

# Diabetes Gestacional como Fator de Risco Cardiovascular



**Jorge Soares**

Assistente Graduado do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto, Professor Convidado do Mestrado Integrado de Medicina do ICBAS, da Universidade do Porto

A doença cardiovascular (DCV) é atualmente nos países industrializados a principal causa de mortalidade. Mais de um terço das mortes na população feminina é atribuída a esta patologia<sup>(1)</sup>. Apesar do desenvolvimento de fármacos cada vez mais eficazes e seguros no tratamento desta doença, a implementação de estratégias preventivas que atrasem o seu aparecimento deverão ser prioritárias, pelos ganhos em saúde que se podem obter.

Na mulher, a interpretação da evolução da gravidez constitui uma oportunidade antecipada para identificar fatores de risco cardiovascular. A gravidez constitui um teste de *stress* à regulação metabólica e hemodinâmica, funcionando como uma janela de observação sobre o futuro comportamento cardio-circulatório e da homeostasia. Alguns estudos indicam uma relação entre complicações da gravidez e risco aumentado de doença vascular e metabólica para a mãe, parecendo ter um efeito aditivo<sup>(2, 3)</sup>. Esta relação entre complicações da gravidez e aumento do risco para a DCV existe, porque os eventos adversos na gravidez e a doença vascular compartilham mecanismos comuns de doença como a resposta inflamatória e a síndrome metabólica<sup>(2, 4)</sup>.

A diabetes gestacional (DG) é uma complicação da gravidez que surge com uma prevalência crescente a nível mundial. Portugal não foge a esta regra, fixando-se a sua prevalência em 2011 nos 4,9%<sup>(5)</sup>. Caracteriza-se por uma hiperglicemia resultante da incapacidade da reserva da massa de células beta pancreáticas conseguir secretar insulina de modo a compensar o aumento da insulinoresistência imposta pela secreção de hormonas placentárias. A redução da reserva das células beta explica o aparecimento da diabetes tipo 2 após o parto em taxas que variam entre os 35 e os 60% ao longo de 10 anos, após a gravidez índex. Comparadas com mulheres sem antecedentes de DG, a diabetes tipo 2 surge com uma frequência 10 vezes superior nas mulheres com história prévia desta entidade<sup>(6, 7)</sup>. Sendo a diabetes tipo 2 por si só um fator de risco para a DCV, não surpreende que mulheres com história progressiva de DG tenham 70% maior risco de desenvolver algum dos componentes daquela doença do que mulheres sem história de DG<sup>(6)</sup>. Múltiplos fatores concorrem para este perfil de aumento do risco cardiovascular, incluindo não só o desenvolvimento subsequente da diabetes tipo 2 mas também a síndrome metabólica, obesidade, inflamação subclínica e disfunção vascular<sup>(8, 9)</sup>.

O aumento da atenção despertada nos profissionais de saúde e nas próprias mulheres após o diagnóstico da DG, em relação ao risco de futura diabetes tipo 2 e DCV, incentiva o desenvolvimento e implementação de melhores estratégias de rastreio e intervenções médicas preventivas que potenciem a redução da morbilidade cardiovascular neste grupo populacional de maior risco.

### Critérios de rastreio e diagnóstico da Diabetes gestacional

Desde que surgiram os primeiros critérios de diagnóstico da DG, na década de 60, ainda não se conseguiu um consenso mundial do modo como rastrear e diagnosticar esta entidade, o que explica, em parte, a heterogeneidade da sua prevalência.

Na tentativa de uniformizar estes critérios, foi realizado o estudo HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*), um estudo multicêntrico, prospetivo que envolveu cerca de 25 000 mulheres que não preenchiam os critérios de diagnóstico da DG. Os resultados deste estudo demonstraram uma associação positiva contínua entre os níveis de glicose materna na PTOG durante as 24-32 semanas de gestação com a taxa de cesarianas, pré-eclampsia, parto pré-termo e o peso do recém-nascido<sup>(10)</sup>. Baseados nestes resultados, um grupo de peritos<sup>(11)</sup> elaborou novas orientações para o rastreio e diagnóstico da DG, recomendando que este passasse a ser universal com uma glicemia em jejum na primeira consulta da grávida e a realização de uma prova de tolerância oral à glicose (PTOG) de 2 horas com 75 gr de glicose entre as 24-28 semanas. A universalidade do rastreio e o estabelecimento de limiares mais baixos que os anteriores critérios, associada à positividade do diagnóstico apenas com um valor anormal, aumenta a sensibilidade do teste, contribuindo para identificar mais mulheres com DG e os riscos inerentes ao aparecimento da diabetes tipo 2 e DCV.

O indicador mais consistente de progressão para diabetes tipo 2 após a DG é a evidência de disfunção da célula beta durante a gravidez, avaliada pelo nível da elevação da glicemia em jejum durante a gestação, tendo maior valor preditivo que outros componentes da síndrome metabólica ou mesmo que o grupo étnico<sup>(7)</sup>. As últimas recomendações para o diagnóstico da DG já têm este dado em consideração uma vez que, se a glicemia em jejum na primeira consulta da grávida, for superior ou igual a 126 mg/dl, esta deve ser vigiada e tratada como uma pessoa com diabetes prévia à gravidez; um valor superior ou igual a 92 mg/dl é suficiente para fazer o diagnóstico de DG, dispensando-a de fazer a PTOG às 24-28 semanas<sup>(11)</sup>.

### Mecanismos envolvidos na associação entre DG e DCV

#### DG e diabetes tipo 2

As mulheres com diabetes tipo 2 diagnosticada após uma gravidez complicada de DG, quando comparadas com um grupo de mulheres com antecedentes de DG mas sem diabetes, têm um perfil lipoproteico mais aterogénico,

níveis mais elevados de glicemia e insulina em jejum, maior pressão arterial sistólica, microalbuminúria e maior prevalência de síndrome metabólica<sup>(12)</sup>.

A diabetes tipo 2 é um fator de risco bem estabelecido de doença renal crónica que por sua vez acrescenta risco para o aparecimento de eventos cardiovasculares<sup>(13)</sup>. A microalbuminúria, no entanto, não é uma anomalia exclusiva da diabetes. Há estudos que demonstram que mulheres com antecedentes de DG mas sem hiperglicemia têm uma incidência significativamente mais elevada do aparecimento da microalbuminúria do que em mulheres sem antecedentes de DG, sugerindo que a DG, por si só, predispõe a doença vascular renal<sup>(14)</sup>. Sendo a microalbuminúria um marcador precoce de lesão vascular, aterosclerose<sup>(15)</sup> e doença coronária<sup>(16)</sup>, fará sentido estender a sua avaliação regular após parto, à semelhança do que ocorre com a avaliação da glicemia.

No estudo *Diabetes Prevention Program* que envolveu pessoas com estádios de hiperglicemia intermédia mas sem diabetes tipo 2, o subgrupo de mulheres incluídas com antecedentes de DG teve uma evolução para a diabetes numa probabilidade 71% superior ao grupo de mulheres sem antecedentes de DG. Contudo, estas mulheres tiveram taxas de resposta significativamente mais elevadas à metformina na prevenção da progressão para a diabetes tipo 2 do que o grupo de mulheres sem história de DG<sup>(17)</sup>. Outros estudos envolvendo um grupo diferente de fármacos insulinosensibilizadores (pioglitazona) também demonstrou eficácia na redução da progressão para a diabetes tipo 2 em mulheres com DG prévia, embora com limitações porque houve paradoxalmente um aumento de eventos cardiovasculares<sup>(18)</sup>.

Apesar de existirem estudos que demonstram redução da progressão de estádios de prédiabetes para a diabetes tipo 2, não existem resultados quanto à efetividade desse objetivo em relação à prevenção dos eventos cardiovasculares. Contudo, a implementação de medidas que visem reduzir a insulinoresistência através da modificação do estilo de vida, complementadas com a adição de fármacos insulinosensibilizadores ou de outros que comprovadamente atrasam a progressão da microalbuminúria como os IECAs ou os ARA2, parecem ser atitudes válidas para a redução do risco cardiovascular associado à hiperglicemia.

#### DG e Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica agrega um conjunto de entidades (obesidade central, hipertensão, dislipidemia, hiperglicemia e insulinoresistência) que sinergicamente constituem fatores de risco para a DCV. Vários estudos demonstraram que esta síndrome é, não só mais prevalente em mulheres com antecedentes de DG, como os seus componentes individuais são mais anormais quando comparadas com mulheres cujas gestações não foram complicadas de diabetes<sup>(6,19-24)</sup>.

**« ... se a glicemia em jejum na primeira consulta da grávida, for superior ou igual a 126 mg/dl, esta deve ser vigiada e tratada como uma pessoa com diabetes prévia à gravidez; um valor superior ou igual a 92 mg/dl é suficiente para fazer o diagnóstico de DG, dispensando-a de fazer a PTOG às 24-28 semanas.»**

A obesidade, um dos componentes da síndrome é apontada por vários estudos como o fator *major* para o aumento do risco de DCV nas mulheres com história de DG. Do grupo de mulheres com DG, aquelas classificadas como obesas (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>) antes da gravidez, têm uma probabilidade sete vezes superior de desenvolver uma síndrome metabólica que a mesma população sem excesso de peso<sup>(19)</sup> e 26 vezes maior probabilidade de desenvolver DM2 dentro de 11 anos após a gravidez<sup>(23)</sup>.

Relativamente aos componentes da síndrome metabólica como a dislipidemia, constatou-se um perfil lipídico sobreponível durante a gravidez entre mulheres com e sem DG, com agravamento progressivo diretamente proporcional à gravidade da disglucemia gestacional a partir do 3.º mês após o parto.

Quanto à associação entre a DG e outro elemento da síndrome metabólica, a hipertensão arterial, os dados disponíveis são algo contraditórios. Estudos sugerem que a HTA prévia à gravidez está associada a um aumento da incidência de DG e esta por sua vez está associada a maior frequência de doença hipertensiva na gravidez (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia) e persistência da hipertensão após o parto, independentemente do IMC<sup>(6)</sup>.

#### **DG, inflamação vascular e disfunção endotelial**

Mulheres com diabetes gestacional têm níveis de TNF- $\alpha$ , PCR, PAI-1, fibrinogénio, interleucina-6 mais elevados e níveis de adiponectina, uma adipocina insulino-sensibilizadora, mais baixos do que mulheres com características semelhantes mas sem diabetes gestacional<sup>(6,25)</sup>. Este perfil de elevação de marcadores da inflamação persiste após o parto, mesmo nas mulheres em que a prova de reclassificação para a diabetes tipo 2 foi negativa<sup>(26)</sup>.

Marcadores como a E-seletina, intercelular adhesion molecule-1(ICAM-1) e vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) têm um comportamento semelhante à evolução do perfil lipídico. Assim, ocorre elevação sobreponível na gravidez nas mulheres com e sem DG e persistência destes marcadores elevados após o parto, apenas nas mulhe-

res com DG, mesmo sem intolerância à glicose, até seis anos após o parto e independentemente do IMC<sup>(26)</sup>, sugerindo lesão vascular precoce, presumivelmente ainda na gravidez index<sup>(27)</sup>.

O perfil desfavorável dos biomarcadores da inflamação observados em mulheres com história de DG é concordante com a evidência que demonstra disfunção vascular nesta população. Em mulheres normotensas com antecedentes de DG, a pressão arterial média e a resistência vascular periférica são mais elevadas, com menor volume de ejeção e débito cardíaco, comparadas com mulheres normotensas sem história de DG, independentemente do IMC<sup>(9)</sup>.

#### **DG e eventos Cardiovasculares subsequentes**

Pela evidência acumulada, é compreensível que a aterosclerose e os eventos cardiovasculares ocorram mais precoce e frequentemente nas mulheres com história de DG. Durante o 3.º trimestre as mulheres com DG exibem uma disfunção diastólica ligeira quando comparadas com mulheres grávidas sem hiperglicemia. Esta disfunção persiste até pelo menos oito semanas após o parto<sup>(28)</sup>. Além disso, quando se comparam grupos de grávidas com DG *versus* sem DG, com emparelhamento de variáveis como IMC e idade, verificam-se níveis mais elevados de homocisteína acompanhadas de um maior espessamento da íntima-média carotídea nas mulheres do primeiro grupo, um marcador precoce da aterosclerose subclínica, associada a maior risco de eventos coronários e AVC<sup>(29)</sup>. Curiosamente, o tratamento de mulheres com antecedentes de DG com tiazolidinedionas não só conseguiu reduzir a progressão para a DM2, como também reduziu a espessura da íntima-média carotídea, sugerindo que a redução da insulinoresistência pode combater também diretamente a aterosclerose<sup>(30)</sup>.

## Diabetes Gestacional como Fator de Risco Cardiovascular

### DG e transmissão do risco CV para a geração seguinte

Embora o excesso de consumo energético e a vida sedentária sejam amplamente reconhecidas como responsáveis pela obesidade em todos os grupos populacionais, vários estudos observacionais identificaram a hiperglicemia intrauterina como um importante preditor do IMC, insulino-resistência e hipertensão em crianças e adolescentes<sup>(31)</sup>.

Esta programação fetal num ambiente hiperglicêmico pode incluir modificações epigenéticas (alterações na expressão genética sem interferência na sequência dos nucleótidos) interferindo na homeostase da glicose e outros sistemas reguladores<sup>(31)</sup>.

Os dados disponíveis na literatura permitem-nos apontar a obesidade materna e o ganho de peso durante a gravidez não só como fator de risco para o aparecimento da DG mas também como do excesso de peso e obesidade nos seus descendentes. Independentemente da DG, as mulheres obesas ou com ganho ponderal excessivo na gravidez têm maior probabilidade de terem filhos obesos com todas as complicações inerentes a esta condição<sup>(31)</sup>.

### Conclusões e estratégias a adotar

Os riscos inerentes à disglucemia na gravidez não se limitam ao tempo durante o qual ocorre a gestação. Eles prolongam-se muito para além do parto, sendo frequentemente transmitidos à geração seguinte. A persistência de alterações hemodinâmicas e marcadores biológicos de inflamação / disfunção vascular após o parto de mulheres com uma gravidez complicada de DG, mesmo como uma prova de reclassificação normal, justificam uma intervenção metabólica agressiva durante a gravidez e uma vigilância atenta após a gestação.

Aproveitando a motivação máxima das mulheres durante a gravidez com DG, deveremos aproveitar esta fase para incutir vivamente uma adoção de um estilo de vida que trave o ganho de peso excessivo durante a gravidez, no sentido de evitar um ambiente intra-uterino hiperglicêmico. Após o parto essa estratégia deve ser mantida, alargada ao núcleo familiar, para evitar o excesso ponderal da mãe e do filho.

As recomendações da ADA sugerem a vigilância regular das mulheres com história de DG, com a realização periódica (6 semanas após o parto, 1 ano e subsequentemente 3/3 anos) de uma PTOG.

Existe evidência suficiente que demonstra que a modificação efetiva do estilo de vida com ou sem intervenção farmacológica com fármacos insulino-sensibilizadores consegue prevenir o aparecimento da diabetes tipo 2 e potencialmente atrasar o aparecimento da DCV. Fazem

ainda parte destas estratégias preventivas o rastreio e controlo sistemáticos dos outros componentes da síndrome metabólica (perímetro da cintura, HTA, dislipidemia) e da disfunção vascular (microalbuminúria), mantendo sempre presente a necessidade do reforço permanente das medidas não farmacológicas no combate ao excesso de peso/obesidade e sedentarismo.

Jorge Dores

### Referências

1. American Heart Association. Women and coronary heart disease, 2009. Disponível em [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)
2. Reece EA. The relationship between pregnancy complications and maternal vascular risk. *Curr Diabetes Rep*2003;35:301-302
3. Freibert SM et al. The association of adverse pregnancy events and cardiovascular disease in women 50 years of age and older. *J Womens Health* 2011; 20(2):287-293.
4. Craici I et al. Preeclampsia and future cardiovascular risk: Formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2:249-459.
5. Observatório Nacional do Diabetes 2012 (em preparação).
6. Sullivan SD et al. Gestational Diabetes: Implications for cardiovascular health. *Curr Diab Rep*;12:43-522012
7. Kim C et al. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diab Care*. 2002;25:1862-68
8. Shah BR et al. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diab Care* 2008;31:1668-9.
9. Heitritter SM et al. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *JCEM*.2005;90:3983-88.
10. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *NEJM*. 2008;358:1991-2002.
11. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diab Care*.2010;33(3):676-682.
12. Kim C et al. Cardiovascular disease risk profiles in women histories of gestational diabetes but without current diabetes. *Obstet Gynecol*.2008;112:875-83.
13. Rarikh NI et al. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*.2008;102:47-53.
14. Bombard AS et al. Gestational diabetes mellitus alone in the absence of subsequent diabetes is associated with microalbuminuria: results from the Kidney Early Intervention Program (KEEP). *Diab Care*. 2010; 33 (12):2586-91.
15. Jensen JS et al. Microalbuminuria and its relation with cardiovascular disease and risk factors. A population-based study of 1254 hypertensive individuals. *J Hum Hypertens*. 1997; 11(11):727-32.
16. Klausen K et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension and diabetes. *Circulation* 2004;110:32-35.
17. Ratner RE et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: Effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4774-9.
18. Xiang AH et al. Effect of pioglitazone on progression of subclinical atherosclerosis in non-diabetic premenopausal Hispanic women with prior gestational diabetes. *Atherosclerosis*.2008;199:207-14.
19. Lauenborg J et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *JCEM*.2005;90:4004-10
20. Carr DB et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diab Care*.2006;29:2078-83.
21. Kvehaugen AS et al. Anthropometry and cardiovascular risk factors in women and offspring after pregnancies complicated by preeclampsia or diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol*.2010;89:1478-85.
22. Retnakaran R et al. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *JCEM*.2010;95:670-7.
23. Verma A et al. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *JCEM*.2002;87:3227-35.
- 24 - Pallardo LF et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in women with prior gestational diabetes are associated with a different cardiovascular profile. *Diab Care*. 2003;26:2318-22.
25. McLachlan KA et al. Do adiponectin, TNF-alpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? *Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. Diabet Metab Res Rev* 2006;22:131-8.
26. Bo S et al. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis*. 2007;194:72-9.
27. Kautzky-Willer A et al. Persistent elevation and metabolic dependence of circulating E-selectin after delivery in women with gestational diabetes mellitus. *JCEM*.1997;82:4117-21.
28. Freire CM et al. Gestational Diabetes: a condition of early diastolic abnormalities in young women. *J Am Soc Echocardiogr*.2006;19:1251-6.
29. Tairim E et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:177-82.
30. Xiang AH et al. Effect of thiazolidinedione treatment on progression of subclinical atherosclerosis in premenopausal women at high risk of type 2 diabetes. *JCEM*.2005;90:1986-91.
31. Garcia-Vargas L et al. Gestational Diabetes and the offspring: Implications in the development of the cardio-renal metabolic syndrome in offspring. *Cardio-renal Med*. 2012;2:134-142.