gestational age at delivery, Apgar scores, perinatal morbidity and congenital malformations. Births were defined as preterm if gestational age was < 37 weeks. Morbidity was defined as the need for a baby to be admitted to a special care nursery (SCN). Adverse perinatal outcome was diagnosed in the presence of any morbidity like

malformations, respiratory distress syndrome, icterus, infections, LGA, SGA, macrosomia, hypoglycemia, hypocalcemia, etc.

Ponderal index, the ratio between 100 times the weight and the cube of the length in cm, was calculated (25). The relation of newborns weight to gestational age was done according to Lubchenco's classification (26).

As there is no definition for MS in pregnancy, we adopted the following: any one of the three primary criteria [impaired glycemic profile and/or impaired OGTT or hyperinsulinemia (≥ 2 SD above the mean of the controls)], plus at least two of the following secondary criteria: hypertension (systolic blood pressure >140 mmHg or a diastolic blood pressure > 90 mmHg on at least two occasions at least six hours apart); dyslipidemia (plasma triglycerides ≥ 2 SD above the mean of the control group and/or low HDL-Cholesterol <39 mg/dl) and obesity (BMI ≥ 30 Kg/m² and/or waist ≥ 2 SD above the mean of pregnant women belonging to the control group) (27-29).

Statistical Analysis

Analysis of variance (ANOVA) and chi-square test were performed to compare means for continuous variables or Kruskal-Wallis for discrete variables. Friedman test was performed to compare repeated measures for variables without normal distribution. Means comparisons

were done by Student's *t* and Dunn tests. Data were presented as mean $\pm$ standard deviation or percentages, with p-value <0.05 as the significance cut-off.

RESULTS

Data were available from 46 control group patients (IA group), 40 mild hyperglycemic (IB group), 17 GDM (IIA group) and 33 overt GDM (IIB group). Results are shown in Tables 2 to 6.

Women with overt diabetes were older ($p<0.002$), had lower education levels ($p<0.001$), lower family income ($p<0.001$) were about 5cm shorter than the normoglycemic group ($p<0.001$) and had approximately 3cm shorter legs ($p=0.014$). At birth, the overt GDM women were shorter ($p=0.05$) and weighted less ($p=0.042$) than control group. Prepregnancy, they had higher BMI ($p=0.001$), larger waist ($p<0.001$), higher systolic ($p=0.003$) and diastolic blood pressure ($p=0.003$). At screening, they had higher BMI ($p<0.001$), larger waist ($p<0.001$), larger waist-to-hip ratio ($p=0.002$), higher systolic ($p=0.002$) and diastolic ($p=0.02$) blood pressure, higher fasting glucose ($p<0.001$), HbA_{1c} ($p<0.001$) and triglycerides ($p=0.016$), total ($p=0.001$), LDL ($p=0.001$), HDL ($p=0.014$) and VLDL ($p=0.037$) cholesterol. Women with mild hyperglycemia (IB group) also had lower education level ($p<0.001$) and shorter legs ($p=0.014$) than those in the control group. At screening they had higher BMI ($p<0.001$) and larger waist ($p<0.001$) (Tables 2 and 3).

The results of homeostasis model assessment (HOMA), proposed as a simple and inexpensive technique to evaluate insulin

resistance and β -cell function *in vivo* (Matthews et al, 1985) (30), are on Table 4. The follow-up of the groups showed that normoglycemic group had high levels of HOMA IR ($p<0.001$) and HOMA-B ($p=0.001$) at screening and at 36th weeks of gestation that returned to normal levels (31) 6 weeks after delivery ($p<0.05$). The mild hyperglycemic, GDM and overt GDM had high levels of HOMA IR at screening and at 36th weeks of gestation that persisted even six weeks after delivery. At screening the highest level of HOMA-IR and the lowest of HOMA- β were found in overt GDM group ($p=0.0081$); no significant difference was found in HOMA-IR at 36th weeks of gestation between all glucose intolerant groups, but HOMA- β levels were higher in control and mild hyperglycemic groups ($p<0.05$). Six weeks after delivery the highest HOMA-IR and the lowest HOMA- β levels were found in GDM group.

Data concerning the prevalence of MS, considering or not waist circumference are shown on Table 5. There was a significantly increased prevalence of MS in all three hyperglycemic groups: 20.00%, 23.52% and 36.36%, in mild hyperglycemic, GDM and overt GDM, respectively ($p<0.001$), being significant the difference between normoglycemic group (IA) versus mild hyperglycemic (IB), GDM (IIA) and overt GDM groups (IIB). When evaluating the independent role of the components of MS for each category of glucose tolerance, the mild hyperglycemia presented increased hypertension ($p<0.001$), waist circumference ($p<0.01$) and acanthosis nigricans ($p<0.001$). The GDM and

overt GDM, besides these parameters presented increased obesity ($p < 0.01$).

The whole group was classified as having or not MS independently of glucose tolerance status as shown in Table 6. The offspring of mothers with MS presented significantly higher prevalence of LGA ($p = 0.0409$), overweight (ponderal index) ($p = 0.001$), Apgar score < 7 at one ($p = 0.0083$) and two minutes ($p = 0.041$) and APO ($p = 0.0135$).

CONCLUSIONS

There is a consensus that gestational diabetes is associated with a significant risk of APO. However, the risk of APO associated with less severe degrees of maternal glucose intolerance than overt diabetes is controversial (32). Not only GDM but also mild hyperglycemia (pregnant women with impaired glycemic profile but normal 100g OGTT) present glucose-mediated macrosomia, the same perinatal mortality rate as GDM and APO (11). The same results are related by many authors in pregnant women who do not meet the criteria for GDM (5-10). Two to twelve years after the index pregnancy, mild gestational hyperglycemic women present the same conversion rate to type 2 diabetes than those with GDM (33,34)

So, GDM could be a component of MS, that is the association of hyperglycemia or insulin resistance, to hypertension, visceral obesity and dislipidemia (16), and thus increasing the risk of atherosclerosis and coronary heart disease (35,36). It is not known whether minor degrees of gestational hyperglycemia can be associated with the components of MS and, whether this latter condition may increase the risk of APO. This led us to explore the metabolic nature of mild gestational hyperglycemia and GDM as part of the insulin resistance syndrome.

The worsening of glucose tolerance was directly associated with age (37), non-white ethnicity, lower education levels, lower family income (38), lower weight and length at birth (39), lower height and shorter legs in adulthood (40), higher BMI, larger waist, larger waist-to-hip ratio (41), higher systolic and diastolic blood pressure (42). Laboratory findings of lower total, LDL and HDL cholesterol and higher levels of VLDL cholesterol and triglycerides were also associated with the worsening of glucose tolerance. Many of these features are components of MS.

It was found an association between the worsening of glucose tolerance and the prevalence of MS, considering or not waist circumference; no significant difference was found when waist circumference was not considered, showing that this measure is minimally influenced by uterine growth between the 24-28th weeks of gestation (43), and so doesn't influence the diagnosis of MS in this moment of pregnancy. Among the classical components of MS, hypertension, obesity, acanthosis nigricans and larger waist circumference were more frequently found in mild hyperglycemia as well as in GDM groups.

Typically, a condition of insulin resistance develops in the second and third trimester of pregnancy. The impairment of insulin sensitivity, however, makes pregnancy a diabetogenic condition. Predisposing factors must play a role, so that glucose homeostasis is usually restored soon after delivery is completed (44). Using the homeostasis model assessment (HOMA) to assess beta cell function and

insulin resistance, we have found that all groups of pregnant women presented some degree of insulin resistance (HOMA-IR) at screening, being these indexes higher in the more glucose intolerant groups.

In the control group (normal 100g OGTT and glycemic profile), the HOMA-IR and HOMA- β evolution confirm the typical insulin resistance that characterizes normal pregnancy accompanied by a compensatory hyperinsulinemia that returns to normal levels six weeks after delivery (44). Patients that presented mild hyperglycemia (impaired glycemic profile and normal OGTT), showed high HOMA-IR and HOMA- β during pregnancy, that was still present after delivery, showing that besides presenting insulin resistance, they also had a compensatory hypersinsulinemia. The GDM group (impaired OGTT and normal glycemic profile) had the highest HOMA-IR after pregnancy and the lowest HOMA- β , that started to decline at 36th weeks of gestation, pointing to the presence of some insulin deficiency already present by this time; finally the overt GDM group (both impaired tests) showed the highest levels of HOMA-IR at screening and low HOMA- β levels since the screening; these low levels still persisted after delivery, what points to the presence of both physiopathological mechanisms that are present in GDM as well as in type 2 diabetes: insulin resistance and insulin deficiency.

Women that showed the highest insulin resistance levels calculated by HOMA-IR at screening were significantly smaller at birth (lower weight and length). So, maternal genotypes and phenotypes

associated with MS in pregnancy may underlie intrauterine growth restriction and fetal programming. In turn this will lead to a perpetuation of risk factors through generations. We cannot influence genotype, but phenotype might be altered. Therefore, improving mother's risk factors status and metabolic profiles before or early in pregnancy, through lifestyle changes, could benefit fetal development and reduce the metabolic risks for future generations.

A suggestion deriving from these data is that the glycemic profile makes it possible to screen a "high-risk" group of pregnant women with metabolic abnormalities, even independently from the results of the OGTT. These findings justify the inclusion of mild hyperglycemia along with GDM and overt GDM (16) as components of MS.

In conclusion, our data support: 1- That the prevalence of MS increases with the worsening of glucose tolerance, 2- The role of glycemic profile as a diagnostic test to identify metabolic abnormalities related to MS in pregnancy and APO, 3- The importance of MS diagnosed in mid-pregnancy, as an important predictor of macrosomia in both GDM women and in mild hyperglycemia, not currently classified as GDM. 4-That the search of the components of the MS, to identify high risk subjects for APO, might be warranted.

REFERENCES

- 1- Bo Simona, Menato G, Gallo M-L et al: Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:335-340, 2004
- 2- Dabelea D, Pettit D: Long-term implications: child and adult. In Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC; Leiva A; Langer O. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. Martin Dunitz, London, 2003, 628 p.
- 3- Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J: Gestational diabetes mellitus: a survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes* 40:74-78,1991.
- 4- Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD et al: Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. *Rev Bras Ginecol Obstet* 27(11): 691-697, 2005
- 5- Sermer M, Naylor CD, Gare Dj, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D et al: For the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Investigators. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 173:146-156, 1995

- 6- Mello G, Parretti E, Mecacci F, Lucchetti R, Cianciulli D, Lagazio O et al: Anthropometric characteristics of full-term infants: effects of varying degrees of 'normal' glucose metabolism. *J Perinat Med* 25:197-204, 1997
- 7- Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L: Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol* 16:269-275, 1999
- 8- Vambergue A, Nuttens MC, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen JP, Fontaine P: Is mild gestational hyperglycemia associated with maternal and neonatal complications? The Digest study. *Diabet Med* 17: 203-208, 2000
- 9- Aberg A, Rydhstroem H, Frid A: Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnant outcome: a population based study in southern sweden. *Am J Obstet Gynecol* 184: 77-83, 2001
- 10- Scholl TO, Sowers MF, Chen X, Lenders C: Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *Am J Epidemiol* 154:514-520, 2001
- 11- Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LMSS: Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10 year analysis. *Gynecol Obst Invest* 50:108-112, 2000

- 12- Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS: Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 34:380-389, 1985
- 13- Catalano PM, Tysbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB et al: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 264:E60-E67, 1993
- 14- Kuhl C: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes* 40:18-24, 1991
- 15- Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M: Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med* 21,103-113, 2003
- 16- Clark CM, Qiu C, Amerman B, Porter B, Fineberg N, Aldasouqi S et al: Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care* 20(5):867-871, 1997
- 17- Davis CL, Gutt M, Llabre MM, Marks JB, O'Sullivan MJ, Potter JE, et al: History of gestational diabetes, insulin resistance and coronary risk. *J Diabetes Complic* 4:216-223, 1999
- 18- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24: 683-689, 2001

- 19- Mestman JH: Interaction between pregnancy, gestational diabetes and long-term maternal outcome. In Reece A, Coustan DR, Gabbe SG. *Diabetes in women adolescence, pregnancy and menopause*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2004. 492 p.
- 20- Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144:768-773, 1982
- 21- Rudge MVC: *Perfil glicêmico e teste de tolerância à glicose (GTT) no diagnóstico do Diabete na gestação*. Tese de Livre Docência-Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, 1983.
- 22- Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C et al: Circumferences. In: *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, Illinois 39-54, 1988
- 23- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
- 24- Davey DA, I Mac Gyllivray: The classification and a definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158:892, 1984
- 25- Röhrer F: Eine neue sormel zur bestimmung der korperfulle, korr. –B1 *Ges Antropol* 39:5, 1908

- 26- Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E: Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 37(3): 403-408, 1966
- 27- Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539-553, 1998
- 28- Balkau B, Charles MA: for the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Comment of the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Med* 16: 442-443, 1999
- 29- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed 2005.
- 30- Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
- 31- Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR et al: The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diab Res Clin Pract* 72: 219-220, 2005

- 32- HAPO study cooperative research group: The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) Study. *International journal of Gynecology and Obstetrics* 78:69-77, 2002
- 33- Silva MRG, Calderon IMP, Gonçalves LC, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP: Prevalence of diabetes mellitus in women with prior gestational hypoglycemia. *Rev Saúde Pública* 37(3):345-350, 2003
- 34- Buchanan T, Catalano P: The pathogenesis of GDM: implication for diabetes after pregnancy. *Diabetes Rev* 3:584-601, 1995
- 35- Meyers-Seifer CH, Vohr BR: Lipid levels in former gestational diabetic mothers. *Diabetes Care* 19:1341-1356, 1996
- 36- Davis CL, Gutt M, Llabre MM, Marks JB, O'Sullivan MJ, Potter JE et al: History of gestational diabetes, insulin resistance and coronary risk. *J Diabetes Complic* 4:216-223, 1999
- 37- Lao TT, Ho L, Chan BCP, Leung W: Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29(4): 948-949, 2006
- 38- Wadsworth MEJ, Hardy RJ, Paul AA, Marshall SF, Cole TJ: Leg and trunk length at 43 years in relation to childhood health, diet and family circumstances; evidence from the 1946 national birth cohort. *Int J Epidemiol* 31:383-390, 2002

- 39- Seghieri G, Anichini R, De Bellis A, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC: Relationship between gestational diabetes mellitus and low maternal birth weight. *Diabetes Care* 25(10): 1761-1765, 2002
- 40- Moses RG, Mackay MT: Gestational diabetes: is there a relationship between leg length and glucose tolerance? *Diabetes Care* 27(5): 1033-1035, 2004
- 41- Langer O, Yogev Y, Xenakis E M J, Brustman L: Overweight and obese in gestational diabetes: The impact of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 192: 1768-1776, 2005
- 42- Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C: Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol* 158: 1148-1153, 2003
- 43- Branchtein L, Schmidt MI, Mengue SS, Reichelt AJ, Matos MCG, Duncan BB: Waist circumference and waist-to-hip ratio are related to gestational glucose tolerance. *Diabetes Care* 20:509-511, 1997
- 44- Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S: Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 19:259-270, 2003

TABLES

Table 2: Sociodemographic and clinical characteristics of the cohort according to glucose tolerance status (IA=normal glucose tolerance; IB=Impaired glycemic profile; IIA=Impaired 100g OGTT; IIB=Impaired 100g OGTT and glycemic profile)

Variables	Groups				P
	IA	IB	IIA	IIB	
Number	46	40	17	33	
Age (years)	28.71±5.29	28.80±6.47	31.47±5.07	33.18±5.67	0.002 ⁽¹⁾
White (%)	89.1	77.5	82.4	60.6	0.025 ⁽²⁾
Education level (school years)	12.08±3.69	10.77±4.73†	9.58±4.62	7.15±5.45	<0.001 ⁽³⁾
Family income	9.73±5.45	7.71±5.82	8.35±5.43	3.58±3.60	<0.001 ⁽⁴⁾
Diabetes in first degree relatives (%)	70.5	67.5	82.4	78.8	0.556
Smoking (%)	21.7	27.5	35.3	27.3	0.743
Maternal weight at birth (g)	3429.26±617.87	3406.57±480.08	3180.00±808.74	2965.55±757.97	0.042 ⁽⁵⁾
Maternal length at birth (cm)	48.91±2.28	48.74±1.93	47.66±2.38	47.16±3.56	0.05 ⁽⁶⁾
Maternal ponderal index	2.85±0.24	2.86±0.26	2.91±0.25	3.05±0.61	0.224

(1) p<0.05 IIB x IA, IB;

(2) p<0.01 IA x IIB;

(3) p<0.05 IIB x IB, IIA, IA ; IB x IA;

(4) p<0,01 IA x IIB; IB x IIB ; IIA x IIB;

(5) p<0.05 IIB x IB, IA;

(6) p<0.05 IIB x IA.

Table 3: Anthropometric (pre-pregnancy and at screening) and laboratory characteristics at screening according to glucose tolerance status during pregnancy

Variables	Groups				p-value
	IA	IB	IIA	IIB	
Height (meter)	1.65±0.07	1.64±0.05	1.61±0.05	1.60±0.05	0.001 ⁽¹⁾
Legs length (cm)	76.09±4.81	75.35±4.01	73.38±4.13	73.19±4.17	0.014 ⁽²⁾
BMI					
Prepregnancy	23.12±4.52	25.82±6.18	27.81±7.68	28.5±6.94	0.001 ⁽³⁾
At screening	25.67±4.39	29.36±6.12	31.06±6.95	31.45± 6.03	<0.001 ⁽⁴⁾
Waist					
Prepregnancy	69.61±5.19	81.54±11.31	90.33±18.61	101.86±15.10	<0.001 ⁽⁵⁾
At screening	95.97±10.19	104.51±11.34	107.68±14.48	108.27±9.80	<0.001 ⁽⁶⁾
Waist-to-hip ratio					
Prepregnancy	0.76±0.06	0.76±0.05	0.86±0.11	0.87±0.11	0.040
At screening	0.93±0.07	0.95±0.07	0.97±0.04	0.99±0.07	0.002 ⁽⁷⁾
Systolic blood pressure (mmHg)					
Prepregnancy	108.4±7.8	115.5±23.3	114.7±14.1	125.4±25.8	0.003 ⁽⁸⁾
At screening	107.7±9.9	111.0±12.5	114.7±11.7	120.6±17.6	0.002 ⁽⁹⁾
Diastolic blood pressure (mmHg)					
Prepregnancy	71.0±8.2	75.0±14.1	75.8±9.3	81.2±12.9	0.003 ⁽¹⁰⁾
At screening	71.5±9.2	74.5±10.8	76.4±11.1	79.3±12.2	0.02 ⁽¹¹⁾
At screening					
Fasting glucose(mg/dl)	73.76±8.72	74.87±9.60	87.23±11.70	114.46±23.68	<0.001 ⁽¹²⁾
HbA _{1c} (%)	4.57±0.45	4.95±0.59	5.15±0.71	5.98±1.00	<0.001 ⁽¹³⁾
Total cholesterol(mg/dl)	229.26±43.55	236.79±44.56	221.43±42.35	195.54±43.00	0.001 ⁽¹⁴⁾
LDL cholesterol(mg/dl)	124.28±41.53	130.26±37.84	111.68±34.66	94.25±33.05	0.001 ⁽¹⁵⁾
HDL cholesterol(mg/dl)	69.06±16.95	66.14±16.46	73.16±21.32	57.81±16.29	0.014 ⁽¹⁶⁾
VLDL cholesterol(mg/dl)	34.86±12.09	39.44±13.37	36.55±13.92	43.46±11.70	0.037 ⁽¹⁷⁾
Triglycerides (mg/dl)	174.36±60.45	215.76±131.72	182.81±69.59	217.32±58.53	0.016 ⁽¹⁸⁾

(1) p<0.05 IIB x IB, IA ; IIA x IA;

(2) p<0.05 IA x IIB, IIA, IB;

(3) p<0.05 IA x IIA,IIB;

(4) p<0.05 IA x IB, IIA,IIB;

(5) p<0.05 IA x IB, IIA, IIB;

(6) p<0.05 IA x IB, IIA, IIB;

(7) p<0.05 IA x IIA, IIB ; IB x IIB;

(8) p<0.01 IA x IIB;

(9) p<0.01 IA x IIB;

(10) p<0.01 IA x IIB;

(11) p<0.05 IA x IIB;

(12) p<0.001 IA x IIB, IB x IIB ; p<0.01 IA x IIA ; p<0.05 IB x IIA, IIA x IIB;

(13) p<0.001 IA x IIB ; IB x IIB;

(14) p<0.05 IIB x IIA, IA, IB;

(15) p<0.05 IIB x IA, IB;

(16) p<0.05 IIB x IA, IIA;

(17) p<0.05 IA x IIB;

(18) p<0.05 IA x IIB;

Table 4: Homa-IR and Homa- β values in a longitudinal follow-up of pregnant women according to glucose tolerance status at 24-28th and 36th weeks of gestation and 6 weeks after delivery according to glucose tolerance status during pregnancy

Weeks	Groups							
	IA		IB		IIA		IIB	
	HOMA IR	HOMA β	HOMA IR	HOMA β	HOMA IR	HOMA β	HOMA IR	HOMA β
24-28 th	2.26 $\pm$ 2.35	367.53 $\pm$ 440.05	3.02 $\pm$ 3.07	429.50 $\pm$ 362.80	2.85 $\pm$ 1.52	347.50 $\pm$ 354.40	3.68 $\pm$ 2.13	151.90 $\pm$ 77.29
	*A ^d	#B ^d	†A	§B ^e	A	¡B	‡A ^d	×B ^{d,e}
36 th	2.37 $\pm$ 1.41	553.41 $\pm$ 577.20	3.54 $\pm$ 2.53	516.40 $\pm$ 369.10	2.86 $\pm$ 3.12	281.90 $\pm$ 143.50	3.05 $\pm$ 2.57	292.50 $\pm$ 214.70
	*C	#D	†C	§D	C	¡D	‡C	×D
6 after delivery	1.52 $\pm$ 1.18	205.22 $\pm$ 266.43	2.99 $\pm$ 2.73	434.00 $\pm$ 516.10	6.51 $\pm$ 7.33	200.00 $\pm$ 170.00	2.33 $\pm$ 2.13	222.80 $\pm$ 202.00
	**E	##G	†F	§G ^f	F	¡G	‡F	×G ^f

d, e, f: p<0.05 Dunn Test

Table 5: Prevalence of metabolic syndrome and its components according to glucose tolerance status at screening.

<i>Variables</i>	<i>Groups</i>				<i>p-value</i>
	<i>IA</i> <i>(n=46)</i>	<i>IB</i> <i>(n=40)</i>	<i>IIA</i> <i>(n=17)</i>	<i>IIB</i> <i>(n=33)</i>	
Metabolic syndrome (%)	0	20.00	23.52	36.36	<0.001 ⁽¹⁾
Metabolic syndrome without waist (%)	0	17.50	23.52	36.36	<0.001 ⁽²⁾
Hyperinsulinemia (≥ 2 SD) (%)	8.3	13.90	14.30	11.10	0.910
Hypertension (%)	6.52	17.50	17.64	39.39	0.0035 ⁽³⁾
Obesity (%)	13.04	40.00	58.82	60.61	0.0001 ⁽⁴⁾
Waist circumference (≥ 2 SD) (%)	2.17	15.00	35.29	24.24	0.004 ⁽⁵⁾
Acanthosis nigricans (%)	19.57	42.50	58.82	69.70	0.0001 ⁽⁶⁾
Hypertriglyceridemia (≥ 2 SD) (%)	4.35	10.00	11.76	6.06	0.6681
Low HDL cholesterol (%)	4.35	2.50	11.76	9.09	0.4405

(1) $p < 0.001$ IA x IB, IIA, IIB;

(2) $p < 0.001$ IA x IB, IIA, IIB.

(3) $p < 0.001$ IA x IB, IIA, IIB;

(4) $p < 0.01$ IA x IIA, IIB;

(5) $p < 0.05$ IA x IB; IB x IIB; $p < 0.01$ IA x IIA, IIB;

(6) $p < 0.001$ IA x IB, IIA, IIB;

Table 6: Adverse perinatal outcomes from patients with and without metabolic syndrome (MS) during pregnancy

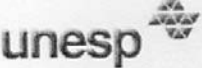
Perinatal results	With MS (n=35)	Without MS (n=101)	p-value
Malformations (%)	0	3.96	0.538
Icterus (%)	0	1.98	0.980
LGA (%)	28.57	11.18	0.0409*
SGA (%)	2.85	1.98	0.760
Overweight (Ponderal index) (%)	48.57	18.81	0.001*
Macrosomia (%)	85.71	1.98	0.206
Prematurity (%)	22.85	12.87	0.255
Perinatal hypoglycemia (%)	2.85	0.00	0.577
Respiratory distress syndrome (%)	2.85	2.97	0.978
Intensive care need (%)	8.57	2.97	0.361
Apgar score < 7			
1 min (%)	20.00	3.96	0.0083*
2 min (%)	14.28	2.97	0.041*
5 min (%)	2.85	0.00	0.577
Any adverse perinatal outcome (%)	57.14	31.68	0.0135*
Stillbirth (%)	0.00	0.99	0.554

* statistically significant

ANEXOS



Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

 Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997	 Ética
--	--	---

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 6802-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail Presidência: mjbvianna@uol.com.br

Botucatu, 01 de dezembro de 2.003

OF.576/2003-CEP
MACAH/asc

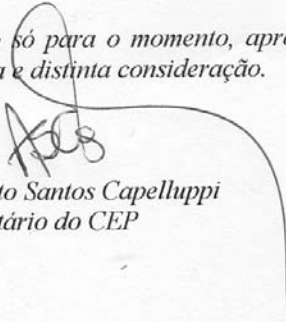
Ilustríssima Senhora
Profª. Drª Marilza Vieira Cunha Rudge
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezada Profª. Marilza,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa
“Avaliação do Homa-IR e Homa-β em diabéticas gestacionais e clínicas, portadoras de
hiperglicemia diária e não diabéticas e sua correlação com marcadores da síndrome
metabólica –INF-alfa, IL-6, Adiponectina, resistina, proteína C reativa, homocisteína,
ácido siálico, ácidos graxos livres, triglicérides, colesterol e frações”, de autoria de
Carlos Antonio Negratto, orientado por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer
favorável, aprovado em reunião de 03/11/2003.

Situação do Projeto: Aprovado

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada
estima e distinta consideração.



Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 2 - Questionário para avaliação da síndrome metabólica na gravidez

NOME.....

PRONTUÁRIO HOSPITALAR. Nº DATA DA ENTREVISTA...../...../.....

ENDEREÇO:..... CIDADE

CEP:..... TEL.RESID:..... TEL.RECADOS:..... CELULAR

NÚMERO DA PACIENTE NO PROGRAMA

IDADE..... DATA DE NASCIMENTO...../...../.....

ETNIA: BRANCA () NEGRA () MULATA ()
 PARDA () AMARELA () MESTIÇA () ALBINA()

LOCAL DE NASCIMENTO:..... U.F:.....

NÍVEL DE ESCOLARIDADE.....PROFISSÃO.....

RENDIMENTO FAMILIAR MENSAL: 1-2 SM () ; 3-5 SM () ; 5-10 SM () ; >10 SM () QUANTO?

PESO DA GRÁVIDA AO NASCER.....

COMPRIMENTO DA GRÁVIDA AO NASCER.....

A MÃE TEVE DMG EM SUA GRAVIDEZ? SIM () ; NÃO () ; NÃO SABE()

SE SIM, FEZ USO DE INSULINA? SIM () , NÃO ()

QUAL A IDADE DA MÃE AO SEU NASCIMENTO?.....

QUAL É SUA ORDEM NA FILIAÇÃO?

HISTÓRICO GINECOLÓGICO-OBSTÉTRICO:

IDADE DA MENARCA

CICLOS MENSTRUAIS

JÁ TEVE DIAGNÓSTICO PREVO DE PCOS?.....

ACANTOSE NIGRICANS.....

QUANTAS GESTAÇÕES JÁ TEVE?

QUANDO FOI A ÚLTIMA GRAVIDEZ?.....

IDADE NA PRIMEIRA GRAVIDEZ.....

JÁ TEVE DMG EM OUTRAS GESTAÇÕES?.....

QUANTAS VEZES?

FEZ USO DE INSULINA?.....QUANTAS U/DIA?

ABORTAMENTOS?

QUANTOS?.....

EM QUE PERÍODO DA GRAVIDEZ?

TEVE POLIHIDRAMNIOS?

TEVE NATIMORTOS?

PREMATURIDADE.....QUANTOS?

COM QUE IDADE GESTACIONAL?.....

TEVE DIFICULDADE PARA ENGRAVIDAR?

TEVE PIELONEFRITE E/OU INFECÇÃO URINÁRIA EM GRAVIDEZES ANTERIORES?

TEVE PIELONEFRITE E/OU INFECÇÃO URINÁRIA NA GRAVIDEZ ATUAL?

TEVE VULVOVAGINITE EM GRAVIDEZES ANTERIORES?

TEVE OU TEM VULVOVAGINITE NA GRAVIDEZ ATUAL?

JÁ TEVE PARTOS GEMELARES?.....

JÁ TEVE FILHO(S) COM ANOMALIAS CONGÊNITAS?

QUAL TIPO?

JÁ TEVE FILHO(S) COM PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS APÓS O NASCIMENTO?

QUAL TIPO DE PROBLEMA?

JÁ TEVE FILHO(S) COM HIPOGLICEMIA PÓS-NATAL?.....

JÁ TEVE FILHO(S) COM ICTERICIA POS-NATAL PROLONGADA?

RN≤ 2500 GRS

RN≥4000 GRS

TEVE D.H.G.EM GESTAÇÕES ANTERIORES?.....

TEVE RN QUE MORRERAM APÓS O PARTO?

QUANTO TEMPO APÓS O NASCIMENTO?

QUAL FOI(FORAM) A CAUSA MORTIS?

HISTÓRICO DA GRAVIDEZ ATUAL:

DATA DA ÚLTIMA MENSTRUACÃO:...../...../..... DPP...../...../.....

PESO, ALTURA, COMPRIMENTO DAS PERNAS E IMC ANTES DA GRAVIDEZ ATUAL
...../...../.....

PESO, ALTURA E IMC NA 24^a --28^a SEMANA:...../...../.....

PESO, ALTURA E IMC NA 36 a SEMANA...../...../.....

PESO, ALTURA E IMC 6 SEMANAS PÓS-PARTO...../...../.....

ICQ QNTES DA GRAVIDEZ ATUAL.....

ICQ NA 24a –28a SEMANA.....

ICQ NA 36a SEMANA.....

ICQ 6 SEMANAS PÓS PARTO

PA PRÉ-GRAVIDEZ.....

PA NA 24a –28a SEMANA

PA NA 36a SEMANA

PA 6 SEMANAS PÓS-PARTO.....

ESTILO DE VIDA:

TABAGISMO? NAO (), SIM () QUANTOS CIGARROS POR DIA.....TEMPO

CONSUMO DIÁRIO DE CAFÉ:.....QUANTAS XÍCARAS/DIA

JÁ TEVE ALTERAÇÕES DE COLESTEROL E TRIGLICÉRIDES?

SE SIM, HÁ QUANTO TEMPO?

ETILISMO?.....HÁ QUANTO TEMPO?.....QUANTO/DIA?

Prática de Atividade Física Pré-consulta:

Prática de Atividade física Pós-consulta:

HISTÓRICO FAMILIAR:

TEM ALGUM FAMILIAR DIABÉTICO? NÃO () SIM ()

PAI () AVÔ PATERNO () AVÓ PATERNA ()

MÃE () AVÔ MATERNO () AVÓ MATERNA ()

IRMÃO () TIO PATERNO () TIO MATERNO ()

IRMÃ () TIA PATERNA () TIA MATERNA ()

OUTROS

FAZEM OU FIZERAM USO DE INSULINA?.....

TEM CASOS DE OBESIDADE NA FAMÍLIA?.....QUEM?

TEM CASOS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL NA FAMÍLIA?.....QUEM?

TEM CASOS DE DISLIPIDEMIAS NA FAMÍLIA?.....QUEM?

PERFIL GLICÊMICO:

8:00 HRS:.....

10:00 HRS:.....

12:00 HRS:.....

14:00 HRS:.....

16:00 HRS:.....

18:00 HRS:.....

EXAMES SOLICITADOS DURANTE A GRAVIDEZ ATUAL:

	<u>24-28 SEMANA</u>	<u>36 SEMANA</u>	<u>6 SEMANAS PÓS-PARTO</u>
GLICEMIA DE JEJUM			
HbA1c			
COLESTEROL TOTAL			
LDL COLESTEROL			

HDL COLESTEROL			
VLDL COLESTEROL			
TRIGLICERIDES			
ÁCIDOS GRAXOS LIVRES			
LEUCOCITOS			
HEMACIAS			
HEMATOCRITO			
HEMOGLOBINA			
MAGNÉSIO SÉRICO			
FERRO SÉRICO			
FERRITINA SÉRICA			

GTT ORAL COM 100 GRS DE GLICOSE:

	24- 28 SEMANA	6 SEMANAS PÓS-PARTO
JEJUM		
30 MINUTOS		
60 MINUTOS		
90 MINUTOS		
120 MINUTOS		
180 MINUTOS		

CLASSIFICAÇÃO DE RUDGE:

24ª SEMANA:

6ª SEMANA PÓS-PARTO:

CLASSIFICAÇÃO DE PRISCILA WHITE:

Anexo 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Eu, _____, RG nº _____, declaro que participei de forma voluntária no estudo intitulado: "Avaliação do HOMA-IR e HOMA- β em Pacientes Diabéticas Gestacionais e em Grávidas Não Diabéticas, e Sua Correlação Com Marcadores da Síndrome Metabólica", visando a detecção de Diabetes gestacional. Tal tipo de diabetes se caracteriza por aumento da taxa de glicose no sangue materno, com aparecimento durante a gravidez. Esta doença pode trazer grandes consequências para a mãe e para o filho, que podem ser prevenidas se o diagnóstico for feito precocemente.

Para isso declaro que estou ciente dos seguintes fatos:

- 1- Que mesmo tendo me candidatado ao estudo, antes de participar efetivamente do mesmo, serei avaliado clínica e laboratorialmente pelo médico responsável e se houver alguma contra-indicação, serei comunicado e encaminhado para tratamento adequado.
- 2- Que os benefícios deste estudo serão os de se diagnosticar, prevenir e se preciso tratar o diabetes em minha gravidez; e para o meu filho, prevenção das possíveis complicações que possam ocorrer em consequência do diabetes materno
- 3- Que haverá a colocação de um cateter em uma das veias do braço , que será mantida com soro fisiológico, para a coleta de sangue.
- 4- Que serão coletadas amostras de sangue que serão utilizadas para as dosagens de glicose, hormônios, colesterol e frações, triglicérides e ácido úrico, e marcadores da Síndrome metabólica.
- 5- Que fui esclarecido sobre todas as etapas do estudo, em seus mínimos detalhes, e sobre o que ocorrerá antes , durante e depois do mesmo.
- 6- Que durante minha permanência no local dos testes, receberei todos os cuidados para o meu conforto necessário.
- 7- Que haverá acompanhamento integral por parte dos pesquisadores responsáveis.
- 8- Que não estão previstos efeitos colaterais, pois não será administrado nenhum medicamento, mas apenas o soro fisiológico para a manutenção da veia, e a ingestão da glicose para realização do teste de tolerância oral à glicose. Quanto ao procedimento para as coletas de sangue, que é rotineiro, os riscos de qualquer complicação são pouco prováveis. Se houver qualquer intercorrência estarei sob cuidados médicos dos pesquisadores responsáveis , sem ter nenhum tipo de custo financeiro.
- 9- Que o estudo com minha pessoa poderá ser suspenso a qualquer momento, se durante o mesmo eu resolver desistir de continuar participando do mesmo, sem que isso implique em qualquer penalização para minha pessoa e que eu não perca o direito de continuar a ser atendido por esta Instituição.
- 10- Que será mantido sigilo absoluto quanto a minha participação no estudo, e quanto aos resultados encontrados.
- 11- Que a locomoção e o deslocamento para o hospital serão feitos com meus próprios recursos.

(Paciente)

(Pesquisador)

Anexo 4 – Envio de trabalho à revista “Femina”

Bauru, 12 de março de 2006

Ao Editor da Revista Femina,

Estamos enviando o artigo “Critérios diagnósticos atuais da síndrome metabólica”, para avaliação do corpo editorial e possível publicação. Acreditamos que o conteúdo deste artigo é de interesse para todos profissionais da saúde e asseguramos que o mesmo é original, não foi submetido a outra revista, não foi previamente publicado, parcial ou totalmente e a versão final foi lida e aprovada por todos os autores.

Atenciosamente,

.....
Profa. Dra. Marilza Vieira Cunha Rudge

.....
Carlos Antonio Negrato

Anexo 5 – Confirmação de envio de trabalho aos revisores da revista
“Hypertension in Pregnancy”

HYPERTENSION IN PREGNANCY



Non-European Editor:

Dr Peter von Dadelszen, BMedSc, MBChB, DipObst (Otago), DPhil (Oxon), FRANZCOG, FRCSC, FRCOG
Associate Professor of Obstetrics and Gynaecology • University of British Columbia • Division of Maternal-Fetal Medicine •
BC Women's Hospital and Health Centre • 2H30-4500 Oak Street • Vancouver BC V6H 3N1 • Canada
Phone: +1-604-875-2021 • Fax: +1-604-875-2725 • E-mail: pvd@cw.bc.ca

23 August 2006

Dr Carlos A Negrato,
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP,
Rua Saint Martin 27-07,
Bauru,
São Paulo,
BRAZIL

Dear Dr Negrato,

re: *Hypertension in Pregnancy* submission
Manuscript number: PvD2006-23

I acknowledge receipt of your manuscript entitled: “Hypertension and metabolic syndrome in pregnancy.”
Your manuscript has been forwarded to reviewers for evaluation. I apologise for the delay in sending this letter
as I was at the ISSHP meeting and then on holiday.

Please refer to the identification number noted above in all communications concerning your manuscript.

Please send any queries to me (pvd@cw.bc.ca).

Kind regards,

Peter von Dadelszen