

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a),
o texto completo desta dissertação será disponibilizado
somente a partir de 06/09/2019.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Mariana Alvarez Arantes

***Follow-up* metabólico e biométrico de pacientes com
hiperglicemia na gestação e seus conceitos**

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção
do título de Doutora em
Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia.

Orientadora: Prof.^a Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge

Coorientador: Dr. Carlos Antonio Negrato

Coorientadora: Dr.^a Grasiela Bossolan

**Botucatu
2018**

***Follow-up* metabólico e biométrico de pacientes com
hiperglicemia na gestação e seus conceitos**

MARIANA ALVAREZ ARANTES

Botucatu
2018

Mariana Alvarez Arantes

***Follow-up* metabólico e biométrico de
pacientes com hiperglicemia na gestação
e seus conceitos**

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção
do título de Doutora em
Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia.

Orientadora: Prof.^a Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge

Coorientador: Dr. Carlos Antonio Negrato

Coorientadora: Dr.^a Grasiela Bossolan

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Arantes, Mariana Alvarez.

Follow-up metabólico e biométrico de pacientes com hiperglicemia na gestação e seus conceitos / Mariana Alvarez Arantes. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge

Coorientador: Carlos Antonio Negrato

Coorientador: Grasiela Bossolan

Capes: 40101150

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. 2. Diabetes gestacional. 3. obesidade. 4. Gravidez - Complicações. 5. Hiperglicemia.

Palavras-chave: Diabetes mellitus gestacional; Diabetes mellitus tipo 2; Gravidez - complicações; obesidade.

Epígrafe

“Primeiro pense. Segundo, acredite.
Terceiro, sonhe. E por último, ouse”.

Walt Disney

Dedicatória

*A **Deus** por sempre estar ao meu lado me guiando pelo caminho certo.*

*Aos meus pais, **Lucy e Sidnei**, por amor, vocês aceitaram meus momentos de ausência quando a batalha me exigia dedicação. Por amor, vocês compartilharam das minhas preocupações e dos meus medos. Por amor, vocês mantiveram-me segura, deram-me as mãos e seguiram ao meu lado. Obrigada por me ensinarem a aproveitar todas as oportunidades que a vida oferece. Vocês me permitiram vencer!*

Amo vocês!

*À minha irmã, **Júlia**, que sempre me impulsiona a ser uma pessoa melhor, mesmo que faça da maneira mais sincera.*

Amo você!

*À minha orientadora, **Prof.^a Marilza Vieira Cunha Rudge**, pelos ensinamentos ofertados durante a minha orientação. Serei eternamente grata pela oportunidade dada.*

Muito obrigada!

*Aos meus coorientadores, **Dr. Carlos Antonio Negrato**
e Dr.^a Grasiela Bossolan, que sempre estiveram dispostos a
me ajudar e contribuir para um melhor aprendizado.*

Muito obrigada!

Agradecimientos

*A toda minha **família**, agradeço pelas boas vibrações e por toda a confiança.*

*À **Prof.^a Iracema de Mattos Paranhos Calderon**, nos anos de convivência, sempre teve prontidão em me ajudar, contribuindo com seus ensinamentos e melhora do meu conhecimento científico e intelectual.*

*À **Prof.^a Débora Cristina Damasceno**, pelo companheirismo e conhecimento científico.*

*Às amigas **Edione, Niége, Patrícia e Taciana** pela amizade e carinho nos momentos de dificuldade e alegria.*

*Aos amigos **Bianca Fioravanti Nicolosi Cassettari, Joice Vernini, Lucas Pontes de Camargo e Meline Kron**, pela amizade e companheirismo que desenvolvemos ao longo dessa jornada, obrigada pelo carinho e pelos bons momentos que passamos.*

Aos amigos do Laboratório de Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetrícia, pelos bons momentos que passamos juntos, por toda a ajuda e aprendizado. Muito obrigada!

*À amiga e funcionária da maternidade **Zezé** pela harmoniosa*

convivência.

*Aos **funcionários da Seção de Pós-graduação** pela atenção em todas as questões e dúvidas de forma precisa e ágil. Em especial à **Solange Sako**, pela atenção e serviços prestados.*

*Aos **funcionários da Biblioteca** pela atenção durante o período do doutorado.*

*Ao **Escritório de Apoio a Pesquisa (EAP)** e, em especial ao bioestatístico **José Eduardo Corrente** pela assistência nas análises estatísticas.*

*A **Capes** pela bolsa concedida durante o doutorado.*

Às mães e seus filhos participantes do estudo, pela colaboração e permissão para o desenvolvimento desse estudo.

*À minha filha de quatro patas, **Tina**, por me esperar sempre alegre no final de dias cansativos.*

E enfim, a todos aqueles não citados, mas que de alguma forma, tornaram possível a realização deste trabalho. Muito obrigada!

Sumário

Seção 1	Contextualização	
	<i>Timeline</i> do Grupo de Pesquisa	18
Seção 2	Fundamentação teórica	
	Resumo	23
	Abstract	26
	Fundamentação teórica	29
	Referências da Fundamentação teórica	34
Seção 3	Capítulo 1: Type 2 Diabetes mellitus development in mother-infant pairs of brazilian GDM women: 5-11 years follow-up descriptive study derives from a prospective cohort	
	Cover Letter	40
	Abstract	41
	Introduction	43
	Subjects, materials and methods	46
	Results	54
	Discussion	59
	Reference	67
Seção 4	Capítulo 2: The impact of “diabesity” (pre-pregnancy obesity with gestational diabetes) 5-11 years postpartum in pairs of mother and offspring outcomes in Brazil	
	Cover Letter	78
	Abstract	79
	Introduction	81
	Research design and methods	84
	Results	92
	Discussion.....	100
	Conclusion	
	Reference	107
	Supplementary materials	111
Seção 5	Anexos	
	Comitê de Ética em Pesquisa	116
	Termo de consentimento	121

Seção 1

Contextualização

Timeline do Grupo de Pesquisa

Marilza Rudge junto ao Programa de Pós-graduação em Ginecologia, obstetrícia e mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, através do Grupo de Pesquisa “Diabetes e Gravidez: Clínico e Experimental” realiza diversas investigações relacionadas à gravidez complicada pelo diabetes desde 1980.

Em sua tese de livre docência em 1984, Rudge deu início a investigações relacionadas com hiperglicemia gestacional leve, direcionando o grupo a estudos com diferentes níveis glicêmicos, gestação e suas complicações.

Ao longo destes anos foram realizados estudos clínicos e experimentais (pré-clínicos), além de estudos translacionais de grande importância para maior entendimento deste “estado clínico” e suas repercussões.

Foram publicados 354 artigos, sendo 242 com repercussões maternas, 81 com repercussões maternas e seus descendentes e 31 com repercussões em descendentes; onde destes temos 136 trabalhos focados na hiperglicemia gestacional e suas repercussões. Na figura 1 apresentamos os números de artigos publicados.

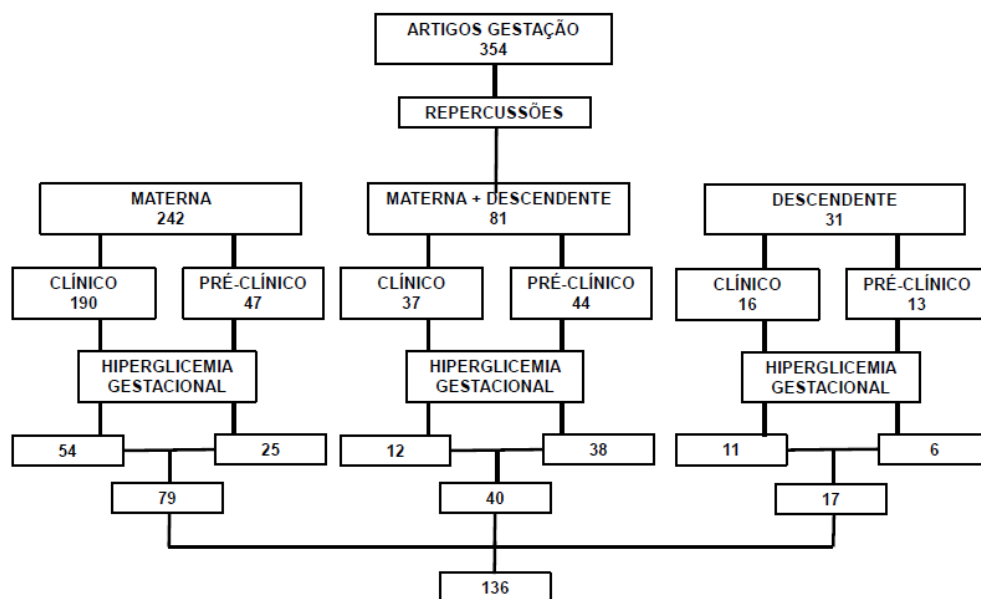


Figura 1. Apresentação do número de publicações com repercussões materna e/ou do descendente, considerando estudo clínico e pré-clínico e hiperglicemia gestacional ou na prenhez.

O Grupo de Pesquisa desenvolve estudos clínicos e pré-clínicos com o foco em repercussões maternas sobre o feto e ao longo da vida destas e de seus filhos. Projetos multicêntricos são realizados para estabelecer protocolos de diagnóstico e condutas na gestação.

Estudos translacionais são feitos para observar o comportamento fisiológico do organismo em relação ao estado hiperglicêmico materno e isto passado para a parte clínica, observando assim repercussões materno-fetais.

O Grupo de Pesquisa vem trabalhando a internacionalização de pesquisas e assim firmando parcerias com centros universitários internacionais, tendo como objetivo a troca de experiência e a elucidação destas repercussões.

A prevalência do DMG aumenta alarmante nos dias de hoje, por isso é de grande importância conhecer os mecanismos e assim melhorar os resultados perinatais e os efeitos à longo prazo para estas mães e seus filhos.

Todas as referências mencionadas no texto encontram-se no endereço eletrônico:

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4787962>

U6

Seção 2

Fundamentação teórica

Resumo

Introdução e objetivos: as mulheres com *Diabetes mellitus* gestacional (DMG) estão em maior risco de resultados adversos na gravidez, bem como, desenvolver o *Diabete mellitus* tipo 2 (DM2) e outras síndromes metabólicas no futuro, em comparação com mulheres sem DMG. A co-ocorrência de DMG com obesidade "diabesity", é provavelmente a maior epidemia da história humana. As alterações metabólicas no útero podem influenciar os padrões fisiológicos e estruturais que "programam" a saúde a longo prazo na idade adulta. A prole destas mães tem o risco aumentado ao longo da vida para doenças metabólicas e obesidade.

Métodos: Este estudo descritivo deriva de uma coorte prospectiva de mulheres grávidas que foram seguidas no Centro de Pesquisa sobre Diabetes Perinatal - FMB-UNESP. Todos os pares de mulheres e recém-nascidos que realizaram a triagem para DMG durante a gravidez foram contatados e convidados a retornar para o estudo de acompanhamento de longo prazo com seus filhos.

Resultados: Nossos resultados mostram que DMG anterior foi preditor significativo para DM2 isolado [2.56 (95% C.I. 1.73- 3.79)]. Quando avaliamos a "diabesidade" com sobrepeso pré-gestacional e DMG, houve significancia para a progressão para DM2 [6.00 (IC 95% 2.42- 14.84)], sobrepeso no futuro [2.37 (IC 95%: 1.56- 3.61)], resistência à insulina [3.14 (IC 95% 1.79- 5.49)] e dislipidemia [5.47 (IC 95% 2.17- 13.76)].

Conclusão: O DMG foi fortemente associado ao maior risco tanto materno quanto para os descendentes, esses achados sustentam a idéia da forte associação entre exposições ambientais durante o início da vida (pré e pós-natal) e o condicionamento das respostas biológicas que definem o risco de doença ao longo da vida da prole e da mãe. Além disso, os processos de adaptação fisiológica decorrentes da exposição à obesidade materna e diabetes “diabesidade” durante a gravidez afetam descendência fetal, resultando em adaptações nos níveis do sistema celular, tecido e órgão. Mudanças epigenéticas ao longo do curso de vida em conjunto com fatores como dieta e estilo de vida pós-natal levam ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos na idade adulta jovem que continuam na idade adulta e na velhice.

Palavras-chave: Obesidade, *Diabetes mellitus* tipo 2, diabesidade, *Diabetes mellitus* gestacional, obesidade infantil.

Abstract

Background and aims: Women with gestational Diabetes mellitus (GDM) are at increased risk of adverse pregnancy outcomes, as well as, developing type 2DM and other metabolic syndrom in the future compared to women non-GDM, and the co-occurrence of GDM with obesity “diabesity”, is probably the major epidemic in human history. The metabolic changes *in utero* may influence the physiological and structural patterns that “program” long-term health in adulthood, offspring of these mother have an increased lifetime risk of metabolic disease and obesity.

Methods: This descriptive study derives from a prospective cohort of pregnant women that were followed at Perinatal Diabetes Research Center- FMB-UNESP. All women-newborns pairs who performed a screening for GDM during pregnancy were contacted and invited to return for the long-term follow-up study with their children.

Results: Our findings show that previous GDM was significant predictor of type 2DM isolated [2.56 (95% C.I. 1.73-3.79)]. When we evaluated GDM plus pregestational overweight “diabesity”, were significantly for progression to type 2DM [6.00 (95% C.I. 2.42- 14.84)], overweight in the future [2.37 (95% C.I. 1.56- 3.61)], insulin-resistance [3.14 (95% C.I. 1.79- 5.49)], and dyslipidemia [5.47 (95% C.I. 2.17- 13.76)].

Conclusion: GDM was strongly associated with greater risk of both

maternal and offspring, these findings support the idea of a strong association between environmental exposures during early life (pre and postnatal) and the conditioning of biological responses that define disease risk over the life course of the offspring and mother. Besides, the physiological adaptive processes upon exposure to maternal obesity and diabetes “diabesity” during pregnancy affect fetal offspring resulting in adaptations across the cellular, tissue, and organ system levels. Epigenetic changes throughout the life course in conjunction with postnatal diet and lifestyle factors lead to the development of metabolic disorders in young adulthood which continue into adulthood and old age.

Keywords: Obesity, type 2 Diabetes mellitus, diabesity, gestational Diabetes mellitus, offspring obesity.

Fundamentação teórica

Diabetes mellitus gestacional (DMG) foi definido como qualquer grau de intolerância à glicose iniciado ou detectado pela primeira vez na gestação. A Associação Americana de Diabetes (ADA) alterou a definição do DMG para “*o diabetes diagnosticado no segundo e terceiro trimestre da gestação*” [1]. O DMG aparece em geral na segunda metade da gravidez e afeta principalmente o ritmo de crescimento fetal. Os filhos de mães com DMG têm maior risco de evoluírem com macrossomia e hipoglicemia neonatal. Como consequência, obesidade e desenvolvimento psicomotor mais lento são complicações que podem se desenvolver a longo prazo [2].

A importância do diagnóstico do diabetes durante a gravidez foi sugerida por relatos de maior frequência de abortamentos, macrossomia e mortalidade perinatal em filhos de mulheres que desenvolveram DMG, em comparação às do grupo-controle [1].

O DMG e a hiperglicemia gestacional leve (HGL) têm consequências importantes para a mãe, o feto e o recém-nascido [3-6]. As gestantes com HGL não atingem os critérios diagnósticos para DMG, porém, os recém-nascidos apresentam macrossomia mediada pela glicemia, mortalidade perinatal e resultados perinatais adversos semelhantes aos das DMG [6-10]. Esse grupo de gestantes com hiperglicemia leve caracteriza-se por apresentar o teste de tolerância à glicose normal (TTG) e perfil glicêmico (PG) alterado [8, 10-11]. A literatura recente, desde os resultados publicados no HAPO, tem

valorizado níveis menores de hiperglicemia na gestação como responsáveis por repercussões perinatais adversas [13, 14]. As gestantes portadoras de HGL têm as mesmas repercussões perinatais do diabetes gestacional [7, 15] e correspondem a 13,8% da população de gestantes com rastreamento positivo para DMG que, somados aos 7,0% das gestações complicadas por diabetes, aumentam a ocorrência de distúrbios hiperglicêmicos na gestação para cerca de 20% [16].

Trabalho realizado no Brasil envolvendo duas universidades estaduais paulistas (Unesp e Unicamp) e com co-autoria da Prof. Lois Jovanovic evidenciou que essas gestantes portadoras de HGL apresentam hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina (HOMA-IR e HOMA- β) na gestação que persiste no pós-parto [3]. Em outras palavras, estas gestantes apresentam insulino-resistência e insulino-deficiência. A investigação realizada por esse grupo mostrou que vários componentes da síndrome metabólica estão também presentes como hipertensão, obesidade, acantose nigricans, aumento de adiposidade central e da circunferência abdominal. Foi demonstrado também, nesse trabalho, que a HGL esteve associada com resultado perinatal adverso [7,8]. É importante salientar que as placentas das gestantes com HGL mostram elevada incidência de endarterite, lesão considerada *post-mortem* com aparecimento de feto vivo, justificando talvez a mortalidade perinatal elevada [17]; aumento da apoptose e diminuição do Bcl-2 [18] e vilosidades pequenas com

aumento da vascularização [19].

Mulheres com HGL apresentam a mesma incidência de desenvolvimento de DM2 2 a 12 anos após a gravidez, indicando sua similaridade em relação às portadoras de DMG [20]. Esses resultados evidenciam que o PG na gestação identifica um grupo de alto risco materno e perinatal com alterações metabólicas independentes do TTG justificando sua inclusão nas investigações relacionadas ao DMG [2, 21]. Sendo assim essas duas entidades clínicas (DMG e hiperglicemia gestacional leve) devem ser investigadas em conjunto durante a gestação e alguns anos após o término da mesma, pois existem dúvidas se são duas entidades clínicas diferentes ou apenas níveis distintos de uma mesma doença.

Dados na literatura demonstram que crianças nascidas de mães com DMG têm risco aumentado para o desenvolvimento de obesidade na vida adulta. Estudos recentes demonstram que eventos intrauterinos podem interferir na expressão de certos genes e, assim, alterar sua atividade [22].

Essa alteração no meio intrauterino pode ser a razão do aumento alarmante da obesidade e do diabetes tipo 2 na infância que o mundo hoje está observando. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2012), o sobrepeso e a obesidade são o 5º maior fator risco para a morte no mundo além de agravar o diabetes, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer. Esse índice só tende a

aumentar devido à “programação fetal”, tornando então de extrema importância que essas crianças sejam acompanhadas [23].

Neste contexto esta tese se insere com a hipótese da importância do sobrepeso pré-gestacional na influência do desenvolvimento do DMG e o estado da diabetes em um efeito a longo prazo para o desenvolvimento do DM2, além deste estado materno influenciar no futuro desenvolvimento de obesidade infantil e perfil metabólico alterado em seus filhos. O objetivo geral foi investigar a repercussão biométrica e metabólica destas entidades clínicas nas mães e nos conceitos 5 a 11 anos após o parto e avaliar se a janela de oportunidades para doenças que ocorre na gestação está relacionada com doenças metabólicas nestas crianças.

Referências da Fundamentação teórica

- [1] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38 (suppl.1): S8-S16.
- [2] Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF: Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:3714-24.
- [3] Negrato CA, Jovanovic L, Rafacho A, Tambascia MA, Geloneze B, Dias A, Rudge MV. Association between different levels of dysglycemia and metabolic syndrome in pregnancy. Diabetol Metab Syndr. 2009; 1:1-6.
- [4] Bo S, Menato G, Gallo M-L, Bardelli C, Lezo A, Signorile A, *et al.* Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. Acta obstet gynecol scand. 2004; 83:335-340.
- [5] Dabelea D, Pettit D, Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, Leiva A, Langer O. Long-term implications: child and adult. Textbook of diabetes and pregnancy. Martin dunitz, London: 2003, 628p.
- [6] 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. 2000; 50:108-112.
- [7] Negrato C A, Jovanovic L, Tambascia MA, Calderon ID, Geloneze B, Dias A, *et al.* Mild gestational hyperglycaemia as risk factor for metabolic syndrome in pregnancy and adverse perinatal outcomes. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24(4):324-330.

- [8] Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Brasil MAM, Rugolo LMSS, Bossolan G, *et al.* Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. RBGO. 2005; 27(11):691-697.
- [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. 2001; 184:77-83.
- [10] Scholl TO, Sowers MF, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. Am j epidemiol. 2001; 154:514-520.
- [11] Rudge MVC, Peraçoli JC, Berezowski AT, Calderon IMP, Brasil MAM. The oral glucose tolerance test poorly predicts hyperglycaemia during pregnancy. Braz J Med Biol Res. 1990; 23:1079-1089.
- [12] Rudge MVC. Perfil glicêmico e teste de tolerância oral a glicose no diagnostico do diabete na gravidez. (Livre-Docência). Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, 1983.
- [13] HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. Brit J Obstet Gynecol. 2010; 117:575-584.
- [14] HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. Diabetes. 2009; 58:453-459.
- [15] Rudge MVC, Lima CA, Paulette TA, Jovanovic L, Negrato CA, Rudge CV, *et al.* Influence of lower cutoff values for 100-g oral glucose

tolerance test and glycemic profile for identification of pregnant women at excessive fetal growth risk. *Endocrine Practice*. 2008; 14(6):678-685.

[16] Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Suetake H, Peraçoli JC. Investigação diagnostica do diabetes na gestação. *Rev Bras Ginecol Obst*. 1996; 18:21-26.

[17] Lima CP. Influ ncia da qualidade do controle glicêmico sobre a placenta de diab ticas. (Doutorado). Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, 1998.

[18] Sgarbosa F, Barbisan LF, Brasil MA, Costa E, Calderon IM, Gonçalves CR, *et al*. Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 73(2):143-149.

[19] Calderon IM, Damasceno DC, Amorin RL, Costa RA, Brasil MA, Rudge MV. Morphometrically study of placental villi and vessels in woman with mild hyperglycemia, gestational or overt diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 78(1):65-71.

[20] Pimenta WP, Calderon IM, Cruz NS, Santos ML, Aragon FF, Padovani CR. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in Brazilian women with a history of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83(12):1152-1158.

[21] 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*. 1997; 20(5):867-871.

[22] Vambergue A, Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J Diabetes*. 2011; 2(11):96-203.

[23] Baptiste-Roberts *et al*. Gestational diabetes and Subsequent Growth Patterns of offspring: The national Collaborative Perinatal Project. *J Matern Child Health*. 2012; 16:125–132.