

**Relevância dos ácidos gordos ómega-3 na Diabetes Gestacional**  
***Relevance of omega-3 fatty acids in Gestational Diabetes***

**Inês Maria da Cunha Leão e Alte da Veiga**

**ORIENTADO POR: MESTRE CRISTINA PAULA BARBOSA ARTEIRO ROMERO ANTELO**

REVISÃO TEMÁTICA  
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

**TC**

**PORTO, 2020**





## Resumo

A diabetes gestacional define-se como qualquer grau de intolerância à glicose diagnosticado, pela primeira vez, durante a gravidez e a sua presença está associada a um maior risco de desenvolver complicações maternas e fetais. Assim, a monitorização das grávidas pertencentes aos grupos de maior risco é fundamental para atenuar as consequências que possam advir desta patologia. A evidência atual demonstra que o tratamento da diabetes gestacional, aliando a terapêutica farmacológica à terapêutica nutricional e respetivas alterações no estilo de vida, reduz o risco de complicações futuras. Porém, o papel dos ácidos gordos ómega-3 no controlo metabólico destas grávidas é, ainda, contestável. Deste modo, esta revisão pretende avaliar a relevância dos ácidos gordos ómega-3 na diabetes gestacional. Alguns autores sugerem que a suplementação com ácidos gordos ómega-3 em grávidas com diabetes gestacional pode atenuar algumas condições inerentes a esta patologia, como a insulinoresistência e o estado inflamatório subclínico, bem como ter consequências ao nível da otimização do perfil lipídico. No que concerne à diminuição da glicemia em jejum e atenuação do stress oxidativo, os ácidos gordos ómega-3 apenas aparentam ter efeito quando associados a outras vitaminas lipossolúveis (nomeadamente, vitamina D e E). Por outro lado, a suplementação destas grávidas com ácidos gordos ómega-3 demonstra ter vantagens na prevenção do parto prematuro, aumentando o período de gestação e o peso ao nascer. Relativamente à função cognitiva fetal, sugere-se que os ácidos gordos tenham um papel relevante, porém mais estudos devem ser realizados nesta área.

**Palavras-Chave**

Diabetes Gestacional, Ácidos gordos ómega-3, Suplementação, Controlo glicémico, Inflamação

## **Abstract**

Gestational diabetes is defined as any degree of glucose intolerance that is first diagnosed during pregnancy and its presence is associated with an increased risk of developing maternal and fetal complications. Thus, the monitoring of pregnant women belonging to the risk groups is essential to mitigate the consequences that may arise from this pathology. Current evidence demonstrates that the treatment of gestational diabetes, combining pharmacological with nutritional therapy and changes in lifestyle, reduces the risk of future complications. However, the role of omega-3 fatty acids in metabolic control of these pregnant women is still controversial. Thus, this review aims to assess the relevance of omega-3 fatty acids in gestational diabetes. Some authors suggest that supplementation with omega-3 fatty acids in pregnant women with gestational diabetes can mitigate some conditions inherent to this pathology, such as insulin resistance and the subclinical inflammatory state, as well as having consequences in the optimization of the lipid profile. Regarding the decrease in fasting blood glucose and attenuation of oxidative stress, omega-3 fatty acids only appear to have an effect when combined with other fat-soluble vitamins (namely, vitamin D and E). On the other hand, supplementing these pregnant women with omega-3 fatty acids has been shown to have advantages in preventing premature birth, increasing the gestation period and birth weight. With respect to fetal cognitive function, it is suggested that fatty acids have a relevant role, however more studies should be carried out in this area.

**KeyWords**

Gestational Diabetes, Omega-3 fatty acids, Supplementation, Glycemic control,  
Inflammation

## Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

$\omega$ -3: Ómega-3

$\omega$ -6: Ómega-6

ADA: *American Diabetes Association*

ALA: Ácido  $\alpha$ -Linolénico (Alpha-Linolenic Acid)

AA: Ácido Araquidónico (Arachidonic Acid)

AG: Ácidos Gordos

AGPI: Ácidos Gordos Polinsaturados

COX: Cicloxigenase

CT: Colesterol total

DG: Diabetes Gestacional

DHA: Ácido Docosahexaenóico (Docosahexaenoic Acid)

DM: Diabetes Mellitus

DM2: Diabetes *Mellitus* tipo 2

DRI: Ingestão Diária Recomendada (*Dietary Reference Intake*)

EPA: Ácido Eicosapentaenóico (*Eicosapentaenoic Acid*)

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

HDL: Lipoproteína de elevada densidade (*High density lipoprotein*)

HTA: Hipertensão Arterial

IDF: *International Diabetes Federation*

IGF-IR: Recetor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (*Type 1 Insulin-Like Growth Factor Receptor*)

IMC: Índice de Massa Corporal

IL-1: Interleucina-1

IL-6: Interleucina-6

IL-8: Interleucina-8

IR: Insulinorresistência

LA: Ácido Linoleico (*Linoleic Acid*)

LDL: Lipoproteína de baixa densidade (*Low density lipoprotein*)

LOX: Lipoxigenase

NF- $\kappa$ B: Fator nuclear kappa B (*Nuclear factor kappa B*)

PCR: Proteína C reativa

PPAR: Recetores ativados por proliferador de peroxissoma (*Peroxisome proliferator-activated receptor*)

PTOG: Prova de Tolerância Oral à Glicose

RN: Recém-Nascido

ROS: Espécies Reativas de Oxigênio (*Reactive Oxygen Species*)

SNC: Sistema Nervoso Central

TG: Triglicerídeos

TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral  $\alpha$  (*Tumor necrosis factor  $\alpha$* )

VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade (*Very low density lipoprotein*)



**Sumário**

Resumo .....	i
Palavras-Chave .....	ii
Abstract .....	iii
KeyWords.....	iv
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos .....	v
Sumário.....	vii
Introdução .....	1
Metodologia.....	2
Desenvolvimento.....	3
Ácidos gordos ómega-3 .....	3
Alterações metabólicas na diabetes gestacional .....	5
Inflamação e resistência à insulina .....	5
Stress oxidativo e desenvolvimento cognitivo do feto .....	7
Alterações na síntese de AA e DHA .....	8
Impacto da suplementação com ácidos gordos ómega-3 na diabetes gestacional .....	9
Análise Crítica e Conclusão.....	13



## Introdução

A diabetes gestacional (DG) é definida como qualquer grau de intolerância à glicose diagnosticado, pela primeira vez, durante a gravidez <sup>(1, 2)</sup> e corresponde à complicação mais comum documentada ao longo desta fase <sup>(3)</sup>. Sabe-se que esta patologia pode ter consequências graves tanto para a mãe como para o feto, sendo, por isso, importante a realização de um diagnóstico precoce de forma a travar essas complicações. Atualmente, o diagnóstico da DG, de acordo com os critérios da *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, compreende uma prova de tolerância oral à glicose (PTOG) 75g às 24-28 semanas de gestação <sup>(4)</sup>. Segundo os dados do Relatório Anual do Observatório da Diabetes em Portugal, a prevalência de DG tem aumentado ao longo dos anos, atingindo os 7,2% no ano de 2015 <sup>(5)</sup>. De acordo com a *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), a hiperglicemia durante a gravidez pode ser classificada como DG ou como diabetes *mellitus* (DM) durante a gravidez, que abrange os casos de DM (tipo 1 ou 2) diagnosticados previamente à gravidez e os casos de diabetes diagnosticados pela primeira vez durante a gravidez <sup>(6, 7)</sup>. Os grupos de maior risco para o desenvolvimento de DG incluem mulheres com idade materna avançada, pertencentes a etnias asiáticas não-hispânicas <sup>(8)</sup>, com excesso ponderal ou obesidade, ganho excessivo de peso durante a gravidez, história familiar de DM, síndrome de ovário poliquístico, historial de morte fetal ou de recém-nascidos (RN) com anomalias congénitas, antecedentes de macrosomia fetal, historial de DG, historial de intolerância à glicose ou com glicemias em jejum ou ocasionais elevadas <sup>(7, 9-11)</sup>. Deste modo, a monitorização deste subgrupo populacional constitui uma estratégia para prevenir o aparecimento e desenvolvimento da DG,

bem como das co-morbilidades a ela associadas. A DG contribui para um risco aumentado de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) no futuro, doenças cardiovasculares e obesidade, bem como complicações neonatais, aborto espontâneo, macrosomia fetal e pré-eclampsia <sup>(10-15)</sup>. Em 2019, a *International Diabetes Federation* (IDF) estimou uma prevalência mundial de 15,8% de hiperglicemia durante a gravidez, afetando um total de 20.4 milhões de partos. Destes, cerca de 84% constituíram casos atribuíveis à DG <sup>(16)</sup>. Embora a IDF preveja uma estabilização na prevalência de hiperglicemia durante a gravidez nos próximos anos <sup>(17)</sup>, estes números não devem ser desvalorizados, uma vez que o tratamento da DG reduz o risco de complicações tanto maternas como fetais <sup>(18)</sup>. No que concerne à abordagem terapêutica desta patologia, a *American Diabetes Association* (ADA) refere que a terapêutica farmacológica aliada à terapêutica nutricional, com as respetivas alterações no estilo de vida, apresenta uma maior eficácia no controlo da DG <sup>(4)</sup>. O papel dos ácidos gordos ómega-3 ( $\omega$ -3) na DG é ainda controverso. São vários os estudos que indicam os benefícios do consumo destes ácidos gordos (AG) na otimização das concentrações plasmáticas de lípidos e marcadores inflamatórios e da função insulínica em grávidas com DG <sup>(19-24)</sup>. Neste contexto, esta revisão pretende avaliar a relevância dos ácidos gordos  $\omega$ -3 no controlo da DG.

### **Metodologia**

Para a elaboração desta monografia foi realizada uma revisão da literatura existente nas bases de dados *PubMed*, *Scopus*, *Science Direct* e *Research Gate* com as palavras-chave *diabetes mellitus*, *diagnosis*, *classification*, *prevalence*, *incidence*, *risk factors*, *gestational diabetes*, *supplementation*, *omega-3 fatty acids* e *fish oil*. Apenas foram selecionados artigos em inglês ou português e foi

dada prioridade aos artigos mais recentes e de revisão. Foram também consultadas as enciclopédias *Encyclopedia of Human Nutrition* e *International Encyclopedia of Public Health* e utilizado o livro *Krause's Food and the Nutrition Care Process*. Para a recolha dos dados existentes sobre diabetes a nível nacional recorreu-se ao Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes.

## **Desenvolvimento**

### Ácidos gordos ómega-3

Os AG constituem a base dos lípidos e encontram-se raramente presentes na natureza sob a forma livre <sup>(25)</sup>. Em termos nutricionais, os lípidos são uma importante fonte energética (fornecem 9kcal/g) e aportam vitaminas lipossolúveis (A,D,E,K) essenciais em inúmeros processos fisiológicos <sup>(26)</sup>. Os ácidos linoleico (LA) e  $\alpha$ -linolénico (ALA) são AG da série ómega-6 ( $\omega$ -6) e  $\omega$ -3, respetivamente, considerados essenciais, visto que o organismo humano é incapaz de os sintetizar, sendo necessário recorrer a fontes alimentares para os obter <sup>(25)</sup>. Porém, na presença de LA e ALA e por ação das dessaturases  $\Delta$ 6 e  $\Delta$ 5, o organismo já reúne as condições necessárias para produzir ácido araquidónico (AA) e ácido eicosapentaenóico (EPA), respetivamente, sendo também possível a síntese de ácido docosahexaenóico (DHA) a partir de EPA <sup>(27)</sup>. Os ALA, EPA e DHA são os ácidos gordos  $\omega$ -3 com maior importância sob o ponto de vista nutricional <sup>(26)</sup>. As principais fontes alimentares de EPA e DHA são de origem marinha, especialmente peixe gordo (salmão, sardinha, truta, atum), marisco, óleos de peixe e algas <sup>(25, 26, 28)</sup>. Já o ALA pode ser obtido através de algumas sementes e óleos de origem vegetal (linhaça, chia, colza), nozes e vegetais de folha verde <sup>(26, 29)</sup>. Apesar da sua riqueza nutricional, alguns estudos desaconselham o consumo frequente de

peixe e óleos de peixe por grávidas e lactantes, devido à presença de mercúrio e outros poluentes ambientais. Assim, este subgrupo da população deve procurar não ultrapassar os 340g de peixe por semana e optar por ingerir peixes com um teor em mercúrio mais baixo <sup>(30)</sup>. As tendências dos padrões alimentares atuais apontam para um aumento da ingestão de gorduras saturadas e gorduras *trans*, assim como um incremento do rácio de ácidos gordos  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 <sup>(31)</sup>. Fatores como a rápida urbanização, avanços no processamento alimentar e estilos de vida sedentários encontram-se na base desta transição nutricional <sup>(32)</sup>. Atualmente, as dietas ocidentais caracterizam-se por um elevado conteúdo em ácidos gordos  $\omega$ -6 aliado a um baixo teor em ácidos gordos  $\omega$ -3, reconhecidos pelas suas propriedades anti-inflamatórias <sup>(31)</sup>. Porém, sabe-se que um padrão alimentar pobre em ácidos gordos  $\omega$ -3 e rico em  $\omega$ -6 aumenta o risco de obesidade, insulinoresistência (IR), hipertensão arterial (HTA), aterosclerose, doenças neurodegenerativas e défices de atenção e memória <sup>(28)</sup>. A ingestão de ácidos gordos  $\omega$ -3 associa-se a uma diminuição dos níveis séricos de triglicéridos (TG), diminuição da pressão sanguínea, redução da inflamação, promoção da saúde cardiovascular, normal crescimento e desenvolvimento das crianças e tratamento e prevenção da DM, artrite, HTA, doença coronária, cancro e outras patologias auto-imunes e inflamatórias <sup>(25, 26, 28, 30, 31, 33, 34)</sup>. No que diz respeito às recomendações atuais de ingestão de ácidos gordos  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 para grávidas e lactantes, não existe ainda uma recomendação consensual. Porém, a literatura atual alega que a suplementação com ácidos gordos  $\omega$ -3 não tem efeitos adversos tanto para a mãe como para o feto, sendo seguro o seu consumo <sup>(35)</sup>. A *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine* e *National Academies* definem como a ingestão diária recomendada (DRI) um consumo de 13g LA e 1,4g ALA para grávidas

(36). Por outro lado, a *Food and Agriculture Organization* (FAO) recomenda uma ingestão diária de 200-300mg EPA+DHA e outras organizações como a *International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids*, a *World Association of Perinatal Medicine* e a Comissão Europeia recomendam uma ingestão diária de 200mg DHA para grávidas e lactantes (35, 37, 38).

### Alterações metabólicas na diabetes gestacional

#### Inflamação e resistência à insulina

A gravidez por si só associa-se a um estado inflamatório de baixo grau, IR, stress oxidativo e dislipidemia (39-42). A própria placenta é responsável pela produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8) (40, 41), que em muito contribuem para a condição inflamatória e de IR observada na gravidez (43). Na DG, verifica-se um desequilíbrio entre estas citocinas e as citocinas anti-inflamatórias, resultando numa exacerbação do estado inflamatório e na destruição dos ilhéus de *Langerhans*, com conseqüente desenvolvimento de IR (44, 45). Por outro lado, grávidas com DG exibem uma síntese aumentada de leptina, hormona que reflete o grau de adiposidade do organismo (46) e que se encontra positivamente associada à IR (47). A hiperleptinemia é responsável pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e conseqüente desenvolvimento de um estado de inflamação crónica, que provoca a estimulação da síntese de mais leptina, criando-se um ciclo vicioso (40, 48, 49). Durante a gestação assiste-se a uma diminuição da sensibilidade à insulina, acompanhada de um comprometimento da captação de glicose pelas células, e conseqüente aumento da secreção desta hormona de forma a compensar

a hiperglicemia causada <sup>(41)</sup>. O aumento da resistência à insulina e a disfunção das células  $\beta$  pancreáticas estão na base do surgimento de hiperglicemia e, conseqüentemente, DG <sup>(50)</sup>. Esta hiperglicemia é também responsável pelo aumento da liberação do TNF- $\alpha$  pelo tecido adiposo subcutâneo e placenta, contribuindo para o agravamento do estado inflamatório <sup>(51)</sup>. Os elevados níveis de proteína C reativa (PCR) documentados na DG são resultado do estado de inflamação subclínico induzido pela IR <sup>(52)</sup>. Assim, a DG caracteriza-se por um quadro de hiperinsulinemia, IR, intolerância à glicose, alteração do metabolismo glicídico, hiperlipidemia, disfunção endotelial, stress oxidativo e inflamação crônica <sup>(39, 53-57)</sup>. Mulheres com DG apresentam, em média, valores séricos mais elevados de TG e colesterol total (CT) que se correlacionam positivamente com a IR e hiperinsulinemia <sup>(58, 59)</sup>. Além disso, estas mulheres apresentam teores mais baixos de adiponectina sérica, uma adipocina que atua ao nível do metabolismo lipídico e glicídico, promovendo a oxidação dos AG e aumentando a sensibilidade à insulina no fígado e músculo esquelético <sup>(39, 49, 60)</sup>. A adiponectina demonstra benefícios na redução do stress oxidativo e da concentração de citocinas pró-inflamatórias, atenuando o estado inflamatório e melhorando a sensibilidade à insulina <sup>(61)</sup>, e na proteção das células  $\beta$  pancreáticas <sup>(60)</sup>. Deste modo, baixos níveis de adiponectina associam-se à síndrome metabólica, DM2, IR, doenças cardiovasculares e HTA <sup>(61)</sup>. Inclusivamente, baixos níveis plasmáticos desta adipocina no início da gravidez constituem fator de risco para o desenvolvimento de DG <sup>(62)</sup>.



## Stress oxidativo e desenvolvimento cognitivo do feto

O stress oxidativo corresponde a um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e a capacidade de defesa do organismo com moléculas antioxidantes <sup>(63)</sup>. Os ROS desempenham um papel duplo no nosso organismo. Em concentrações elevadas podem ser a causa do stress oxidativo, porém, em quantidades moderadas a baixas protegem contra agentes infecciosos e contribuem para o bom funcionamento das respostas celulares e sistemas de sinalização <sup>(64)</sup>. A literatura atual indica que alguns micronutrientes com função antioxidante, como a vitamina E, selénio e zinco, apresentam-se em quantidades reduzidas nas grávidas com DG <sup>(65)</sup>. No diabético são vários os fatores que podem conduzir à produção de radicais livres. O excesso de glicose plasmática oxida-se, originando ROS <sup>(40)</sup> que agravam a hiperglicemia existente. Consequentemente, esta hiperglicemia está na base da degradação das defesas enzimáticas antioxidantes, através da diminuição da atividade de enzimas cruciais neste mecanismo, como a redutase da glutatona e a superóxido dismutase, permitindo que os ROS afetem outras enzimas e proteínas estruturais <sup>(66)</sup>. O desequilíbrio entre a produção e a inativação destes radicais leva ao aparecimento de stress oxidativo, provocando a destruição dos lípidos membranares e a produção de peróxidos lipídicos e de outros produtos <sup>(65)</sup>. Numa situação de gravidez não patológica, este aumento da peroxidação lipídica é compensado por uma defesa aumentada dos antioxidantes e enzimas presentes na placenta. Porém, na DG existe uma descompensação desta homeostasia e consequente intensificação do stress oxidativo placentário e circulante <sup>(57, 67, 68)</sup>, condição que agrava o risco de pré-eclâmpsia <sup>(69)</sup> e malformações congénitas no RN <sup>(70)</sup>. O aumento do stress oxidativo evidenciado na

DG pode conduzir a danos tecidulares e consequente disfunção do sistema imune materno. O desequilíbrio redox expressa-se através de um estado inflamatório, razão pela qual as mulheres com DG apresentam níveis elevados de leucócitos e neutrófilos <sup>(53)</sup>. A formação de ROS afeta também a integridade endotelial, o genoma celular e muitos lípidos e proteínas responsáveis, em parte, pelo mau controlo glicémico <sup>(40, 57)</sup>. Alguns estudos atribuem, ainda, à DG um comprometimento do desenvolvimento cognitivo e do sistema nervoso fetal <sup>(71)</sup>. Estudos realizados em ratos com DG relataram um atraso no desenvolvimento das células dendríticas e uma menor expressão do recetor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-IR), uma proteína crucial para o crescimento neuronal, ramificação dendrítica e formação de sinapses entre os neurónios do sistema nervoso central (SNC) <sup>(72, 73)</sup>. Este declínio cognitivo parece relacionar-se positivamente com o stress oxidativo verificado na DG que, ao provocar inflamação e dano neuronal, pode levar à morte destas células <sup>(74, 75)</sup>, uma vez que, graças à sua riqueza em ácidos gordos polinsaturados (AGPI) e às elevadas necessidades de oxigénio, energia e glicose, os neurónios constituem um tipo de células altamente vulneráveis ao stress oxidativo <sup>(71, 76)</sup>.

#### Alterações na síntese de AA e DHA

Na diabetes, a atividade das dessatúrases  $\Delta 6$  e  $\Delta 5$ , enzimas insulino-dependentes responsáveis pela síntese de AA, EPA e DHA, parece encontrar-se afetada, verificando-se uma diminuição da síntese destes AG e um aumento das concentrações dos seus precursores <sup>(27, 29, 77-80)</sup>. Os AA e DHA são essenciais para a estrutura e função das membranas celulares e sub-celulares e, apesar de o feto ser capaz de os sintetizar, a sua produção é insuficiente para corresponder a um

crescimento e desenvolvimento adequado <sup>(80)</sup>; além disso, as necessidades destes AG encontram-se aumentadas durante a gravidez <sup>(78)</sup>.

A hiperglicemia e IR constituem os mecanismos base desta perturbação da atividade das dessaturases  $\Delta 6$  e  $\Delta 5$ . A hiperglicemia constante pode levar à mobilização dos AG (nomeadamente AA e DHA) do tecido adiposo e fígado para o plasma sanguíneo, aumentando as suas concentrações séricas <sup>(81)</sup>. Por outro lado, a IR associa-se a uma perda da eficácia dos recetores e transportadores membranares <sup>(79)</sup>, fazendo com que a concentração destes AG diminua nas membranas de fosfatidilcolina dos eritrócitos <sup>(82)</sup>, mas que se mantenha com valores normais no plasma sanguíneo <sup>(56, 79)</sup>. Alguns estudos propõem que esta discrepância nas concentrações plasmáticas e membranares de AA e DHA se deve ao facto de a DG diminuir a incorporação destes AG nas membranas dos eritrócitos e de outros tecidos <sup>(81)</sup>. Uma vez que as membranas dos eritrócitos se assemelham ao endotélio vascular, admite-se que, assim como estas se encontram afetadas na DG, o endotélio também o possa estar, resultando numa disfunção endotelial <sup>(79)</sup>.

#### Impacto da suplementação com ácidos gordos ómega-3 na diabetes gestacional

O óleo de peixe parece aumentar os níveis de adiponectina séricos e do tecido adiposo, proporcionando benefícios na atenuação da inflamação e da IR, bem como um possível aumento da sensibilidade à insulina <sup>(61, 83-88)</sup>. Embora a suplementação com ácidos gordos  $\omega$ -3 promova um aumento da sensibilidade à insulina em animais <sup>(84)</sup>, estudos realizados em grávidas com DG demonstraram que a suplementação diária com 120mg DHA+180mg EPA apenas conduziu a resultados significativos na atenuação da IR e diminuição dos níveis séricos de

insulina, sem consequências ao nível da glicemia em jejum, perfil lipídico, sensibilidade à insulina e função  $\beta$  pancreática <sup>(89, 90)</sup>. Uma meta-análise que teve por base 17 estudos verificou que, em pacientes com distúrbios metabólicos, a suplementação com óleo de peixe contribuiu para uma redução de cerca de 50% do risco de desenvolver IR <sup>(19)</sup>. O impacto dos ácidos gordos  $\omega$ -3 no metabolismo insulínico pode ser explicado pelo seu efeito inibidor das citocinas pró-inflamatórias e do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e pelo aumento da concentração de adiponectina plasmática <sup>(24, 91, 92)</sup>. O NF- $\kappa$ B é responsável por regular a expressão de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 (IL-1), TNF- $\alpha$  e IL-6 <sup>(93)</sup>. Aquando de um estímulo inflamatório, os AGPI que se encontram nas membranas celulares são libertados e metabolizados em eicosanóides por ação das enzimas cicloxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX) <sup>(93)</sup>. Os ácidos gordos ómega-3 possuem efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores, uma vez que bloqueiam o metabolismo dos  $\omega$ -6, impedindo a produção de eicosanóides pró-inflamatórios, estimulam a síntese de mediadores lipídicos anti-inflamatórios, derivados do metabolismo de EPA e DHA, inibem o NF- $\kappa$ B, afetando a expressão de citocinas pró-inflamatórias, e potencializam a migração leucocitária <sup>(93, 94)</sup>.

A co-suplementação de ácidos gordos  $\omega$ -3 e vitamina D ou E demonstrou efeitos na atenuação da glicemia em jejum, níveis séricos de insulina e IR, bem como no aumento da sensibilidade à insulina em grávidas com DG <sup>(95, 96)</sup>. A suplementação diária com 2g ácidos gordos  $\omega$ -3 em grávidas com excesso de peso ou obesidade parece diminuir o estado inflamatório adipocitário e placentário destes indivíduos <sup>(97)</sup>. Por outro lado, um estudo multicêntrico que avaliou o impacto da suplementação com óleo de peixe na função imune de grávidas saudáveis, concluiu que a administração deste suplemento produzia um decréscimo das citocinas pró-

inflamatórias na mãe <sup>(98)</sup>. A administração de suplementos de ácidos gordos  $\omega$ -3, nomeadamente sob a forma de óleo de peixe, em grávidas com DG mostrou aumentar a expressão dos recetores ativados pelo proliferador de peroxissoma- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), que se encontra diminuída na DG <sup>(99)</sup>, inibindo, assim, a ativação do NF- $\kappa$ B e, conseqüentemente, afetando a síntese de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$  e IL-1 <sup>(20, 100, 101)</sup>. O aumento da expressão de PPAR- $\gamma$  é explicado pelo facto de os AG constituírem ligandos para este recetor <sup>(20)</sup>. Para além da inibição do NF- $\kappa$ B, o PPAR- $\gamma$  está também envolvido na homeostasia glicídica, adipogénese, metabolismo lipídico e atenuação da IR <sup>(102)</sup>. A co-suplementação de vitamina D e ácidos gordos  $\omega$ -3 em mulheres com DG também demonstrou ter benefícios ao nível da atenuação dos níveis séricos de PCR e aumento da capacidade antioxidante da mãe <sup>(103)</sup>. Deste modo, podemos concluir que a suplementação com ácidos gordos  $\omega$ -3 parece encontrar-se associada a uma redução dos níveis séricos de PCR e de citocinas pró-inflamatórias e, portanto, a uma atenuação do estado inflamatório subclínico em grávidas com DG <sup>(23, 24)</sup>.

Na DG pode verificar-se um comprometimento dos lípidos plasmáticos, positivamente associado à disfunção do metabolismo glicídico. Porém, vários estudos já comprovaram os efeitos favoráveis dos ácidos gordos  $\omega$ -3 na otimização do metabolismo glicídico, perfil lipídico e resposta inflamatória de grávidas com DG <sup>(23)</sup>. Parece que a suplementação em ácidos gordos ómega-3 provoca uma diminuição dos níveis plasmáticos de TG, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e glicose em jejum e um concomitante aumento das concentrações séricas das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de elevada densidade (HDL) <sup>(20, 59, 104)</sup>. Este mecanismo pode ser explicado, em parte, pelo efeito dos

ácidos gordos  $\omega$ -3 na diminuição da síntese hepática de VLDL e da absorção gastrointestinal de gorduras e no aumento da remoção das lipoproteínas ricas em TG ao nível do plasma sanguíneo <sup>(59)</sup>. A administração conjunta de suplementos com 1g ácidos gordos  $\omega$ -3 e vitamina D ou E em grávidas com DG além de produzir efeitos na melhoria do controlo glicémico, conduziu à redução dos níveis plasmáticos de TG e VLDL <sup>(95, 96)</sup>.

No que concerne aos efeitos benéficos da suplementação com ácidos gordos  $\omega$ -3 na atenuação do stress oxidativo, são poucos os estudos realizados em grávidas com DG e os seus resultados não são, todavia, consistentes. Apesar de alguns estudos apontarem para uma redução dos níveis séricos de malondialdeído, um biomarcador do stress oxidativo <sup>(34)</sup>, e uma atenuação do stress oxidativo materno e fetal <sup>(105)</sup>, existem também estudos que negam esta associação <sup>(106)</sup>. Os AGPI de cadeia longa, como é o caso do DHA, demonstraram ser altamente suscetíveis à peroxidação lipídica, devido ao seu elevado grau de insaturação <sup>(106)</sup>. Assim sendo, antioxidantes como a vitamina E revelam um efeito protetor nas membranas celulares que contêm estes AG <sup>(107)</sup>, podendo a sua associação com os ácidos gordos  $\omega$ -3 ser benéfica na atenuação do stress oxidativo <sup>(21, 22, 108, 109)</sup>.

Os benefícios dos ácidos gordos  $\omega$ -3 ao nível da função cognitiva do feto ainda não estão totalmente definidos e a evidência existente sobre este assunto é, ainda, escassa. Porém, uma revisão sistemática sugere a existência de uma associação entre os baixos níveis de DHA durante a gravidez e o comprometimento da função cognitiva do feto <sup>(35)</sup>, admitindo a possibilidade de a suplementação com ácidos gordos  $\omega$ -3 ter benefícios no aumento das concentrações de DHA e, indiretamente, produzir resultados ao nível da função cognitiva fetal.

A suplementação com ácidos gordos  $\omega$ -3 em grávidas parece ter efeitos na prevenção do parto pré-termo, com consequências ao nível do aumento do período de gestação e peso ao nascer <sup>(35, 110-112)</sup>, porém esta suplementação parece não alterar o risco de pré-eclâmpsia e DG <sup>(90, 111)</sup>. Um estudo longitudinal concluiu, contudo, que tanto o elevado como o baixo consumo de ácidos gordos  $\omega$ -3 pelas grávidas podia estar associado a um maior risco de epilepsia nas crianças. Por um lado, os AGPI de cadeia longa, como é o caso do  $\omega$ -3, são essenciais para o adequado desenvolvimento cerebral do feto e, por isso, uma baixa ingestão de peixe durante a gravidez pode provocar um declínio cognitivo e/ou comportamental fetal e posterior aparecimento de epilepsia na criança. Em contrapartida, o consumo excessivo de peixe por parte da grávida pode também constituir uma fonte de poluentes neurotóxicos, como é o caso do metilmercúrio, contribuindo para o desenvolvimento futuro de epilepsia na criança <sup>(113)</sup>.

### **Análise Crítica e Conclusão**

O papel dos ácidos gordos  $\omega$ -3 na DG é amplo, porém não totalmente esclarecido relativamente a alguns aspetos. Parece que a suplementação com ácidos gordos  $\omega$ -3 em grávidas com DG, frequentemente sob a forma de óleos de peixe, apresenta benefícios ao nível da atenuação da IR, redução do estado inflamatório subclínico, diminuição dos níveis de glicemia em jejum (quando associados a vitamina D ou E), otimização do perfil lipídico (nomeadamente no decréscimo dos níveis plasmáticos de TG e VLDL), atenuação do stress oxidativo (quando associados a antioxidantes como a vitamina E), prevenção do parto pré-termo, com consequente aumento do período de gestação e peso ao nascer, e possíveis efeitos no melhoramento da função cognitiva fetal. Porém, esta revisão apresenta

algumas limitações, nomeadamente no que concerne aos doseamentos de ácidos gordos  $\omega$ -3 administrados, fontes alimentares de  $\omega$ -3 e possíveis efeitos confundidores de componentes alimentares presentes nessas fontes, número de indivíduos da amostra muitas vezes reduzido, interferência de terapêuticas farmacológicas distintas no tratamento da DG, intervalo de índices de massa corporal (IMC) dos participantes díspar, diferentes níveis de atividade física das grávidas e comprometimento desta nos últimos semestres de gestação, reduzido número de estudos feitos em grávidas com DG, alguns dos quais realizados em populações com etnias muito heterogéneas.



## Referências

1. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. 2019. [atualizado em: January 2019]. S1-S193.
2. Saúde DGd. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. 1-13.
3. Otto G. Gestational Diabetes Mellitus. Limited SN. 2019. 48.
4. Association AD. Diabetes Care. In: Matthew C. Riddle M, editor. Standards of Medical Care in Diabetes. USA; 2020. p. 224. Disponível em: [www.diabetes.org/diabetescare](http://www.diabetes.org/diabetescare).
5. Diabetologia SPd. Diabetes: Factos e Números - O Ano de 2015. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa; 2016. [atualizado em: Dezembro 2016]. 1-68.
6. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 131 Suppl 3:S173-211.
7. Federation ID. IDF Diabetes Atlas - Ninth edition 2019. Suvi Karuranga, Belma Malanda, Pouya Saeedi, Paraskevi Salpea ed.; 2019. 1-176. Disponível em: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).
8. Yeung RO, Savu A, Kinniburgh B, Lee L, Dzakpasu S, Nelson C, et al. Prevalence of gestational diabetes among Chinese and South Asians: A Canadian population-based analysis. *Journal of diabetes and its complications*. 2017; 31(3):529-36.
9. World Health O. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. [atualizado em: 1999]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>.
10. Dickens LT, Thomas CC. Updates in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment, and Health Policy. *Current diabetes reports*. 2019; 19(6):33.
11. Chen P, Wang S, Ji J, Ge A, Chen C, Zhu Y, et al. Risk factors and management of gestational diabetes. *Cell biochemistry and biophysics*. 2015; 71(2):689-94.
12. Federation ID. IDF GDM Model of Care - Implementation Protocol. 2015. Guidelines for Healthcare Professionals.
13. Tsakalis A, Harizopoulou V, Goulis D, Savopoulos C, Limenopoulos V, Hatzitolios A. Development of type 2 diabetes after gestational diabetes mellitus. *Hippokratia*. 2012; 16(4):385-85.
14. Minoee S, Ramezani Tehrani F, Rahmati M, Mansournia MA, Azizi F. Diabetes incidence and influencing factors in women with and without gestational diabetes mellitus: A 15year population-based follow-up cohort study. *Diabetes research and clinical practice*. 2017; 128:24-31.
15. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl 1):S165-s72.
16. Federation ID. IDF Diabetes Atlas - Europe Fact Sheet. 2019.
17. Yuen L, Saeedi P, Riaz M, Karuranga S, Divakar H, Levitt N, et al. Projections of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy in 2019 and beyond: Results

from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes research and clinical practice. 2019; 157:107841.

18. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Aktary WM, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012(210):1-327.

19. Gao H, Geng T, Huang T, Zhao Q. Fish oil supplementation and insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2017; 16(1):131.

20. Jamilian M, Samimi M, Mirhosseini N, Afshar Ebrahimi F, Aghadavod E, Taghizadeh M, et al. A Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial Investigating the Effect of Fish Oil Supplementation on Gene Expression Related to Insulin Action, Blood Lipids, and Inflammation in Gestational Diabetes Mellitus- Fish Oil Supplementation and Gestational Diabetes. 2018; 10(2)

21. Jamilian M, Hashemi Dizaji S, Bahmani F, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Karamali M, et al. A Randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effects of Omega-3 Fatty Acids and Vitamin E Co-Supplementation on Biomarkers of Oxidative Stress, Inflammation and Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes [Article]. *Can J Diabetes*. 2017; 41(2):143-49.

22. Li F, Pei L, Huang G, Ye H. Influence of omega-3 fatty acid and vitamin co-supplementation on metabolic status in gestational diabetes: A meta-analysis of randomized controlled studies. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2020; 247:191-97.

23. Gao L, Lin L, Shan N, Ren CY, Long X, Sun YH, et al. The impact of omega-3 fatty acid supplementation on glycemic control in patients with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2018:1-7.

24. Zhong N, Wang J. The efficacy of omega-3 fatty acid for gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2019; 35(1):4-9.

25. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause's Food and the Nutrition Care Process. 13th ed. St. Louis: W.B. Saunder; 2012.

26. Shahidi F, Senanayake SPJN. Fatty Acids. In: Heggenhougen HK, editor. *International Encyclopedia of Public Health*. Oxford: Academic Press; 2008. p. 594-603.

27. Fontes R. Síntese de ácidos gordos e triacilgliceróis. Porto - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2015. 1-11.

28. Araújo CRS. O PAPEL DOS ÁCIDOS GORDOS ÔMEGA-3 NA SAÚDE [Monografia]. Porto: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto; 2014.

29. Simopoulos AP. FATTY ACIDS | Omega-3 Polyunsaturated. In: Caballero B, editor. *Encyclopedia of Human Nutrition (Second Edition)*. Oxford: Elsevier; 2005. p. 205-19.

30. Riediger ND, Othman RA, Suh M, Moghadasian MH. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc*. 2009; 109(4):668-79.

31. Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet*. 2011; 102:10-21.

32. Nations FaAOotU. The future of food and agriculture: Trends and challenges. Rome; 2017. 1-163.
33. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med.* 2003; 35(7):772-81.
34. Jamilian M, Samimi M, Kolahehdooz F, Khalaji F, Razavi M, Asemi Z. Omega-3 fatty acid supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2015:1-7.
35. Larque E, Gil-Sanchez A, Prieto-Sanchez MT, Koletzko B. Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes. *The British journal of nutrition.* 2012; 107 Suppl 2:S77-84.
36. Medicine Io. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: The National Academies Press; 2005.
37. Loosemore ED, Judge MP, Lammi-Keefe CJ. Dietary intake of essential and long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy. *Lipids.* 2004; 39(5):421-4.
38. Zhang Z, Fulgoni VL, Kris-Etherton PM, Mitmesser SH. Dietary Intakes of EPA and DHA Omega-3 Fatty Acids among US Childbearing-Age and Pregnant Women: An Analysis of NHANES 2001-2014. *Nutrients.* 2018; 10(4)
39. Georgiou HM, Lappas M, Georgiou GM, Marita A, Bryant VJ, Hiscock R, et al. Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2008; 45(3):157-65.
40. Sudharshana Murthy KA, Bhandiwada A, Chandan SL, Gowda SL, Sindhusree G. Evaluation of Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Gestational Diabetes Mellitus and Their Correlation with Pregnancy Outcome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018; 22(1):79-84.
41. Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2015; 36(7):709-15.
42. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Shakeri H, Esmailzadeh A. Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity C-reactive protein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women. *J Nutr.* 2013; 143(9):1432-8.
43. Piuri G, Basello K, Rossi G, Soldavini CM, Duiella S, Privitera G, et al. Methylglyoxal, Glycated Albumin, PAF, and TNF- $\alpha$ : Possible Inflammatory and Metabolic Biomarkers for Management of Gestational Diabetes. *Nutrients.* 2020; 12(2):479.
44. Cieślak M, Wojtczak A, Cieślak M. Role of pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets and prospects of elaboration of new methods for the diabetes treatment. *Acta Biochim Pol.* 2015; 62(1):15-21.
45. Hu FB, Stampfer MJ. Is type 2 diabetes mellitus a vascular condition? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(10):1715-6.
46. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients.* 2019; 11(11)
47. Osegbe I, Okpara H, Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Ann Afr Med.* 2016; 15(1):14-9.

48. Vrachnis N, Belitsos P, Sifakis S, Dafopoulos K, Siristatidis C, Pappa KI, et al. Role of adipokines and other inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus and previous gestational diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012:549748.
49. Gray B, Steyn F, Davies PS, Vitetta L. Omega-3 fatty acids: a review of the effects on adiponectin and leptin and potential implications for obesity management. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67(12):1234-42.
50. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014; 31(3):273-81.
51. Coughlan MT, Oliva K, Georgiou HM, Permezel JM, Rice GE. Glucose-induced release of tumour necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001; 18(11):921-7.
52. Leipold H, Worda C, Gruber CJ, Prikoszovich T, Wagner O, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus is associated with increased C-reactive protein concentrations in the third but not second trimester. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35(12):752-7.
53. Zhu C, Yang H, Geng Q, Ma Q, Long Y, Zhou C, et al. Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: a case-control study. *PLoS one*. 2015; 10(4):e0126490-e90.
54. Rueangdetnarong H, Sekararithi R, Jaiwongkam T, Kumfu S, Chattipakorn N, Tongsong T, et al. Comparisons of the oxidative stress biomarkers levels in gestational diabetes mellitus (GDM) and non-GDM among Thai population: cohort study. *Endocr Connect*. 2018; 7(5):681-87.
55. Eschler DC, Kulina G, Garcia-Ocana A, Li J, Kraus T, Levy CJ. Circulating Levels of Bone and Inflammatory Markers in Gestational Diabetes Mellitus. *BioResearch open access*. 2018; 7(1):123-30.
56. Thomas B, Ghebremeskel K, Lowy C, Min Y, Crawford MA. Plasma AA and DHA levels are not compromised in newly diagnosed gestational diabetic women. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58(11):1492-7.
57. Coughlan MT, Vervaart PP, Permezel M, Georgiou HM, Rice GE. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2004; 25(1):78-84.
58. Liang Z, Wu Y, Zhu X, Fang Q, Chen D. Insulin resistance and lipid profile during an oral glucose tolerance test in women with and without gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol*. 2016; 36(3):337-9.
59. Torie H, Malasanos PWS. Biological Effects of w-3 Fatty Acids in Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1991; 14:1160-79.
60. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(5)
61. Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(10)
62. Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(5):2306-11.
63. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *J Sports Sci Med*. 2002; 1(1):1-14.
64. Hussain N, Kumar A. Reactive Oxygen Species and Natural Antioxidants: A Review. *Advances in Bioresearch*. 2012; 3:164-75.

65. Parast VM, Paknahad Z. Antioxidant Status and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: a Case-Control Study. *Clin Nutr Res.* 2017; 6(2):81-88.
66. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabetic Medicine.* 2000; 17(3):171-80.
67. Walsh SW. Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998; 16(1):93-104.
68. Li H-P, Chen X, Li M-Q. Gestational diabetes induces chronic hypoxia stress and excessive inflammatory response in murine placenta. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 6(4):650-59.
69. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. *Williams Obstetrics.* 24th ed.; 2014.
70. Reece EA, Homko CJ, Wu YK, Wiznitzer A. The role of free radicals and membrane lipids in diabetes-induced congenital malformations. *J Soc Gynecol Investig.* 1998; 5(4):178-87.
71. Huerta-Cervantes M, Peña-Montes DJ, Montoya-Pérez R, Trujillo X, Huerta M, López-Vázquez MÁ, et al. Gestational Diabetes Triggers Oxidative Stress in Hippocampus and Cerebral Cortex and Cognitive Behavior Modifications in Rat Offspring: Age- and Sex-Dependent Effects. *Nutrients.* 2020; 12(2):376.
72. Jing YH, Song YF, Yao YM, Yin J, Wang DG, Gao LP. Retardation of fetal dendritic development induced by gestational hyperglycemia is associated with brain insulin/IGF-I signals. *Int J Dev Neurosci.* 2014; 37:15-20.
73. Wrigley S, Arafa D, Tropea D. Insulin-Like Growth Factor 1: At the Crossroads of Brain Development and Aging. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11:14.
74. Liu Z, Zhou T, Ziegler AC, Dimitrion P, Zuo L. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:2525967.
75. Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front Aging Neurosci.* 2010; 2:12.
76. Rego AC, Oliveira CR. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Neurochem Res.* 2003; 28(10):1563-74.
77. Brenner RR, Bernasconi AM, Garda HA. Effect of experimental diabetes on the fatty acid composition, molecular species of phosphatidyl-choline and physical properties of hepatic microsomal membranes. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA).* 2000; 63(3):167-76.
78. Bitsanis D, Ghebremeskel K, Moodley T, Crawford MA, Djahanbakhch O. Gestational diabetes mellitus enhances arachidonic and docosahexaenoic acids in placental phospholipids. *Lipids.* 2006; 41(4):341-6.
79. Min Y, Ghebremeskel K, Lowy C, Thomas B, Crawford MA. Adverse effect of obesity on red cell membrane arachidonic and docosahexaenoic acids in gestational diabetes. *Diabetologia.* 2004; 47(1):75-81.
80. Uhl O, Demmelmair H, Segura MT, Florido J, Rueda R, Campoy C, et al. Effects of obesity and gestational diabetes mellitus on placental phospholipids. *Diabetes research and clinical practice.* 2015; 109(2):364-71.
81. Ghebremeskel K, Bitsanis D, Koukkou E, Lowy C, Poston L, Crawford MA. Liver triacylglycerols and free fatty acids in streptozotocin-induced diabetic rats have atypical n-6 and n-3 pattern. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology.* 2002; 132(3):349-54.

82. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry: 6th Edition*. Macmillan Learning; 2012.
83. Gonzalez-Periz A, Claria J. Resolution of adipose tissue inflammation. *ScientificWorldJournal*. 2010; 10:832-56.
84. Wu JH, Cahill LE, Mozaffarian D. Effect of fish oil on circulating adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(6):2451-9.
85. Becic T, Studenik C. Effects of Omega-3 Supplementation on Adipocytokines in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab J*. 2018; 42(2):101-16.
86. Bahreini M, Ramezani AH, Shishehbor F, Mansoori A. The Effect of Omega-3 on Circulating Adiponectin in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Can J Diabetes*. 2018; 42(5):553-59.
87. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase [Article]. *Nat Med*. 2002; 8(11):1288-95.
88. Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, Pascoe WS. Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science*. 1987; 237(4817):885-8.
89. Samimi M, Jamilian M, Asemi Z, Esmailzadeh A. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2015; 34(3):388-93.
90. Ostadrahimi A, Mohammad-Alizadeh S, Mirgafourvand M, Yaghoubi S, Shahrisa E, Farshbaf-Khalili A. Effects of Fish Oil Supplementation on Gestational Diabetes Mellitus (GDM): A Systematic Review. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2016; 18(11):e24690.
91. Kondo K, Morino K, Nishio Y, Kondo M, Fuke T, Ugi S, et al. Effects of a fish-based diet on the serum adiponectin concentration in young, non-obese, healthy Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17(6):628-37.
92. Bellenger J, Bellenger S, Bataille A, Massey KA, Nicolaou A, Rialland M, et al. High pancreatic n-3 fatty acids prevent STZ-induced diabetes in fat-1 mice: inflammatory pathway inhibition. *Diabetes*. 2011; 60(4):1090-9.
93. Kang JX, Weylandt KH. Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids. *Subcell Biochem*. 2008; 49:133-43.
94. Hong S, Gronert K, Devchand PR, Moussignac RL, Serhan CN. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. *Autacoids in anti-inflammation*. *J Biol Chem*. 2003; 278(17):14677-87.
95. Taghizadeh M, Jamilian M, Mazloomi M, Sanami M, Asemi Z. A randomized-controlled clinical trial investigating the effect of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016; 10(2):386-93.
96. Jamilian M, Samimi M, Ebrahimi FA, Hashemi T, Taghizadeh M, Razavi M, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(2):459-68.
97. Haghiac M, Yang XH, Presley L, Smith S, Dettelback S, Minium J, et al. Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation Reduces Inflammation in Obese

- Pregnant Women: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial. *PloS one*. 2015; 10(9):e0137309.
98. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, Heinrich J, Shadid R, Del Carmen Ramírez-Tortosa M, et al. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(2):464-70.e6.
99. Kuzmicki M, Telejko B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Lipinska D, Pliszka J, Wilk J, et al. The expression of genes involved in NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells of patients with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(3):419-27.
100. Li H, Ruan XZ, Powis SH, Fernando R, Mon WY, Wheeler DC, et al. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: evidence for a PPAR-gamma-dependent mechanism. *Kidney Int*. 2005; 67(3):867-74.
101. Rossi A, Kapahi P, Natoli G, Takahashi T, Chen Y, Karin M, et al. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I $\kappa$ B kinase. *Nature*. 2000; 403(6765):103-8.
102. Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado-Lopez F, Moore-Carrasco R. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013:549627.
103. Razavi M, Jamilian M, Samimi M, Afshar Ebrahimi F, Taghizadeh M, Bekhradi R, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acids co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes. *Nutrition & metabolism*. 2017; 14:80.
104. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res*. 1989; 30(6):785-807.
105. Kajarabille N, Hurtado JA, Peña-Quintana L, Peña M, Ruiz J, Diaz-Castro J, et al. Omega-3 LCPUFA supplement: a nutritional strategy to prevent maternal and neonatal oxidative stress. *Matern Child Nutr*. 2017; 13(2)
106. Shoji H, Franke C, Campoy C, Rivero M, Demmelmair H, Koletzko B. Effect of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid supplementation on oxidative stress levels during pregnancy. *Free radical research*. 2006; 40:379-84.
107. Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res*. 2005; 49(1):7-30.
108. Véricel E, Colas R, Calzada C, Lê QH, Feugier N, Cugnet C, et al. Moderate oral supplementation with docosahexaenoic acid improves platelet function and oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Thromb Haemost*. 2015; 114(2):289-96.
109. Gray P, Chappell A, Jenkinson AM, Thies F, Gray SR. Fish oil supplementation reduces markers of oxidative stress but not muscle soreness after eccentric exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2014; 24(2):206-14.
110. Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, Yeast J, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 97(4):808-15.
111. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *The American journal of clinical nutrition*. 2012; 95(6):1378-84.
112. Elshani B, Kotori V, Daci A. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetes, maternal and fetal insights: current use and future

directions. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2019;1-13.

113. Sun Y, Vestergaard M, Christensen J, Olsen J, Olsen SF. Intake of marine n-3 fatty acids during pregnancy and risk for epilepsy in the offspring: a population-based cohort study. *Epilepsy Res.* 2010; 91(2-3):267-72.



