

Ocorrência de diabetes melito em mulheres com hiperglicemia em gestação prévia

Prevalence of diabetes mellitus in women with prior gestational hyperglycemia

Márcia Rocha Gabaldi Silva^a, Iracema de Mattos Paranhos Calderon^a, Luciana Colnago Gonçalves^a, Flávio Ferrari Aragon^b, Carlos Roberto Padovani^b e Walkyria de Paula Pimenta^a

^aFaculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, SP, Brasil.

^bInstituto de Biociências da UNESP. Botucatu, SP, Brasil

Descritores

Diabetes melito gestacional.
Hiperglicemia na gestação. Diabetes melito.

Resumo

Objetivo

Verificar a frequência com que ocorria intolerância à glicose (diabetes melito e tolerância à glicose diminuída) em mulheres cuja gestação foi acompanhada e avaliada quanto à tolerância à glicose.

Métodos

Num período de até 12 anos da gestação-alvo, de um total de 3.113 gestantes acompanhadas em um serviço de obstetrícia, 551 foram selecionadas por meio de um processo randômico, proporcional à representação dos grupos. Foram avaliadas 529, assim constituídas: 250 normotolerantes à glicose, grupo IA; 120 com hiperglicemia diária, grupo IB; 72 com o teste oral de tolerância à glicose alterado, grupo IIA; e 87 com o teste oral de tolerância à glicose alterado e hiperglicemia diária, grupo IIB. A avaliação constava da medida da glicemia de jejum, que entre 110 e 125 mg/dL, era seguida pelo teste oral de tolerância à glicose.

Resultados

A frequência de ocorrência de diabetes foi 1,6, 16,7, 23,6 e 44,8% nos grupos IA, IB, IIA e IIB, respectivamente (IA <[IB=IIA]<IIB; p<0,05). Tal diferença entre os grupos se manteve nos primeiros quatro biênios. As mulheres do grupo IA diferiram das dos demais grupos em idade, paridade e história familiar de diabetes.

Conclusão

Glicemias (perfil glicêmico) elevadas assim como o teste oral de tolerância à glicose alterado durante a gestação são igualmente eficazes em predizer o futuro desenvolvimento de diabetes materno; quando ambos os testes são alterados, tal prognóstico se agrava significativamente.

Keywords

Gestational diabetes mellitus.
Gestational hyperglycemia. Diabetes mellitus.

Abstract

Objective

To estimate the prevalence of glucose intolerance (diabetes mellitus and impaired glucose tolerance) in women who had their glucose tolerance evaluated and followed up during pregnancy.

Methods

Over the last 12 years since the index pregnancy, from a total of 3,113 pregnant women seen in an obstetrics clinic, 551 were randomly selected and proportionally to the number of women in each group. Of these, 529 could be evaluated and had been

Correspondência para/ Correspondence to:

Walkyria de Paula Pimenta
Departamento de Clínica Médica – UNESP
Caixa Postal 584
18618-970 Botucatu, SP, Brasil
E-mail: wpimenta@fmb.unesp.br

Baseado na dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, em 2002.

Apresentado no IV Congresso Paulista de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, 2001, e no V Congresso Paulista de Diabetes e Metabolismo, Águas de São Pedro, 2002.

Recebido em 3/6/2002. Reapresentado em 12/12/2002. Aprovado em 12/2/2003.

classified as follows: 250 in group IA (normal glucose tolerance); 120 in group IB (daily hyperglycemia); 72 in group IIA (abnormal oral glucose tolerance test); and 87 in group IIB (abnormal oral glucose tolerance test and daily hyperglycemia). The evaluation consisted of measuring fasting plasma glucose and when the results ranged between 6.1 and 6.9 mmol/L, patients were submitted to oral glucose tolerance test.

Results

Prevalence of diabetes mellitus was: IA, 1.6%; IB, 16.7%; IIA, 23.6%; and IIB, 44.8% (IA < [IB=IIA] < IIB; p<0.05). This difference between the groups remained the same for the eight years. Women in IA group were different from others regarding age, parity, and diabetes family history.

Conclusion

Hyperglycemia (high plasma glucose levels) and abnormal oral glucose tolerance test during pregnancy are equally effective in predicting the risk for developing maternal diabetes. When both tests are abnormal, this risk is much higher.

INTRODUÇÃO

O diabetes melito gestacional (DMG) envolvendo qualquer grau de intolerância à glicose precisa ser detectado porque é causa de morbidades para mãe e filho durante e após a gravidez.⁴ Entre estas, encontra-se o risco materno aumentado para o desenvolvimento de diabetes no futuro,¹⁰ cuja frequência relatada tem sido variável.⁹ Vários fatores influenciam esta frequência: 1) tempo evolutivo a partir do diagnóstico de DMG; 2) critério diagnóstico do DMG, que ainda não está universalmente padronizado; 3) grau de intolerância à glicose apresentada pela mãe durante a gestação; 4) idade gestacional ao diagnóstico de DMG; 5) etnia; 6) idade materna; 7) paridade; 8) obesidade, principalmente a do tipo abdominal; 9) história familiar de diabetes, principalmente em primeira geração.^{2,9} Desses fatores, um dos mais importantes é a intensidade do distúrbio glicêmico apresentado pela gestante. Um dos primeiros grupos a observarem que o nível glicêmico de jejum durante a gravidez era altamente preditivo de diabetes após o parto foi o de Metzger et al⁶ (1985). Afirmaram que 75% das mulheres com glicemia de jejum >130 mg/dL desenvolveram diabetes num período de seis meses após o parto, cifra claramente superior aos 10% verificados entre aquelas com valores glicêmicos gestacionais de jejum inferiores a 105 mg/dL.

No Brasil adotou-se como critério diagnóstico de DMG o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) – 100 g, de acordo com o National Diabetes Data Group⁷ (1979), como hiperglicemia na gestação (HGG) o perfil glicêmico (PG),¹¹ que envolvia determinação glicêmica das 8 (basal) às 18h a cada duas horas, mantendo-se ingestão de uma dieta geral com 2.840 kcal, fracionada em desjejum, almoço e lanche. Foram considerados valores normais os menores que 90 mg/dL e 130 mg/dL para as condições de jejum e pós-prandiais, respectivamente. Para o diag-

nóstico de HGG bastava um resultado alterado. Assim, as gestantes acompanhadas no serviço de obstetrícia de um hospital universitário de Botucatu são classificadas em quatro grupos: IA, gestantes com ambos os testes normais e, portanto, consideradas normotolerantes à glicose; IB, gestantes com o TOTG normal, mas com o PG alterado, sendo classificadas como portadoras de HGG; IIA, gestantes com o TOTG alterado, mas com o PG normal; e IIB, gestantes com ambos os testes alterados, recebendo os dois últimos grupos o diagnóstico de DMG. As gestantes com HGG ou DMG foram conduzidas igualmente durante a gestação, visando sempre à normoglicemia. A conduta em relação ao grupo IB se baseia no estudo de Rudge et al¹² (1990), mostrando que nesse grupo a ocorrência de fetos grandes para a idade gestacional foi tão elevada quanto a do grupo IIB e maior que a do grupo IIA.

Considerando-se a importância de se ampliar a casuística brasileira quanto à prevalência do diabetes melito em mulheres com passado de DMG e de se avaliar o papel do diagnóstico da HGG, pelo critério do PG, no risco materno de desenvolvimento futuro de diabetes, foi realizado o presente estudo.

O objetivo foi verificar a frequência com que ocorria intolerância à glicose (diabetes melito e tolerância à glicose diminuída) em mulheres cuja gestação foi acompanhada e avaliada quanto à tolerância à glicose, num período de até 12 anos da gestação alvo

MÉTODOS

No período de 1988 a 1997 foram acompanhadas 3.113 gestantes pelo serviço de obstetrícia de um hospital universitário de Botucatu, distribuídas de acordo com a avaliação da tolerância à glicose: 2.677 no grupo IA, 255 no IB, 88 no IIA e 93 no IIB.

O número do registro do prontuário médico dessas mulheres foram colocados em ordem crescente dentro dos grupos em cada ano e aplicado um processo randômico, proporcional à representação dos grupos, por meio da tabela de dígitos aleatórios. Dessa forma foram selecionadas 551 mulheres, assim distribuídas: 250 no grupo IA, 120 no IB, 88 no IIA e 93 no IIB.

Os grupos IA e IB eram numerosos o suficiente para que o processo de casualização fosse repetido até que se completasse o tamanho amostral requerido, tendo sido avaliados em 100%. Os grupos IIA e IIB eram menores tendo sido possível avaliar 72 das 88 (81,8%) mulheres do grupo IIA e 87 das 93 (93,5%), do grupo IIB. Apesar do menor número de mulheres avaliadas nesses grupos, esse número foi suficiente e considerado estatisticamente representativo de cada um dos grupos. As substituições nos primeiros grupos e as ausências nos últimos foram motivadas por mudança de endereço residencial e por não ter havido mais acompanhamento no hospital, das mulheres selecionadas.

Numa avaliação transversal de até 12 anos da gravidez-alvo, as mulheres selecionadas foram submetidas a uma avaliação clínica geral, e pela manhã, após jejum de 10 a 12h, era colhida uma amostra de sangue para dosagem da glicemia pelo método da glicose oxidase. Adotando o estabelecido pelo consenso recente sobre diagnóstico e classificação do diabetes melito,¹⁴ se o valor glicêmico fosse igual ou superior a 110 mg/dL e menor que 126 mg/dL eram reconvocadas e submetidas ao TOTG – 75 g; se igual ou superior a 126 mg/dL era feita nova dosagem nas mesmas condições. As participantes eram consideradas normotolerantes à glicose se a glicemia de jejum era menor que 110 mg/dL ou a glicemia de duas horas do TOTG, menor que 140 mg/dL; com tolerância à glicose diminuída se a glicemia de duas horas do TOTG era igual ou maior que 140 mg/dL e menor que 200 mg/dL; diabéticas se a glicemia de jejum era igual ou maior que 126 mg/dL por duas vezes ou a de duas horas do TOTG, igual ou maior que 200 mg/dL. Na comparação da ocorrência de intolerância à glicose entre os quatro grupos foram considerados os fatores interferentes: idade atual,

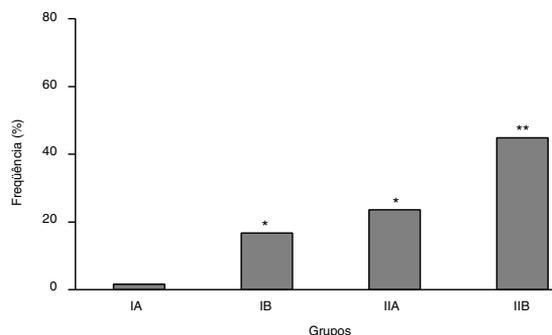
paridade, história familiar de diabetes e o índice de massa corporal (IMC) atual.

A análise estatística da associação entre a frequência de ocorrência de intolerância à glicose e da presença de história familiar de diabetes (variáveis qualitativas) e os quatro grupos de ex-gestantes foi feita pelo teste de Goodman⁸ e para as demais variáveis quantitativas (idade, paridade, IMC), por análise de Kruskal-Wallis complementada pelo teste de comparações múltiplas⁸. Adotou-se nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A frequência de intolerância à glicose (diabetes melito e tolerância à glicose diminuída) desenvolvida no período de até 12 anos da gravidez-alvo foi mínima (1,6% e 0,4%) no grupo IA, intermediária nos grupos IB e IIA (16,7% e 2,5%; 23,6% e 0,0%, respectivamente) e máxima (44,8% e 5,8%) no grupo IIB (Figura).

Para análise da influência do tempo na frequência de desenvolvimento de diabetes melito, o intervalo de tempo de 10 anos foi subdividido em biênios. Nos



* (IB = IIA) > IA, P < 0,05;
** IIB > IIA, IB, IA, P < 0,05.

Figura - Frequência de ocorrência de diabetes melito num intervalo de até 12 anos da gravidez-índice, segundo a tolerância à glicose durante a gestação: normal (grupo IA); hiperlicemia gestacional pelo perfil glicêmico alterado (grupo IB); diabetes melito gestacional pelo teste oral de tolerância à glicose alterado (IIA), ou por ambos os testes alterados (grupo IIB).

Tabela - Frequência percentual de ocorrência de diabetes melito ao longo dos biênios a partir da gravidez-alvo, nos grupos de mulheres estudadas.

Grupo	Ocorrência de diabetes melito (%) Tempo (anos) da gravidez-alvo*				
	12-10	10-8	8-6	6-4	4-2
IA	2,0 ^a	2,0 ^a	0,0 ^a	2,0 ^a	2,0 ^a
IB	12,5 ^a	11,1 ^a	21,7 ^a	11,1 ^a	25,0 ^b
IIA	22,2 ^a	25,6 ^b	25,0 ^a	12,5 ^a	0,0 ^a
IIB	52,9 ^b	55,5 ^c	62,5 ^b	50,0 ^b	28,2 ^b

*As letras referem-se à comparação entre os grupos; duas letras diferentes indicam diferença significativa. IA = normotolerantes à glicose na gestação; IB = com hiperlicemia gestacional pelo perfil glicêmico alterado; IIA = com diabetes melito gestacional pelo teste oral de tolerância à glicose alterado; IIB = com diabetes melito gestacional pelo teste oral de tolerância à glicose e perfil glicêmico alterado.

primeiros quatro biênios o grupo IIB manteve-se distinto dos demais grupos, sendo a frequência de diabetes melito mínima para o grupo IA, intermediária para os grupos IB e IIA e máxima para o grupo IIB. Apenas neste último grupo a ocorrência de diabetes foi tão elevada quanto a sua ausência (Tabela).

O grupo IA foi significativamente mais jovem que os outros três grupos com HGG e DMG prévios (média \pm DP: IA: 34 \pm 8 anos vs IB: 37 \pm 8 anos, IIA: 39 \pm 8 anos; IIB: 38 \pm 7 anos).

Quanto à paridade (mediana, 1^o-3^o quartis) o grupo IA diferiu dos demais grupos, apresentando menor número, isto é: 2 (1-3) vs 3 (2-4).

A frequência de presença de parentes em primeiro grau, com diabetes melito, foi significativamente menor no grupo IA (46,4%) em relação aos grupos com HGG e DMG prévios, que não diferiram entre si: grupo IB: 62,5%; grupo IIA: 75,0%; grupo IIB: 69,0%.

As mulheres dos quatro grupos não diferiram quanto à medida atual do IMC (kg/m²), cujo valor médio \pm DP foi respectivamente: 27,7 \pm 6,4, 28,8 \pm 5,4, 27,9 \pm 5,6 e 27,8 \pm 4,9 para os grupos IA, IB, IIA e IIB.

DISCUSSÃO

A representatividade dos resultados em relação à população brasileira sofre limitações devido às variações regionais do País e às gestantes atendidas no hospital universitário estudado serem muitas vezes pré-selecionadas por apresentarem alguma morbidade. Todavia, a frequência de ocorrência de diabetes em até 12 anos de observação de ex-gestantes sem DMG prévio foi muito semelhante à relatada pelo estudo multicêntrico brasileiro, para a faixa etária de 30 a 39 anos.⁵

Para a comparação com outros grupos populacionais, considerou-se a frequência de desenvolvimento de intolerância à glicose das mulheres com TOTG \geq 100 g, alterado durante a gestação (grupos IIA e IIB) num período de tempo de até 12 anos de acompanhamento, que foi de 38,4%. Tal frequência é comparável à verificada por Damm et al¹ (1992) na Dinamarca, quando consideraram apenas as gestantes tratadas com dieta. No entanto, é aproximadamente o dobro daquela relatada por Grant et al³ (1986) na Austrália e cerca da metade da observada em mulheres de Londres² e em mulheres latinas residentes em Los Angeles.⁴

As mulheres estudadas, que foram consideradas portadoras de HGG por apresentarem glicemias de

jejum e/ou pós-prandiais elevadas (grupo IB), desenvolveram intolerância à glicose numa frequência significativamente maior que as mulheres sem passado de DMG (grupo IA), e menor que a da maioria das casuísticas envolvendo mulheres com DMG prévio. Todavia, foi comparável à verificada por Grant et al³ (1986) em mulheres australianas e à verificada no presente trabalho em mulheres que só tiveram alteração do TOTG (grupo IIA).

Ao se considerar que as mulheres apresentando glicemia de jejum menor que 110 mg/dL tinham tolerância à glicose normal, subestimou-se a ocorrência de diabetes melito e de tolerância à glicose diminuída.¹³ Tal procedimento apoiou-se nas recomendações recentes da Associação Americana de Diabetes¹⁴ e no fato de ser a glicemia de jejum, em relação a de duas horas após carga de glicose, teste mais simples e, assim, mais conveniente às participantes do estudo, menos oneroso e mais reproduzível. A perda de casos de intolerância à glicose, todavia, ocorreu em todos os quatro grupos e deve ter sido pequena, uma vez que a prevalência de diabetes melito no grupo IA foi semelhante à relatada pelo estudo multicêntrico brasileiro.⁵

Sabe-se que níveis glicêmicos maternos (PG) elevados determinam as morbidades fetais características da gravidez complicada pela intolerância à glicose.^{4,12} Pode-se acrescentar, que em relação ao desenvolvimento futuro de intolerância à glicose pela mãe, ter um dos testes alterado aumentou significativamente seu risco, o qual se tornou superior a seu dobro quando ambos os testes foram alterados. Tais resultados estão de acordo com o fato já estabelecido de que o grau de intolerância à glicose apresentado durante a gestação é um dos principais determinantes do risco aumentado para o desenvolvimento futuro de diabetes pela mãe.⁶

Desde os estudos pioneiros de O'Sullivan & Mahan¹⁰ (1964) tem-se observado que à medida que aumenta o intervalo de tempo a partir do diagnóstico de DMG, aumenta também a ocorrência materna de intolerância à glicose. Tal se deve principalmente por ser o diabetes melito tipo 2, que ocorre mais frequentemente, doença de manifestação tardia. No presente estudo verificou-se nos quatro biênios mais distantes a influência do grau da intolerância à glicose, apresentada durante a gestação, na ocorrência de diabetes melito materno.

É observação comum que mulheres com passado de DMG apresentem outros fatores de risco para o diabetes com maior frequência que aquelas sem tal passado, conforme verificado nesta casuística em re-

lação à idade, paridade e presença de história familiar de diabetes. Em geral, esses fatores de risco estão presentes na gravidez-alvo e associados à resistência insulínica da gravidez, intensificam a deficiência de secreção de insulina, favorecendo o desenvolvimento da intolerância à glicose e, portanto, o diagnóstico de DMG. O envelhecimento favorece o desenvolvimento do diabetes melito tipo 2, pois é doença genética de manifestação tardia.^{7,14} O aumento da paridade como fator de risco para o diabetes é assunto controverso devido a outros fatores de risco que se associam àquele, como: aumento da idade, do peso e da distribuição de gordura corporal na região abdominal.² Os parentes em primeiro grau de diabéticos tipo 2 têm risco aumentado de desenvolverem a doença por ser a mesma de origem genética.^{2,7,14}

A obesidade, sobretudo a do tipo abdominal, causando resistência à insulina, é fator importante para a manifestação do diabetes melito de tipo 2. Na presente casuística não se observou esse efeito, uma vez que as mulheres com e sem história de DMG encontravam-se com IMC semelhante. Assim, a frequência de ocorrência de intolerância à glicose significativamente maior nos grupos com HGG e DMG prévios em relação ao grupo IA, não teve a influência do excesso de peso. Todavia, outros autores puderam observar o efeito potencializador da obesidade desde a gravidez ou do ganho excessivo de peso subsequente à gravidez, sobre o desenvolvimento de diabetes em mulheres com DMG prévio.²

O presente estudo mostrou que a maior frequência de ocorrência de diabetes melito tipo 2 nos grupos com passado de HGG e DMG, comparativamente àquele sem tal passado, resultou do distúrbio do metabolismo da glicose apresentado durante a gestação, além de presença mais intensa de história familiar de diabetes, de idade mais avançada e de maior paridade. Entre os grupos com HGG e DMG prévios, a presença dos dois testes alterados: PG e TOTG durante a gestação-alvo foi o fator isolado de aumento significativo da frequência de desenvolvimento de diabetes em até 12 anos de evolução, relativamente à presença de apenas um dos testes alterados.

Concluindo, glicemias de jejum e/ou pós-prandiais (PG) elevadas, assim como o TOTG – 100 g alterado durante a gestação, são igualmente eficazes em determinar o futuro desenvolvimento de diabetes materno; quando ambos os testes são alterados o prognóstico de vir a ser diabética é significativamente agravado. Como é conhecido que glicemias maternas elevadas determinam as morbidades fetais como a macrossomia, o PG parece mais útil que o TOTG para o diagnóstico de intolerância à glicose na gestação, embora se julgue que ambos os testes são necessários. As mulheres portadoras de HGG e DMG por um e, sobretudo, pelos dois testes alterados necessitam ser controladas quanto aos níveis glicêmicos durante a gestação e acompanhadas após o parto, com incentivo a corrigirem os fatores ambientais modificáveis, que com frequência causam resistência à insulina.

REFERÊNCIAS

1. Damm P, Kühl C, Bertelsen A, MØlsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:607-16.
2. Dornhorst A, Rossi M. Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B43-9.
3. Grant PT, Oats JN, Beischer NA. The long-term follow-up of women with gestational diabetes. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1986;26:17-22.
4. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1749-56.
5. Malerbi DA, Franco LJ, The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 1992;15:1509-16.
6. Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N, Phelps RL, Radvany RM, Vaisrub N. Gestational diabetes mellitus: correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes* 1985;34(Suppl 2):111-5.
7. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
8. Norman GR, Streiner DL. *Biostatistics: the bare essentials*. St. Louis: Mosby-Year; 1994.
9. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):131-5.
10. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
11. Rudge MVC, Lima GR, Melo E, Luca LA. Diagnóstico do diabetes na gestação: II. Perfil glicêmico. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1988;3:47-50.

12. Rudge MVC, Peraçoli JC, Berezowski AT, Calderon IMP, Brasil MAM. The oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *Bras J Med Biol Res* 1990;23:1079-89.
13. The DECODE Study Group, The European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
14. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.