CRISTIANE DE FREITAS PAGANOTI

**Análise do desempenho da adiponectina na predição do uso de
insulina em gestantes com diabetes *mellitus* gestacional**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira
Francisco

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Paganoti, Cristiane de Freitas
Análise do desempenho da adiponectina na predição
do uso de insulina em gestantes com diabetes
mellitus gestacional / Cristiane de Freitas
Paganoti. -- São Paulo, 2020.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Diabetes gestacional 2. Insulina
3.Adiponectina 4.Hemoglobina glicada 5.Resistência à
insulina 6.Predição

USP/FM/DBD-030/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, **José Carlos** e **Margareth**, pelo grande amor e carinho com que criaram a mim e a meus irmãos. Por sempre nos mostrarem o imenso valor da educação em nossas vidas. Por se dedicarem tanto ao nosso crescimento pessoal e profissional. O meu muito obrigada por me ajudarem a chegar até aqui e pelos muitos caminhos que ainda temos a percorrer juntos. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos, **Guilherme e Fernanda**, por todos os caminhos que percorrermos juntos até o momento, por tornarem a vida em São Paulo mais leve, por estarem sempre por perto.

À minha tia, **Maria Inês de Freitas**, por sempre estar presente e ter um cuidado e um carinho imensurável comigo e com meus irmãos.

Ao **Professor Marcelo Zugaib**, digníssimo professor titular da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, obrigada pela oportunidade em fazer parte da Clínica e pela confiança em meu trabalho.

À minha orientadora, **Professora Rossana Francisco**, a quem devo toda a minha gratidão! Obrigada por acreditar em mim e a me incentivar a crescer cada vez mais.

Às **minhas queridas gestantes**, pela confiança e pela parceria. Por poder compartilhar cada momento, cada angústia e cada felicidade. E por me deixarem caminhar lado a lado e tentar tornar a jornada de uma gestação de alto risco a mais serena possível! Obrigada.

A todos os meus **professores e assistentes** da Faculdade de Medicina da **Pontifícia Universidade Católica de Campinas**, o meu muito obrigada pela formação de qualidade que vocês me propuseram e que permitiu alcançar meus objetivos.

Aos drs. **Octávio Santos e Douglas Bernal**, por serem minha referência na faculdade e, principalmente, durante meus três anos de residência. Por me fazerem gostar e admirar tanto a Obstetrícia de Alto Risco.

Aos queridos amigos **Gabriela, Tais, Marcos e Liane**, com que dividi os três anos mais intensos da minha vida. Tudo na residência foi mais fácil tendo vocês para dividir as alegrias e as angústias!

Ao professor **Roberto Eduardo Bittar**, pela confiança e incentivo desde o meu primeiro dia como estagiária do alto risco na Clínica Obstétrica. Obrigada por todos os ensinamentos e conselhos.

A todos os **assistentes e docentes** da Clínica Obstétrica, por toda minha formação na Obstetrícia de Alto Risco e por me ensinarem com tanta riqueza de detalhes o cuidado às nossas gestantes.

À todos os **funcionários da Clínica Obstétrica**, administrativo e equipe de enfermagem, obrigada por todo carinho. À **Lucinda**, secretária da pós-graduação, sempre disposta a nos ajudar com um sorriso enorme no rosto.

Aos meus **queridos residentes**, o meu muito obrigada pela companhia e confiança. É muito bom poder compartilhar esse momento com vocês e saber o quanto vocês me ensinam a cada dia. Obrigada por me fazerem ter a certeza de que fiz a escolha certa em minha carreira.

Aos avaliadores e suplentes da banca de qualificação e da banca de hoje, **Dra Maria de Lourdes Brizot, Dr Mário Henrique Burlacchini, Dra Elaine Moisés, Dr Octávio Santos, Dra Lisandra Bernardes, Dr Marco Aurélio Galletta e Dra Karen Abrão**, pelas inestimáveis contribuições para melhoria deste trabalho. Obrigada por todos os ensinamentos.

Aos queridos amigos do Setor de Endocrinopatias e Gestação, com quem divido os ambulatórios “mais doces” da Clínica Obstétrica: **Ana Cláudia Souza, Fernanda Mikami, Rafaela Alkmin, Rodrigo Codarin e Tatiana Zacarra**. Obrigada por tanto aprendizado e valiosa amizade.

À enfermeira **Ana Maria Sousa**, pela valiosa amizade e parceria, por ter me apoiado e ajudado tanto nos momentos que mais precisei.

À querida amiga **Rafaela Alkmin**, obrigada pela preciosa amizade, pela parceria e por todos os ensinamentos. É muito bom compartilhar os conhecimentos e as angústias diabéticas com você.

À querida amiga **Sckarlet Biancolin**, a melhor dupla de plantão que eu poderia ter para dividir os desafios e aprendizados. Obrigada por estar sempre ao meu lado.

Aos grandes amigos **Gilmar Souza** e **Veridiana Franco**, pela amizade imensurável, pelo companheirismo e por saber que posso sempre contar com vocês dois.

Aos amigos que a Clínica Obstétrica me deu: **Lawrence Lin**, **Mariana Miyadahira**, **Mariane Maeda**, **Juliana Ikeda**, **Eveline Castro** e **Carolina Burgareli**. Obrigada por tornarem minha jornada mais leve.

“As mãos que ajudam são mais sagradas que os lábios que rezam”

Madre Tereza de Calcutá

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	6
2.1 Objetivo primário	7
2.2 Objetivo secundário... ..	7
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	8
3.1 Diabetes <i>mellitus</i> gestacional	9
3.2 Adiponectina	11
3.3 Adiponectina e o diabetes <i>mellitus</i> gestacional	14
3.3.1 Adiponectina e resistência insulínica	14
3.3.2 Adiponectina e produção de insulina	19
4. CASAÚÍSTICA E MÉTODO.....	22
4.1 Casuística	23
4.1.1 Seleção de pacientes.....	24
4.1.1.1. Critérios de inclusão.....	24
4.1.1.2. Critérios de exclusão.....	24
4.2. Método.....	25
4.2.1. Diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> gestacional.....	25
4.2.2. Seguimento ambulatorial.....	26

4.2.3. Inclusão na pesquisa.....	28
4.3 Análise Estatística.....	32
4.3.1. Tamanho amostral.....	32
4.3.2. Variáveis de estudo.....	33
4.3.3. Análise descritiva.....	37
4.3.4. Análise comparativa.....	37
5. RESULTADOS.....	39
5.1 Composição da amostra	40
5.2 Análise estatística univariada	42
5.2.1 Dados demográficos.....	42
5.2.2 Dados antropométricos.....	43
5.2.3 Dados sobre o diagnóstico de DMG	44
5.2.4 Dados sobre os exames laboratoriais coletados na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de diabetes	45
5.3 Análise estatística multivariada	46
5.3.1 Regressões Logísticas e curvas ROC dos modelos	47
5.4 Análise estatística univariada – estratificação por paridade	52
5.5 Análise estatística multivariada – estratificação por paridade	55
5.5.1 Regressões logísticas e curva ROC – primigestas	55
5.5.2 Regressões Logísticas e curvas ROC – multigestas	57
5.6 Comparação do desempenho dos modelos e análise de custos	61
6. DISCUSSÃO	63
6.1 Casuística e método e composição da amostra.....	66
6.2 Análise estatística univariada.....	68
6.3 Análise estatística multivariada e análise de desempenho-custo.....	75

6.4 Considerações finais e perspectivas futuras.....	78
7. CONCLUSÕES	81
8. ANEXOS	83
A. Tabela de perfil glicêmico utilizada pelo Setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.....	84
B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	85
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção das pacientes e coleta de amostra de sangue periférico para dosagem de adiponectina	29
Figura 2. Fluxograma representando o número final de pacientes avaliadas no estudo	41
Figura 3. Curvas ROC de desempenho dos modelos de regressão logística para predição do uso de insulina no grupo DMG.....	50
Figura 4. Comparação das curvas ROC de desempenho dos modelos de regressão logística para predição do uso de insulina no grupo DMG.....	51
Figura 5 Curva ROC de desempenho do modelo Inicial + HOMA-IR de regressão logística para predição do uso de insulina no grupo primigestas.....	56
Figura 6. Curvas ROC de desempenho dos modelos de regressão logística para predição do uso de insulina no grupo multigestas	60
Figura 7. Comparação das curvas ROC de desempenho dos modelos de regressão logística para predição do uso de insulina no grupo multigestas	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos relacionados à associação de dosagem de adiponectina e diagnóstico de Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional	17
Tabela 2. Estudos relacionados à associação de dosagem de adiponectina e resistência e sensibilidade à insulina	19
Tabela 3. Estudos avaliando a associação entre dosagem de adiponectina e produção de insulina.....	20
Tabela 4. Classificação do estado nutricional de acordo com o resultado do IMC.....	36
Tabela 5. Custo dos exames laboratoriais utilizados no modelos de predição de uso de insulina.....	36
Tabela 6. Idade gestacional de início da insulina e doses inicial e final da medicação nas pacientes do grupo INSULINA – HCFMUSP – 2015 a 2018	40
Tabela 7. Comparação dos dados demográficos das gestantes com DMG, de acordo com a necessidade ou não de uso de insulina para controle glicêmico – HCFMUSP – 2015 a 2018	42
Tabela 8. Comparação dos dados antropométricos das gestantes com DMG, de acordo com a necessidade ou não de uso de insulina para controle glicêmico – HCFMUSP – 2015 a 2018.....	43
Tabela 9. Comparação dos dados sobre o diagnóstico de DMG das gestantes, de acordo com a necessidade ou não de uso de insulina para controle glicêmico – HCFMUSP – 2015 a 2018.....	44

Tabela 10. Resultados dos exames laboratoriais das gestantes, coletados na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de DMG, de acordo com a necessidade ou não de uso de insulina para controle glicêmico – HCFMUSP – 2015 a 2018.....	45
Tabela 11. Modelos propostos para predição do uso de insulina em pacientes com DMG – HCFMUSP – 2015 a 2018.....	47
Tabela 12. Modelos de regressão logística para predição do uso de insulina em pacientes com DMG – HCFMUSP – 2015 a 2018.....	48
Tabela 13. Análise univariada de dados clínicos e laboratoriais de gestante com DMG, de acordo com a estratificação por paridade – HCFMUSP – 2015 a 2018.....	53
Tabela 14. Modelos de regressão logística para predição do uso de insulina em pacientes primigestas com DMG – HCFMUSP – 2015 a 2018.....	55
Tabela 15. Modelos de regressão logística para predição do uso de insulina em pacientes multigestas com DMG – HCFMUSP – 2015 a 2018.....	58
Tabela 16. Custo adicional ao diagnóstico de cada um dos modelos propostos para a predição do uso de insulina em pacientes com DMG – HCFMUSP – 2015 a 2018.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Acrp30	<i>adypocyte complement related protein</i> de 30kDa
Acetil-CoA	Acetilcoenzima A
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AdipoQ	Adiponectina
AF	antecedente familiar
AMPK	<i>adenosine monophosphate activated protein kinase</i>
AP	antecedente pessoal
AUC	<i>Area under the curve</i>
°C	grau Celsius
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CT	colesterol total
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
dp	desvio-padrão
dx	diagnóstico
ELISA	<i>Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
g	grama
GBP28	<i>gelatin binding protein</i> de 28kDa
GJ	glicemia de jejum
GLUT4	<i>glucose transporter 4</i>
h	horas

HAS	hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCMed	sistema de informática do Laboratório Central do HCFMUSP
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
HOMA-AD	<i>homeostasis model assessment-adiponectin</i>
HOMA-B	<i>homeostasis model of assessment for beta cell</i>
HOMA-IR	<i>homeostasis model of assessment for insulin resistance</i>
IADPSG	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IIQ	Intervalo interquartil
IL	Ilinoís
IL-6	Interleucina 6
Índice QUICKI	<i>quantitative insulin sensitivity check index</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
ISSI	<i>Insulin Secretion-Sensitivity Index</i>
IS _{TTGO}	índice de sensibilidade à insulina de Matsuda e DeFronzo pelo TTGO
kDa	quiloDáltons
kg	quilograma(s)
Kg/m ²	quilograma(s) por metro quadrado
LIM57	Laboratório de Investigação Médica da Obstetrícia

LDL	<i>low density lipoprotein</i>
m	metro
M ²	metro ao quadrado
mL	mililitro(s)
mcg/mL	microgramas por mililitro
mg/dL	miligrama(s) por decilitro
mmol/L	milimol por litro
μL	microlitro
μUI/mL	microunidades por mililitro
N, N ^o ou n	número
ng/mL	nanogramas por mililitro
nm	nanômetro
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
p	probabilidade
PPAR	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>
%	por cento
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROC	<i>receiver operator characteristic</i>
R\$	real
sem	semanas
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	triglicérides

TMB	tetrametilbenzidina
TNF-alfa	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
trim	trimestre
TTOG	teste de tolerância oral à glicose
TTOG75	teste de tolerância oral com sobrecarga de 75g de glicose
UI	Unidades internacionais
UI/kg	Unidades internacionais por quilograma
vs.	<i>versus</i>
Δt	intervalo de tempo
>	maior
$\geq$	maior ou igual
$\pm$	mais ou menos
(-)	fenômeno não existe
<	menor
$\leq$	menor ou igual
$\frac{1}{2}$	metade
$\frac{1}{4}$	um quarto

RESUMO

Paganoti CF. *Análise do desempenho da adiponectina na predição do uso de insulina em gestantes com diabetes mellitus gestacional* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Objetivo: avaliar o desempenho da adiponectina para predição do uso de insulina no controle glicêmico durante a gestação. **Métodos:** estudo caso-controle, aninhado a coorte prospectiva, incluindo gestações únicas de mulheres com diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional até 32 semanas e que realizaram seguimento pré-natal em hospital terciário de ensino. As pacientes foram divididas em dois grupos, de acordo com a necessidade ou não do uso de insulina durante a gestação (grupo DIETA e grupo INSULINA). Todas as pacientes tiveram amostras de sangue obtidas na primeira consulta após o diagnóstico de diabetes. Os grupos foram comparados quanto a variáveis clínicas e laboratoriais. Inicialmente, foi realizada análise univariada e os fatores com diferença estatística significativa entre os grupos ou com relevância clínica foram utilizados para construção de modelos de regressão logística. Para análise multivariada, cinco modelos de predição foram propostos, a fim de verificar o quanto o acréscimo de novas variáveis melhoraria o desempenho, bem como analisar o custo de cada um dos modelos. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software *Statistical Package for the Social Science*, utilizando os seguintes testes: t-Student, Mann-Whitney U, razão de verossimilhança, exato de Fisher ou qui-quadrado, conforme mais apropriado. Foi considerado significativo valor de $p < 0,05$. **Resultados:** 254 gestantes foram incluídas, 202 (79,5%) no grupo DIETA e 52 (20,5%) no grupo INSULINA. Na análise univariada, os seguintes fatores se associaram ao uso de insulina durante a gestação: antecedente pessoal de diabetes gestacional, presença de hipertensão, valor da glicemia de jejum do 1º trimestre, valores de glicemia de jejum e de 1ª hora após a sobrecarga do teste de tolerância, número de valores alterados do teste de sobrecarga, índice HOMA-IR e hemoglobina glicosilada. Nos modelos preditores elaborados, a adiponectina não se mostrou preditora do uso de insulina. O antecedente pessoal de diabetes gestacional foi preditor em todos os modelos propostos. Realizamos sub-análise específica para o grupo de primigestas e, neste grupo, o índice HOMA-IR foi a única variável preditora de insulino terapia. O desempenho dos modelos foi avaliado por meio da curva ROC. O modelo que acrescentou a hemoglobina glicosilada foi o que apresentou melhor desempenho (AUC=0,740) quando comparado ao modelo inicial, apenas com fatores clínicos (AUC=0,639). Quando avaliado o custo de cada modelo, o acréscimo da hemoglobina glicada melhorou o modelo de predição, agregando baixo custo (R\$ 7,86), a ser considerado na prática clínica. **Conclusão:** a adiponectina, dosada após o diagnóstico de diabetes gestacional, não é preditora de uso de insulina. A hemoglobina glicosilada, associada a fatores clínicos, auxilia na predição de insulino terapia, agregando baixo custo aos serviços de saúde. Entre as primigestas, em que o antecedente pessoal de diabetes gestacional não está disponível, o índice HOMA-IR tem maior papel na predição do uso de insulina.

Descritores: Diabetes gestacional; Insulina; Adiponectina; Hemoglobina glicada; Resistência à insulina; Predição.

ABSTRACT

Paganoti CF. *Evaluation of the adiponectin performance in predicting insulin need in pregnant women with gestational diabetes mellitus* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Objective: to evaluate the adiponectin performance in predicting insulin need for glycemic control during pregnancy. **Methods:** case-control analysis, nested from an ongoing prospective cohort, that evaluated singleton pregnancies of women with gestational diabetes mellitus, diagnosed up to 32 weeks, who attended for an antenatal care at a tertiary teaching hospital. The patients were divided into two groups, according to the type of treatment for glycemic control during pregnancy (DIET group and INSULIN group). All subjects underwent a blood samples analysis at the first visit after the diagnosis. The groups were compared regarding clinical and laboratory variables. First, univariate analysis was performed and factors that showed a statistically significant difference between groups or presented with clinical relevance were used to the logistic regression models. In the multivariate analysis, five prediction models were proposed, in order to verify whether the addition of new variables could improve the model performance, as well as to analyze the cost of each one. Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for the Social Science software, using the following tests: t-Student, Mann-Whitney U, likelihood ratio, Fisher's exact or chi-square, as appropriate. A p value <0.05 was considered significant. **Results:** 254 pregnant women were included, 202 (79.5%) in the DIET group and 52 (20.5%) in the INSULIN group. In the univariate analysis, the factors associated with the insulin need during pregnancy were: prior gestational diabetes, presence of hypertension, first trimester fasting blood glucose value, fasting blood glucose and first hour overload values of the glucose tolerance test, number of abnormal values of the glucose tolerance test, HOMA-IR index and glycosylated hemoglobin. In the predictive models proposed, adiponectin was not a predictor of insulin need. Prior gestational diabetes was a predictor in all models suggested. A specific sub-analysis for the primiparous pregnant women were performed and, in this group, the HOMA-IR index was the only predictive variable for insulin therapy. The performance of the models was assessed by using the ROC curve. The model that added glycosylated hemoglobin presented with the best performance (AUC=0.740) compared to the initial model, which included only clinical factors (AUC=0.639). When the cost of each model was evaluated, the addition of glycosylated hemoglobin improved the prediction model, adding low cost (R\$ 7.86) to be considered in clinical practice. **Conclusion:** adiponectin, assessed after the diagnosis of gestational diabetes, is not a predictor of the insulin need. Glycosylated hemoglobin, associated with clinical factors, improves the prediction of insulin therapy requirement, adding low cost to health services. Among primiparous pregnant women, in which previous gestational diabetes does not apply, the HOMA-IR index has a better performance in predicting the insulin need.

Descriptors: Gestational diabetes; Insulin; Adiponectin; Glycated hemoglobina; Insulin resistance; Forecasting.

1. INTRODUÇÃO

A hiperglicemia configura-se como uma das principais intercorrências clínicas na gravidez, podendo acometer de 15 a 20% das pacientes, a depender dos critérios diagnósticos utilizados e do perfil populacional¹⁻⁴ e, quando não é corretamente identificada e tratada, pode acarretar complicações maternas, fetais e neonatais⁴⁻⁸.

Estima-se que cerca de 75-90% dos casos de hiperglicemia na gestação sejam de diabetes *mellitus* gestacional (DMG)²⁻⁴, dos quais 87,6% acometem mulheres que vivem em países de renda baixa a média³, onde o acesso aos cuidados em saúde é, geralmente, limitado, dificultando a elaboração de estratégias eficazes para o diagnóstico e o tratamento.

O tratamento do DMG inicia-se com orientações a respeito da doença e suas influências no ciclo gravídico-puerperal, tendo como pilar central a reeducação alimentar e o auto monitoramento glicêmico⁹⁻¹³. Grande parte das gestantes atinge o alvo glicêmico desejado para o período gestacional somente com controle alimentar e apenas pequena parcela requer associação com o tratamento medicamentoso.

A insulina é a medicação de primeira escolha para o tratamento do diabetes durante a gestação, sendo as insulinas humanas (NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) e regular) as mais utilizadas nas pacientes com DMG^{11,13,14}. Elas são de uso seguro durante a gestação, sendo classificadas como categoria B pela Administração de Alimentos e Drogas norte-americana (do inglês, *Food and Drug Administration* (FDA))¹⁵.

Alguns estudos vêm dando destaque para identificação de fatores clínicos para predição do uso de insulina na gestação¹⁶⁻²⁴, sendo os mais estudados e utilizados na estratificação do risco: índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional (sobretudo acima de 30kg/m²), antecedente familiar de diabetes *mellitus*, antecedente pessoal de DMG, idade acima de 30 anos, diagnóstico precoce (antes de 24 semanas) do DMG e valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Tais parâmetros permitem elaboração de estratégias em saúde para melhor avaliação e seleção das pacientes com maior chance de tratamento medicamentoso ou de seguimento terciário de assistência, bem como racionalizar custos do tratamento (medicamento, seringas, agulhas, fitas e lancetas) e necessidade de internações.

Em estudo recente do setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)¹⁷, foram fatores preditores independentes de uso de insulina nas pacientes com DMG: idade materna, IMC pré-gestacional, antecedente pessoal de DMG, antecedente familiar de diabetes *mellitus* e o valor da glicemia de jejum do início do pré-natal. Nesta casuística, 33% das pacientes necessitaram de insulina para controle glicêmico.

A gestação caracteriza-se por estado de resistência insulínica relativa, que pode levar ao surgimento do DMG, sobretudo se a gestante já apresentar algum grau de deficiência na secreção e/ou na ação da insulina²⁵⁻²⁷. Além disso, a obesidade é fator de risco modificável para o DMG, cuja prevalência tem aumentado consideravelmente em todo o mundo nas últimas décadas²⁸⁻³¹. A obesidade está associada à inflamação crônica e à desregulação dos níveis de adipocinas, podendo desempenhar algum papel na fisiopatologia do DMG^{32,33}.

As adipocinas são substâncias biologicamente ativas produzidas quase exclusivamente pelos adipócitos e atuam na regulação do metabolismo de carboidratos e lipídios, além de participarem das respostas inflamatória e imune³⁴⁻³⁶. A adiponectina (adipoQ) tem sido alvo de pesquisas nos últimos anos pela sua associação com a sensibilidade à insulina e ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2³⁷⁻³⁹. Apesar de ser hormônio produzido pelos adipócitos, níveis de adipoQ encontram-se paradoxalmente reduzidos em indivíduos obesos ou com condições clínicas relacionadas à resistência insulínica.

Durante a gestação, níveis mais baixos de adiponectina são característicos do terceiro trimestre, coincidindo com o período de maior resistência periférica à insulina. Nos últimos anos, alguns estudos foram desenvolvidos para investigar a associação entre os níveis de adiponectina dosados no início da gestação e o desenvolvimento de DMG, com resultados ainda controversos⁴⁰⁻⁴⁶.

Considerando-se que os níveis de adiponectina possam estar relacionados à resistência insulínica e à disfunção de células beta-pancreáticas, assim como a mulheres com maior predisposição para desenvolvimento de diabetes tipo 2 em longo prazo, hipotetizamos que níveis reduzidos de adiponectina poderiam auxiliar na identificação precoce (predição) de pacientes diabéticas gestacionais com maior chance de necessitarem insulinoterapia. Durante a revisão da literatura para a elaboração deste projeto de pesquisa, não encontramos estudos que contemplassem esta hipótese.

A existência de um biomarcador capaz de predizer maior chance da necessidade de insulinoterapia em pacientes com DMG teria grande utilidade clínica ao possibilitar assistência pré-natal diferenciada e intervenções mais precoces, evitando complicações perinatais relacionadas à doença. Além disso,

poderia ser recurso adicional para otimizar os custos envolvidos no cuidado à gestante diabética, evitando gastos desnecessários. Isto facilitaria a estratificação de risco de gestantes com DMG, identificando aquelas cujo tratamento apenas com medidas dietéticas seria satisfatório, não sendo necessário, talvez, seguimento pré-natal em centro de atenção terciária, direcionando, assim, recursos de saúde para o atendimento de outras gestantes com maior demanda de intervenção assistencial.

2. OBJETIVOS

O presente estudo, envolvendo gestantes com diagnóstico de DMG, tanto pela glicemia de jejum (GJ) alterada quanto pelo teste de tolerância oral com sobrecarga de 75g de glicose (TTOG75) alterado, teve por objetivos:

2.1 Primário:

Avaliar desempenho da adiponectina na predição do uso de insulina para o controle glicêmico durante a gestação.

2.2 Secundário:

Identificar o modelo de predição de uso de insulina mais adequado à prática clínica, considerando desempenho e custo, ao acrescentar, de forma isolada ou combinada, as dosagens de hemoglobina glicosilada e valor de índice HOMA-IR ao modelo inicial de predição.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL

Diabetes *mellitus* corresponde ao grupo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia resultante da deficiência na secreção e/ou na ação da insulina^{3,47}. O DMG, por sua vez, é definido como qualquer grau de intolerância a carboidratos, diagnosticada durante a gravidez, desde que esses níveis de hiperglicemia não atendam aos critérios diagnósticos para diabetes utilizados fora do período gestacional, situação em que a paciente será considerada como portadora de provável diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), também denominado *overt diabetes*^{2,5,48}. A prevalência estimada de DMG varia de acordo com a população estudada e o teste diagnóstico empregado². Desde a adoção dos critérios diagnósticos recomendados pela *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) estima-se prevalência global de 17,8%^{49,50}.

Durante a gravidez ocorrem mudanças no metabolismo de carboidratos e lipídios para garantir contínuo suprimento de nutrientes para o feto em desenvolvimento. O início da gestação constitui fase anabólica, caracterizada pelo aumento na quantidade de tecido adiposo. A partir da segunda metade da gravidez, ocorre aumento progressivo na resistência insulínica que, em condições normais, é compensada pelo aumento da produção de insulina pelas células beta-pancreáticas. Nas mulheres que desenvolvem DMG, existe desequilíbrio entre a resistência insulínica e a capacidade pancreática de

secreção da insulina, resultando em desregulação metabólica e hiperglicemia^{25-27,51}. Os hormônios secretados pela placenta são considerados os principais fatores implicados nas mudanças metabólicas apresentadas durante a gestação. Entretanto, as concentrações dos hormônios placentários não se correlacionam diretamente com a resistência insulínica, sugerindo a existência de outros fatores, ainda não esclarecidos, que possam estar relacionados à fisiopatologia da resistência insulínica durante a gravidez⁴⁴. Embora os mecanismos fisiopatológicos das modificações metabólicas observadas no DM2 e no DMG ainda não estejam completamente estabelecidos, a resistência à ação da insulina e o processo inflamatório subclínico crônico são considerados fatores relevantes na alteração do metabolismo de carboidratos existente nestas condições⁵².

O DMG está associado a diversas complicações, tais como: cesariana, pré-eclâmpsia, prematuridade, macrosomia fetal, distocia durante o trabalho de parto, hipoglicemia neonatal e morte perinatal^{4-8,53}. As mulheres com antecedente de DMG frequentemente apresentam adiposidade central, níveis glicêmicos e perfil lipídico alterados e, em longo prazo, estão sob maior risco de desenvolverem DM2 e complicações cardiovasculares^{54,55}. Além disso, os filhos de mães que tiveram DMG têm maiores chances de apresentarem obesidade e DM2 durante a vida⁵⁴.

Dentre os diversos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do DMG, encontram-se: idade materna avançada, história pessoal de DMG, história familiar de DM, antecedente de intolerância à glicose, antecedente de macrosomia fetal ou de natimorto, tabagismo durante a gestação, presença de outras condições associadas à resistência insulínica e obesidade⁵⁴. Esta última

também está relacionada a complicações materno-fetais, sendo que a associação entre obesidade e DMG leva a maior impacto no prognóstico do binômio materno-fetal do que os demais fatores de risco isolados⁵⁶.

A obesidade é fator de risco modificável para DMG de significativa importância, cuja prevalência tem aumentado consideravelmente em todo o mundo nas últimas décadas²⁸⁻³¹, inclusive na população de mulheres grávidas. A obesidade está associada à inflamação crônica e a desregulação dos níveis de adipocinas, podendo desempenhar algum papel na fisiopatologia do diabetes^{32,33}.

O risco estimado de DMG é 3,86 vezes maior em gestantes obesas do que em gestantes normais⁵⁷, reforçando a necessidade de intervenções direcionadas para este grupo de risco a fim de reduzir a chance de complicações.

3.2 ADIPONECTINA

O tecido adiposo, tradicionalmente visto como depósito energético do organismo, tem sido reconhecido como órgão endócrino ativo e independente^{34,35,39,58}. O termo adipocinas refere-se a determinadas substâncias biologicamente ativas que são produzidas pelos adipócitos e que participam da regulação do metabolismo de carboidratos e lipídios, além de participarem das respostas inflamatória e imune e de exercer influência na função cardiovascular e reprodutiva^{58,59}. Exemplos dessas substâncias são a leptina, a adipoQ, o TNF-alfa (*Tumor Necrosis Factor*), a interleucina 6 (IL-6), entre outros³⁸.

A adipoQ tem sido alvo de pesquisas nos últimos anos, não só por suas propriedades anti-inflamatórias e antiaterogênicas, mas principalmente por ser reconhecida como fator associado à sensibilidade à insulina e relacionado ao desenvolvimento de DM2³⁷⁻³⁹.

Tal proteína foi descoberta em 1995, sendo também conhecida como *adypocyte complement related protein* de 30kDa (Acrp30)⁶⁰ ou *gelatin binding protein* de 28kDa (GBP28)⁶¹. Trata-se de uma proteína composta por 244 aminoácidos apresentando homologia estrutural com a molécula C1q do complemento^{34,62-64}.

A estrutura molecular da adipoQ pode ser dividida em quatro partes: sequência N-terminal, domínio variável, domínio semelhante ao colágeno (cauda) e domínio globular tipo C1q próximo a extremidade C-terminal. Esta última apresenta semelhança estrutural com a molécula do TNF-alfa^{34,38,64}. A adipoQ é codificada por um gene localizado no cromossomo 3q27, *locus* também associado à maior suscetibilidade ao diabetes e às doenças cardiovasculares^{38,39}.

A adipoQ pode ser encontrada em diferentes formas, mas principalmente como homotrímero – composto constituído por três moléculas (monômeros) de adipoQ, também conhecido como adiponectina de baixo peso molecular (90KDa). Os homotrímeros podem se agrupar e formar complexos maiores, como hexâmetros (compostos de monômeros, que correspondem à adipoQ de médio peso molecular (180kDa)) e multímeros, compostos por 12 a 18 monômeros, que correspondem à adiponectina de alto peso molecular (360-400KDa)^{34,62-64}. As isoformas de alto peso são mais biologicamente ativas e predominam no plasma humano^{35,65}.

Foram identificados dois receptores da adipoQ, denominados adipoR1 e adipoR2. O adipoR1 é encontrado principalmente no tecido muscular e sua ligação à adipoQ ativa a enzima AMPK (*adenosine monophosphate activated protein kinase*), enquanto o adipoR2 predomina nas células hepáticas e sua ligação à adipoQ ativa a enzima PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), regulando o metabolismo de carboidratos e lipídios, o estresse oxidativo e a inflamação^{34,65,66}. Alguns trabalhos demonstraram a presença de adipoQ e de seus receptores em células placentárias, sendo descrita a sua produção pela placenta *in vitro*⁶⁷, podendo existir possível ação autócrina ou parácrina da adipoQ na placenta, que ainda não foi esclarecida.

Estudos apontam que a adipoQ promove maior oxidação de ácidos graxos no tecido adiposo, músculo e fígado, aumentando a sensibilidade à insulina^{34,35,68}. Ao ativar a via do AMPK após sua ligação aos receptores, a adipoQ inibe a ação da Acetil-CoA carboxilase, promovendo aumento da oxidação de ácidos graxos no músculo, o que melhora a sensibilidade à insulina, além de estimular a ação do GLUT4 (*glucose transporter 4*), aumentando a captação periférica de glicose pela musculatura esquelética. No fígado, a adipoQ reduz a ação de enzimas envolvidas no processo da gliconeogênese. No tecido adiposo, a ativação da AMPK reduz a lipogênese ao aumentar a lipólise, além de reduzir a liberação de TNF-alfa e de IL-6^{34,68,69}. Ao atuar pela via do PPAR, a adipoQ determina aumento do consumo energético e de ácidos graxos, com consequente aumento da sensibilidade insulínica hepática e muscular, bem como redução dos níveis de triglicérides³⁹. Adicionalmente, esta substância apresenta propriedades anti-inflamatórias e anti-ateroscleróticas, exercendo efeito protetor sobre as paredes dos vasos sanguíneos^{34,67}.

A adipoQ é produzida quase exclusivamente pelo tecido adiposo e a sua concentração sérica varia de 5 a 10mcg/mL, correspondendo a 0,01% do total de proteínas plasmáticas^{34,70}. Apesar de ser hormônio produzido pelos adipócitos, os níveis da adipoQ se encontram paradoxalmente reduzidos em indivíduos obesos ou com condições clínicas relacionadas à resistência insulínica^{34,36,38,39}, ao passo que alguns trabalhos já demonstraram aumento da concentração de adipoQ com o tratamento da obesidade, independentemente do tipo de intervenção utilizada para promover a perda ponderal^{35,36,38,71}. Acredita-se, então, que os fatores determinantes da concentração total de adiponectina sejam distintos daqueles associados à obesidade e à disfunção metabólica³⁶.

3.3 ADIPONECTINA E O DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

3.3.1 ADIPONECTINA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA

A gestação é marcada por intensas modificações e adaptações no metabolismo energético materno visando o aporte adequado de nutrientes ao feto. O tecido adiposo é um dos alvos dessas mudanças gravídicas do metabolismo, mesclando períodos de adipogênese e de aumento da atividade lipolítica. O exato mecanismo desta regulação permanece incerto, porém, acredita-se que possa ser mediado pelas adipocinas, incluindo a adipoQ, ao interferir na ação e na sensibilidade da insulina⁷².

A gestação é caracterizada por estado de hipoadiponectinemia, com os menores valores encontrados no terceiro trimestre, coincidente com o período de maior resistência insulínica^{72,73}. Nos últimos anos, alguns estudos foram desenvolvidos para investigar a associação entre os níveis de adipoQ dosados no início da gestação e o diagnóstico de DMG, porém com resultados controversos (Tabela 1).

Lacroix et al.⁷⁴, em investigação com 445 gestantes, verificaram que os níveis de adipoQ no primeiro trimestre estão associados ao risco aumentado de desenvolvimento de DMG no segundo trimestre, mesmo após ajuste para outros fatores de risco, como idade materna, níveis glicêmicos no primeiro trimestre e IMC.

Em concordância com estes achados, Willians et al.⁷⁵ observaram que baixos níveis de adipoQ dosados na 13ª semana de gestação estavam associados ao desenvolvimento de DMG, independentemente da idade ou do IMC materno. Outros estudos também apontaram esta mesma associação^{40-42,46,76,77}. Desta forma, baixas concentrações de adiponectina no primeiro trimestre podem representar reflexo de resistência insulínica pré-existente, o que tornaria essas mulheres mais predispostas ao desenvolvimento de DMG.

Por outro lado, Savvidou et al.⁷⁸ verificaram menores concentrações de adipoQ no primeiro trimestre em pacientes que desenvolveram DMG, porém essa diferença não foi significativa após ajuste para fatores de confusão. Paradisi et al.⁷⁹ não observaram diferença nos níveis de adipoQ dosados no início da gestação em pacientes com DMG e controles normais. Uma possível explicação para essas divergências seria o pequeno número das amostras nos ensaios e

os diferentes tipos de testes bioquímicos utilizados para a dosagem de adiponectina.

Menores concentrações de adiponectina em pacientes com DMG, comparadas a pacientes normoglicêmicas, também foi descrita em estudos cuja dosagem da adipoQ foi realizada mais tardiamente, entre 27 e 32 semanas de gestação^{43,45,80}. Nesse sentido, Renatkaran et al.⁸⁰ descreveram que a hipoadiponectinemia no terceiro trimestre foi fator preditor de resistência insulínica e de disfunção de células beta-pancreáticas no terceiro mês após parto, aventando a hipótese de uma possível ligação fisiopatológica entre o DMG e o desenvolvimento de diabetes tipo 2.

Tabela 1. Estudos relacionados à associação de dosagem de adiponectina e diagnóstico de Diabetes *Mellitus* Gestacional

Autor / ano	Nº de participantes	Tipo de estudo	IG de coleta da adipoQ	Associação DMG x adipoQ?
Worda et al., 2004 ⁴⁵	20 – casos 21 – controles	Caso-controle prospectivo	24 a 36 semanas	Sim
Willians et al., 2004 ⁷⁵	41 – casos 70 – controles	Caso-controle aninhado à coorte prospectiva	13 semanas	Sim
Georgiou et al., 2008 ⁷⁶	14 – casos 14 – controles	Caso-controle prospectivo	11 semanas	Sim
Lain et al., 2008 ⁷⁷	30 – casos 29 – controles	Caso-controle aninhado à coorte prospectiva	7 a 11 semanas	Sim
Savvidou et al., 2010 ⁷⁸	124 – casos 248 – controles	Caso-controle aninhado à coorte prospectiva	1º trimestre	Não
Paradisi et al., 2010 ⁷⁹	12 – casos 38 – controles	Caso-controle prospectivo	1º trimestre	Não
Horoz et al., 2010 ⁴³	86 – casos 48 – controles	Caso-controle prospectivo	27 a 32 semanas	Sim
Lacroix, 2013 ⁷⁴	445	Coorte prospectiva	5 a 20 semanas	Sim
Bao et al., 2015 ⁴¹	25 estudos prospectivos	Revisão sistemática e meta-análise	5 a 20 semanas	Sim
Iliodromiti et al., 2016 ⁴⁶	11 estudos	Revisão sistemática e meta-análise	1º trimestre (em 8 dos 11 estudos)	Sim
Guelfi et al., 2017 ⁴²	52 – casos 71 – controles	Caso-controle aninhado a ensaio clínico randomizado	14 e 28 semanas	Sim
Abel et al., 2017 ⁴⁰	25 – casos 78 – controles	Caso-controle aninhado a ensaio clínico randomizado	12 a 15 semanas	Sim

adipoQ – adiponectina; DMG – diabetes *mellitus* gestacional; IG – idade gestacional; Nº - número.

O papel da adipoQ na resistência insulínica característica da gravidez ainda não está claro^{74,80,81} (Tabela 2). Renatkaran et al.⁸⁰, em estudo transversal, observaram correlação significativa entre níveis de adiponectinemia e medidas validadas de sensibilidade (correlação positiva) e resistência insulínica (correlação negativa). Lacroix et al.⁷⁴ também observaram que os níveis de adipoQ estavam associados à resistência insulínica, avaliada pelo índice HOMA-IR (*homeostasis model of assessment for insulin resistance*) e à sensibilidade insulínica, avaliada pelo índice de sensibilidade à insulina de Matsuda e DeFronzo pelo TTOG (IS_{TTOG}). Apesar destes achados, ainda são escassos os estudos que buscam avaliar esta associação, de forma que o papel da adipoQ na patogênese das alterações do metabolismo glicídico durante a gravidez ainda é incerto.

Alguns autores descreveram que os níveis de adipoQ apresentam decréscimo no curso da gravidez normal^{72,78,82}. Entretanto, Lacroix et al.⁷⁴, em estudo prospectivo com 445 pacientes, demonstraram níveis estáveis de adiponectina nos 1º e 2º trimestres em pacientes com DMG e em controles normais, contrapondo-se à hipótese de que a regulação exercida pela adipoQ fosse a causa do aumento progressivo da resistência insulínica relacionada à evolução da gravidez.

Tabela 2. Estudos relacionados à associação de dosagem de adiponectina e resistência e sensibilidade à insulina

Autor / ano	Nº de participantes	Tipo de estudo	IG de coleta da adipoQ	Associação adipoQ x sensibilidade / resistência?
Retnakaran et al., 2010 ⁸⁰	137 – DMG 91 – intolerância 259 – normais	Caso-controle aninhado à coorte prospectiva	3º trimestre	Sim – pós-parto Sensibilidade – correlação positiva Resistência – correlação negativa
Lacroix et al., 2013 ⁷⁴	445	Coorte prospectiva	6 a 13 semanas	Sim – ambos

adipoQ – adiponectina; DMG – diabetes *mellitus* gestacional; IG – idade gestacional; Nº - número;

3.3.2 ADIPONECTINA E PRODUÇÃO DE INSULINA

Na patogênese do DM2, além da resistência insulínica, também ocorre prejuízo progressivo da produção de insulina pelas células beta-pancreáticas, levando à incapacidade de compensação pancreática frente ao estado de resistência insulínica. Por outro lado, sempre se atribuiu maior importância ao aumento da resistência periférica à ação da insulina na fisiopatologia do DMG. No entanto, recentemente, tem-se demonstrado a existência de algum grau de deficiência pancreática para produção de insulina nestas gestantes^{51,52,83} (Tabela 3).

Tabela 3. Estudos avaliando a associação entre dosagem de adiponectina e produção de insulina

Autor / ano	Nº de participantes	Tipo de estudo	IG de coleta da adipoQ	Associação adipoQ x produção de insulina
Retnakaran et al., 2004 ⁴⁴	180	Transversal	3º trimestre	Correlação negativa e forte
Retnakaran et al., 2005 ⁸⁴	48 – DMG 39 – intolerância 93 – normais	Transversal	3º trimestre	Correlação positiva e independente ISSI x adipoQ
Lacroix et al., 2013 ⁷⁴	445	Coorte prospectiva	1º e 2º trimestres	adipoQ x HOMA-IR – correlação negativa adipoQ x Matsuda – correlação positiva adipoQ x ISSI – correlação positiva

adipoQ – adiponectina; DMG – diabetes *mellitus* gestacional; HOMA-IR – *homeostatic model assessment for insulin resistance*; IG – idade gestacional; ISSI – índice de sensibilidade e secreção de insulina; Nº - número;

Em estudo transversal, com amostra de 180 mulheres no terceiro trimestre, Renatkararan et al.⁴⁴ observaram hipoadiponectinemia nas pacientes com DMG quando comparadas a gestantes normoglicêmicas, propondo-se a adipoQ como fator de ligação entre a resistência insulínica e a disfunção de células beta-pancreáticas em pacientes com DMG. Em estudo transversal, os mesmos autores⁸⁴ estratificaram gestantes de acordo com o grau de intolerância à glicose nos subgrupos: normoglicêmicas (todos os valores do TTOG normais), intolerância à glicose (apenas um valor de TTOG alterado) e DMG (dois ou três valores de TTOG alterados). Para cada subgrupo, foram analisados a secreção de insulina (avaliada pelos índice de Stumvoll, 1ª e 2ª fase, e índice HOMA-B – *homeostasis model of assessment for beta cell*), a sensibilidade à insulina (avaliada pelos índice de sensibilidade à insulina de Matsuda e DeFronzo pelo TTGO (IS_{TTGO}), índice QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) e índice HOMA-IR) e os níveis de adipoQ. Os autores propuseram, ainda, novo índice para avaliação da função de células beta-pancreáticas, de acordo com o

contexto de resistência insulínica, o qual denominaram ISSI (*Insulin Secretion-Sensitivity Index*), obtido a partir do produto do índice de Stumvoll de primeira fase (produção insulínica) e o IS_{TTGO} (sensibilidade insulínica). Por este índice, para um mesmo nível de sensibilidade insulínica, avaliava-se a capacidade de produção de insulina pelas células beta-pancreáticas. Os autores observaram que pacientes com DMG apresentavam menor produção de insulina quando comparadas àquelas com intolerância à glicose e aos controles normoglicêmicos, que apresentaram, nesta ordem, ISSI progressivamente maiores. Adicionalmente, os autores puderam observar correlação positiva e independente entre o ISSI e a concentração de adiponectina, sugerindo, então, que a adipoQ seria a ponte entre a produção de insulina e a resistência insulínica no DMG. Por tratar-se de estudo transversal, no entanto, as conclusões obtidas a partir dos seus resultados ainda seriam limitadas.

Em concordância com estes achados, Lacroix et al.⁷⁴ também demonstraram, em estudo prospectivo, que níveis reduzidos de adipoQ no primeiro trimestre estão relacionados a menores índices de sensibilidade-secreção de insulina (ISSI).

Embora a associação entre a adipoQ e a função de células beta-pancreáticas ainda não esteja bem esclarecida, não se pode descartar a hipótese de que a redução dos níveis de adipoQ possa contribuir não apenas para a resistência insulínica, mas também para a disfunção relativa das próprias células beta-pancreáticas, vias envolvidas na patogênese do DM2 e, possivelmente, do DMG.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Casuística

O presente estudo trata-se de análise de caso-controle, aninhado a uma coorte prospectiva em andamento, cuja coleta de dados ocorreu no período de 16 de Outubro de 2015 a 6 de Abril de 2018, no Setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétricas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Foram avaliadas, prospectivamente, gestantes com diabetes *mellitus* gestacional, diagnosticado tanto pela glicemia de jejum (GJ) do início do pré-natal alterada quanto pelo teste de tolerância oral com sobrecarga de 75g glicose (TTOG75) alterado, que realizaram, na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de DMG, antes de qualquer intervenção terapêutica, coleta de sangue periférico para posterior dosagem de adipoQ, e que foram avaliadas quanto à necessidade ou não de introdução de insulina para controle glicêmico do diabetes.

O projeto prospectivo, denominado “Repercussões materno-fetais do diabetes gestacional após adoção dos critérios diagnósticos propostos pela *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG): Um estudo de coorte”, no qual o presente estudo está inserido, propõe-se a investigar fatores associados à necessidade do uso de insulina para controle glicêmico durante a gestação, à ocorrência de complicações perinatais e ao

diagnóstico pós-parto de DM2 em mulheres com diagnóstico de DMG pelos critérios atuais sugeridos pela IADPSG. As pacientes serão recrutadas até Junho de 2020 e terão seguimento anual por até dez anos após o parto.

4.1.1 Seleção de pacientes

Foram selecionadas, para a presente pesquisa, gestantes que preencheram os seguintes critérios de inclusão e de exclusão:

4.1.1.1 Critérios de Inclusão

- Gestação única;
- Diagnóstico de DMG por GJ alterada ($GJ \geq 92\text{mg/dl}$), realizada até 24 semanas de gestação.
- Diagnóstico de DMG pelo TTOG75 alterado (jejum $\geq 92\text{ mg/dl}$ e/ou 1 hora pós-sobrecarga $\geq 180\text{mg/dl}$ e/ou 2 horas pós-sobrecarga $\geq 153\text{mg/dl}$), realizado entre 24 e 32 semanas de gestação.

4.1.1.2 Critérios de Exclusão

- Uso de corticosteróides durante a gestação, por indicação materna e/ou fetal.
- Condições clínicas pré-existentes que possam afetar o metabolismo glicídico, como diabetes *mellitus* pré-gestacional e intolerância à glicose previamente à gestação.
- Perda de seguimento da paciente.
- Desistência do consentimento livre e esclarecido.

- Intervalo de tempo entre a consulta no grupo multidisciplinar de DMG e o parto menor que 4 semanas.
- Intervalo de tempo entre a última consulta no Setor de Endocrinopatias e Gestação e o parto maior que 3 semanas.
- Valor de hemoglobina glicosilada, coletada na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de DMG, igual ou maior a 6,5%.
- Não obtenção dos resultados dos exames laboratoriais coletados.
- Realização dos exames diagnósticos de DMG fora do intervalo gestacional proposto.

4.2 Método

4.2.1 Diagnóstico de Diabetes *Mellitus* Gestacional

De acordo com os critérios propostos pela *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) em 2010⁵⁰, o DMG pode ser diagnosticado pela glicemia de jejum realizada no início do pré-natal com valores maiores ou iguais a 92mg/dL ou pelo TTOG75 realizado entre 24-28 semanas de gestação, sendo o diagnóstico feito quando um ou mais dos seguintes valores estiverem alterados: GJ $\geq$ 92 mg/dL e/ou 1ª hora pós-sobrecarga $\geq$ 180 mg/dL e/ou 2ª hora pós-sobrecarga $\geq$ 153 mg/dL. O TTOG75 somente é realizado pelas pacientes que apresentarem glicemia de jejum inicial normal, ou seja, com valores inferiores a 92 mg/dL.

4.2.2 Seguimento ambulatorial

Conforme protocolo assistencial da instituição¹³, na primeira consulta pré-natal, as pacientes foram submetidas a anamnese clínica detalhada, com obtenção de dados como idade, paridade, antecedentes obstétricos, medicações utilizadas e comorbidades diagnosticadas previamente à gestação, bem como exame físico completo, com mensuração de dados antropométricos (peso e altura), sinais vitais e exames obstétrico e ginecológico.

Assim que receberam o diagnóstico de DMG, as gestantes foram encaminhadas para a primeira consulta com grupo multidisciplinar especializado, composto por médico, enfermeira e nutricionista. Neste dia, receberam orientações sobre a doença e suas repercussões maternas e fetais, a dieta e o monitoramento glicêmico. Seguindo estas orientações, passaram a realizar quatro medidas de glicemia capilar de ponta de dedo por dia, com glicosímetro (da marca Roche®, modelo Accu-Chek Active®) emprestado (e devolvido ao final da gestação) e insumos (lancetas e tiras para aferição de glicemia capilar de ponta de dedo) fornecidos pelo Setor de Endocrinopatias e Gestação. As pacientes foram orientadas a realizar as aferições de glicemia nos seguintes períodos: jejum e uma hora após o início de cada refeição principal (café da manhã, almoço e jantar), e a anotar todas as medidas obtidas em folha padronizada fornecida pelo setor em cada consulta pré-natal (Anexo A). Além disso, todos os glicosímetros armazenaram as medidas aferidas e as mesmas foram checadas e comparadas aos valores anotados pelas pacientes.

Considerou-se como perfil glicêmico adequado quando:

- 70% ou mais das medidas foram iguais ou menores às metas glicêmicas de cada período, na presença de peso fetal estimado pela ultrassonografia adequado para a idade gestacional;
- 80% ou mais das medidas foram iguais ou menores às metas glicêmicas de cada período, na presença de peso fetal estimado pela ultrassonografia acima do percentil 70 para a idade gestacional.

Caso contrário, o perfil era considerado inadequado e, após verificação de adesão correta às orientações nutricionais, optou-se pela introdução de insulina e a paciente passou a realizar monitoramento glicêmico seis vezes ao dia (jejum, antes e uma hora após cada refeição principal).

As metas glicêmicas de cada período seguiram as recomendações da *American Diabetes Association (ADA)*¹¹, a saber:

- Jejum ≤ 95 mg/dL
- 1 hora após o café da manhã ≤ 140 mg/dL
- Antes do almoço ≤ 100 mg/dL
- 1 hora após o almoço ≤ 140 mg/dL
- Antes do jantar ≤ 100 mg/dL
- 1 hora após o jantar ≤ 140 mg/dL

A terapêutica insulínica, preconizada pelo Setor de Endocrinopatias e Gestação, baseia-se no esquema de múltiplas doses. Iniciou-se o tratamento com a insulina humana NPH, cuja dose inicial foi calculada multiplicando-se 0,5 UI pelo peso atual da gestante ($0,5 \text{ UI} \times \text{peso (kg)}$) e fracionada em três aplicações ao dia:

- $\frac{1}{2}$ (metade) 30 minutos antes do café da manhã.
- $\frac{1}{4}$ (um quarto) 30 minutos antes do almoço.

- ¼ (um quarto) às 22h.

As gestantes realizaram consultas semanais ou quinzenais no ambulatório, quando foram conferidos os valores de glicemia capilar, reforçadas as orientações dietéticas e ajustadas as doses de insulina, quando necessário. As consultas foram realizadas por médico residente supervisionado pelo médico assistente do Setor de Endocrinopatias e Gestação, habituado às particularidades da doença.

4.2.3 Inclusão na pesquisa

As pacientes foram recrutadas, segundo os critérios de inclusão propostos, no primeiro contato com o grupo multidisciplinar especializado de diabetes do HCFMUSP, para o qual foram encaminhadas após o diagnóstico de DMG, seja pela GJ ou pelo TTOG75. Neste momento, foram convidadas a participar do presente estudo e, após esclarecimentos, manifestaram a concordância em participar do estudo mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia do HCFMUSP e pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) (Anexo B).

As pacientes foram então solicitadas a fornecer amostra de sangue venoso periférico, para realização dos seguintes exames laboratoriais: adipoQ, hemoglobina glicosilada (HbA1c), GJ, insulina e perfil lipídico (colesterol total e frações e triglicérides) (Figura 1). A coleta de sangue foi realizada antes de qualquer intervenção terapêutica.

Figura 1. Fluxograma de seleção das pacientes e coleta de amostra de sangue periférico para dosagem de adiponectina.

DMG – diabetes mellitus gestacional; HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; LIM – Laboratório de Investigação Médica; TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A dosagem de adipoQ não é realizada de rotina no serviço e somente foi coletada, respeitando-se os critérios de inclusão e de exclusão propostos e descritos na sessão 4.1.1, nas primeiras 400 pacientes recrutadas para a coorte prospectiva da qual o presente estudo faz parte, em conformidade com o cálculo do tamanho amostral, apresentado na sessão 4.3.1. Para a compra dos kits de adipoQ, foi utilizado recurso financeiro do Centro de Estudos da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

O sangue foi coletado em tubo seco com gel separador. Uma alíquota foi enviada ao laboratório central do HCFMUSP para a realização dos exames laboratoriais de rotina assistencial e a outra foi enviada ao Laboratório de Investigação Médica da Obstetrícia – LIM 57 e centrifugada a 1000xg durante quinze minutos a 4º C. O soro foi aliquotado e armazenado a -80º C para posterior análise e dosagem de adipoQ.

Os ensaios foram realizados no LIM-57 por equipe alheia à condição clínica de cada gestante em Junho de 2019. As amostras de sangue de cada paciente ficaram armazenadas até esta data. Os níveis séricos de adipoQ humana nativa foram analisados em uniplicata usando kit ELISA (*Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay*) para adipoQ humana, obedecendo a técnica de armazenamento e análise recomendada pelo fabricante. A leitora de ELISA utilizada foi a da marca *BioTek* modelo *Synergy* HT (Winooski, Vermont, USA) e o *software* utilizado para análise dos dados da leitora ELISA foi o Gen5 (*BioTek*, Winooski, VT, USA).

Sucintamente, a técnica padronizada pode ser assim descrita: anticorpos monoclonais específicos para as moléculas de adipoQ revestem uma placa com noventa e seis poços de análise. Amostras séricas das pacientes em estudo, após preparo adequado, são pipetadas nos poços de análise e a adipoQ liga-se ao seu anticorpo específico. Após lavagem da placa, retiram-se as substâncias não ligadas e um anticorpo secundário monoclonal anti-humano biotilado é adicionado aos poços de análise para se ligar às moléculas capturadas. Segue-se nova lavagem para remover substâncias não ligadas aos anticorpos e novo substrato reagente (tetrametilbenzidina – TMB) é adicionado aos poços para leitura, de maneira a colori-los com intensidade proporcional à quantidade de moléculas presentes na amostra. A intensidade da cor é medida por espectrofotometria a 450 nm e 590 nm e determina a quantidade de adipoQ presente na amostra. O aumento da absorbância é diretamente proporcional à quantidade de adipoQ humana capturada na amostra.

Conforme orientação do fabricante do kit reagente, o nível mais baixo (sensibilidade) de adiponectina que pode ser detectado por este ensaio é de 0,2

ng/mL, quando se utiliza amostra de 20 µL. O intervalo apropriado deste ensaio é de 1,56 ng/mL a 100 ng/mL de adipoQ humana (amostra de 20µl). Qualquer resultado superior a 100 ng/mL deve ser diluído e o ensaio repetido até que os resultados estejam dentro do intervalo proposto. Os anticorpos utilizados são específicos da Adiponectina Humana e não reagem significativamente com adipoQ de camundongo e outras moléculas de citocinas ou hormônios testados.

No total foram utilizados oito kits (quatro provenientes do lote UM e quatro do lote DOIS) para a dosagem das adiponectinas. As características dos kits de cada lote estão descritas abaixo:

a) Lote UM – quatro kits:

- Curva de referência de 100 ng/mL a 1,56 ng/mL (100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125 e 1,5625 ng/mL)
- Controle de qualidade 1: 3,2 a 6,7 ng/mL
- Controle de qualidade 2: 15 a 31 ng/mL
- Limite de detecção 0,2 ng/mL

b) Lote DOIS – quatro kits:

- Curva de referência de 90 ng/mL a 1,40625 ng/mL (90; 45; 22,5; 11,25; 5,625; 2,8125 e 1,40625 ng/mL)
- Controle de qualidade 1: 2,6 a 5,4 ng/mL
- Controle de qualidade 2: 14 a 29 ng/mL
- Limite de detecção 0,2 ng/mL

Todos os valores dos ensaios foram corrigidos de acordo com sua curva de referência. As amostras foram diluídas na proporção 1:500, conforme recomendação do kit. Para uma amostra foi necessária a diluição 1:10 antes da diluição 1:500. Os resultados de concentração, obtidos na leitora, foram divididos

por dois e, no caso da amostra diluída 1:10, além da divisão por dois, o resultado foi multiplicado por dez.

4.3 Análise estatística

4.3.1 Tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral, estimou-se número de dez gestantes com desfecho positivo por variável de interesse a se avaliar no modelo de regressão logística^{85,86}. Dados de nosso grupo¹⁷ apontam que são fatores preditores independentes de uso de insulina nas pacientes com DMG: idade materna, IMC pré-gestacional, antecedente pessoal de DMG, antecedente familiar de DM e valor da GJ do início do pré-natal. Acrescentando-se a adiponectinemia como variável preditora, estimou-se que seriam necessárias sessenta gestantes em uso de insulina (seis variáveis) para o cálculo do modelo logístico.

Dados do Setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do HCFMUSP mostram que, das pacientes com diagnóstico de DMG, em torno de 50% o fazem por GJ alterada e 50%, por TTOG75 alterado, e que a frequência de uso de insulina é diferente a depender do teste do diagnóstico de DMG. Para aquelas com diagnóstico por GJ alterada, a frequência de insulino-terapia é de

20%, enquanto aquelas com diagnóstico por TTOG75 alterado, a frequência é de 15% (dados internos não publicados).

Dessa forma, para avaliarmos 60 gestantes que necessitem de insulinoterapia, e considerando as diferenças na frequência de uso da medicação de acordo com o teste do diagnóstico de DMG, seriam recrutadas de 300 (GJ) a 400 (TTOG75) pacientes com DMG. Entretanto, considerando probabilidade de perda de 10% das pacientes recrutadas, estimou-se tamanho amostral de 330 a 440 pacientes. Respeitando este intervalo, optou-se por recrutar 400 pacientes.

4.3.2 Variáveis de estudo

Para a análise estatística dos dados, as pacientes incluídas no estudo foram divididas em dois grupos, de acordo com o tipo de tratamento necessário para controle glicêmico durante a gestação:

- Grupo DIETA – pacientes que obtiveram controle glicêmico satisfatório apenas com a reeducação alimentar durante toda a gestação.
- Grupo INSULINA – pacientes que, além da reeducação alimentar, necessitaram de tratamento farmacológico com insulina para controle glicêmico satisfatório.

As gestantes, segundo o desfecho principal, foram avaliadas com relação a fatores sociodemográficos, clínicos e laboratoriais, a saber:

A. Variáveis sociodemográficas:

- Idade (anos).
- Etnia (branca, não branca).
- Paridade (nulípara, múltípara).
- Antecedente familiar de diabetes (sim, não).
- Antecedente pessoal de DMG (sim, não).
- Antecedente pessoal de macrosomia (sim, não).
- Tabagismo (sim, não).
- Presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (sim, não).
- Presença de acantose *nigricans* (sim, não).

B. Variáveis clínicas:

- Idade gestacional do diagnóstico de DMG (semanas).
- Intervalo de tempo entre o diagnóstico de DMG e a primeira consulta no Setor de Endocrinopatias e Gestação (semanas).
- Peso pré-gestacional ou da primeira consulta pré-natal, peso na última consulta pré-natal e ganho de peso total durante a gestação (kg).
- IMC prévio à gestação ou IMC do primeiro trimestre, para aquelas que não souberam referir o peso pré-gestacional, e IMC do terceiro trimestre (kg/m²).
- Idade gestacional em que ocorreu a introdução de insulina (semanas).
- Doses inicial e final de insulina, por dia, utilizada durante a gestação, para as gestantes que usarem insulina (UI/kg).
- Idade gestacional da coleta dos exames (semanas).

C. Variáveis laboratoriais:

- Valor da GJ do início do pré-natal (mg/dL).
- Valores das glicemias do TTOG75, quando realizado (mg/dL).
- Número de valores alterados no TTOG75, quando realizado.
- Concentração sérica de adiponectina humana nativa na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de DMG (ng/mL).
- Valores de GJ (mg/dL), insulina ($\mu\text{UI/mL}$), índice HOMA-IR, colesterol total e frações (mg/dL) e triglicérides (mg/dL) avaliados na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de DMG.

Para o cálculo de índice HOMA-IR foi utilizada a seguinte fórmula⁸⁸:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{insulina de jejum } \left(\frac{\mu\text{UI}}{\text{mL}}\right) \times \text{glicemia de jejum } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right)^*}{22,5}$$

*Para conversão da glicose de mg/dL para mmol/L, multiplica-se o valor em mg/dL por 0,0555.

Para o cálculo do IMC foi utilizada a seguinte fórmula⁸⁹:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura} \times \text{altura (m)}} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}\right)$$

De acordo com o resultado, o estado nutricional pode ser classificado em quatro categoriais – baixo peso, normal, sobrepeso e obesidade. A classe obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$) é subdividida em três outras categoriais (grau I, grau II e grau III) (Tabela 4).

Tabela 4. Classificação do estado nutricional de acordo com o resultado do IMC

CLASSIFICAÇÃO	VALOR DO IMC (kg/m²)
Baixo peso	< 18,5
Normal	18,5 – 24,99
Sobrepeso	25 – 29,99
Obesidade	≥ 30
Grau I	30 – 34,99
Grau II	35 – 39,99
Grau III	≥ 40

FONTE: Organização Mundial da Saúde⁸⁹

IMC – índice de massa corpórea;

Para análise de custo, a Tabela SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde)⁸⁷ foi utilizada como referência para o valor pago a cada um dos exames laboratoriais, exceto para adipoQ, cuja coleta não é realizada de rotina pela rede pública e o valor utilizado para análise foi o do custo de nossas amostras. (Tabela 5). Em um laboratório da rede privada, a dosagem de adipoQ tem custo de R\$ 328,00.

Tabela 5. Custo dos exames laboratoriais utilizados nos modelos de predição de uso de insulina

uso de insulina		EXAME				
	GJ	TOTG75	Insulina	HOMA-IR	HbA1c	AdipoQ
Valor (R\$)	1,85	3,63	10,17	12,02	7,86	53,57

FONTE: SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

AdipoQ – adiponectina; GJ – glicemia de jejum; HbA1c – hemoglobina glicosilada; HOMA-IR – *Homeostatic Model Assessment for insulin resistance*; TOTG75 – teste oral de tolerância com sobrecarga de 75g de glicose

Os dados coletados no decorrer da pesquisa foram registrados nos prontuários das pacientes e no sistema informatizado de coleta de dados do Setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica, sendo posteriormente resgatados e tabulados em planilha Excel®. O sistema de

informática do Laboratório Central do HCFMUSP (HCMed) também foi utilizado para acesso aos resultados dos exames laboratoriais (disponível online pelo site www.phcnet.usp.br). As dosagens de adipoQ foram realizadas pela equipe do Laboratório de Investigação Médica da Obstetrícia LIM-57.

4.3.3 Análise descritiva

As análises estatísticas foram realizadas por meio do software *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) (IBM SPSS Statistics para Windows, versão 21 SPSS, Chicago, IL).

Para análise dos dados encontrados e caracterização da amostra estudada, as variáveis categóricas foram expressas em medidas de frequências absoluta e relativa (%), enquanto as variáveis contínuas foram descritas em termos de média e desvio-padrão (dp) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ), quando apropriado.

4.3.4 Análise comparativa

Para a comparação dos grupos em relação às variáveis quantitativas, inicialmente as variáveis foram testadas quanto à sua distribuição em normal e não-normal, por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Aquelas com distribuição normal foram comparadas utilizando-se teste de t-Student, enquanto as de

distribuição não-normal foram comparadas utilizando-se o teste de Mann-Whitney U.

As variáveis qualitativas foram comparadas utilizando-se teste Qui-quadrado, Razão de Verossimilhança ou teste exato de Fisher, conforme mais apropriado.

Foi realizado modelo de regressão logística para avaliar capacidade de predição da adiponectinemia e das outras variáveis em estudo ao desfecho primário. O método *backward stepwise* foi considerado para a seleção de variáveis, com modelo final que incluiu aquelas significativas⁸⁶.

Optou-se por realizar cinco modelos preditivos, a fim de avaliar o quanto o acréscimo de novas variáveis melhoraria a acurácia da predição, bem como analisar o custo de cada um dos modelos. Posteriormente, a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi apresentada como forma de ilustrar o desempenho de cada modelo preditor.

O primeiro modelo testado abrange variáveis que estariam presentes na primeira consulta após o diagnóstico de DMG, acrescentando-se novas variáveis a esse modelo inicial ao longo do seguimento pré-natal.

Foram considerados estatisticamente significativos testes com $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Composição da amostra

Durante o período do estudo, 400 pacientes foram recrutadas no grupo multidisciplinar especializado do Setor de Endocrinopatias e Gestação. Para análise final do estudo, permaneceram 254 gestantes, conforme demonstrado na Figura 2.

Das pacientes que utilizaram insulina, a medicação foi iniciada em torno de 31,43 semanas, e as doses totais iniciais e finais estão demonstradas na Tabela 6.

Tabela 6 – Idade gestacional de início da insulina e doses inicial e final da medicação nas pacientes do grupo INSULINA – HCFMUSP – 2015 a 2018

Variável	Média $\pm$ dp Mediana (IIQ)
IG introdução de insulina (sem)*	31,43 (27,14 – 33,29)
Dose inicial (UI)**	42 $\pm$ 8
Dose final (UI)**	44 $\pm$ 13

dp – desvio-padrão; HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; IIQ – intervalo interquartil; IG – idade gestacional; sem – semanas; UI – unidades internacionais.

*- variável não-paramétrica (teste de Kolmogorov-Smirnov)

** - variável paramétrica (teste de Kolmogorov-Smirnov)

Em relação ao teste que diagnosticou o DMG, 151 pacientes (59,4%) o fizeram pela GJ do início do pré-natal alterada e 103 (40,6%), pelo TTOG75 alterado.

Figura 2. Fluxograma representando o número final de pacientes avaliadas no estudo

Δt – intervalo de tempo; < - menor que; > - maior que; ≥ - maior ou igual a; DMG – diabetes *mellitus* gestacional; GJ – glicemia de jejum; sem – semanas; TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; TTOG75 – teste de tolerância oral com sobrecarga de 75g de glicose.

5.2 Análise estatística univariada

Para análise comparativa dos dados, as pacientes foram divididas em dois grupos, conforme o tipo de tratamento necessário para o controle glicêmico durante a gestação: DIETA (202 – 79,5%) e INSULINA (52 – 20,5%).

5.2.1 Dados demográficos

Houve diferença significativa entre os grupos quanto ao antecedente pessoal de DMG e à presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), conforme demonstrado na Tabela 7. O antecedente pessoal de DMG aumentou em 3,62 vezes a chance da paciente necessitar de insulinoterapia (OR 3,62; IC95% 1,629 – 8,077), enquanto a presença de HAS aumentou a chance em 2,01 vezes (OR 2,01; IC95% 1,078 – 3,778).

Tabela 7 – Comparação dos dados demográficos das gestantes com DMG, de acordo com a necessidade ou não de uso de insulina para controle glicêmico – HCFMUSP – 2015 a 2018

Variável	DIETA (n=202) N (%) Média ± dp	INSULINA (n= 52) N (%) Média ± dp	VALOR DE p
Idade (anos)	33 ± 6	34 ± 6	0,199 ¹
Etnia			0,289 ²
Branca	148,0 (73,6)	42,0 (80,8)	
Não-branca	53,0 (26,4)	10,0 (19,2)	
Paridade			0,102 ²
Nulípara	62,0 (30,7)	10,0 (19,2)	
Múltipara	140,0 (69,3)	42,0 (80,8)	
APDMG	17,0 (8,4)	13,0 (25,0)	0,001²
AFDM	106,0 (52,5)	30,0 (58,8)	0,417 ²
AP macrossomia	17,0 (8,4)	9,0 (17,3)	0,059 ²
HAS	57,0 (28,2)	23,0 (44,2)	0,027²
Acantose	42,0 (23,1)	14,0 (28,0)	0,471 ²
Tabagismo	15,0 (7,5)	3,0 (6,0)	1,000 ³

AFDM – antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2; AP – antecedente pessoal; APDMG – antecedente pessoal de diabetes mellitus gestacional; HAS – hipertensão arterial sistêmica; IIQ – intervalo interquartil; N – número; % - porcentagem; 1 – Teste de t-Student; 2 – teste Qui-quadrado de Pearson; 3 – teste exato de Fisher.

5.2.2 Dados antropométricos

Houve diferença significativa entre os grupos em relação ao peso do final da gestação ($p=0,025$), sem diferenças quanto ao ganho de peso total durante o pré-natal ($p=0,449$) (Tabela 8).

O IMC apresentou diferença significativa entre os grupos somente em relação ao valor médio do 3º trimestre ($p=0,010$), conforme demonstrado na Tabela 8. Em ambos os grupos, as pacientes apresentaram média do IMC acima do recomendado ($\text{IMC} \geq 25\text{kg/m}^2$) tanto no período pré-gestacional quanto ao final da gestação.

Tabela 8 – Comparação dos dados antropométricos das gestantes com DMG, de acordo com a necessidade ou não de uso de insulina para controle glicêmico – HCFMUSP – 2015 a 2018

Variável	DIETA (n=202) N (%) Média $\pm$ dp	INSULINA (n= 52) N (%) Média $\pm$ dp	VALOR DE p
Peso (kg)			
Pré-gestacional	75,63 $\pm$ 16,32	80,50 $\pm$ 16,24	0,056 ¹
Final	84,31 $\pm$ 16,35	90,05 $\pm$ 16,3852	0,025¹
Ganho total	8,82 $\pm$ 6,11	9,54 $\pm$ 6,24	0,449 ¹
IMC (kg/m ²)			
Pré-gestacional	29 $\pm$ 6	31 $\pm$ 6	0,053 ¹
3º trimestre	32 $\pm$ 6	35 $\pm$ 6	0,010¹
IMC – categoria			
Pré-gestacional			0,354 ³
Baixo peso	2,0 (1,0)	0 (0)	
Adequado	53,0 (26,2)	9,0 (17,3)	
Sobrepeso	62,0 (30,7)	16,0 (30,8)	
Obesidade	85,0 (42,1)	27,0 (51,9)	
3º trimestre			0,055 ³
Baixo peso	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	
Adequado	18,0 (8,9)	1,0 (2,0)	
Sobrepeso	47,0 (23,3)	8,0 (15,7)	
Obesidade	137,0 (67,8)	42,0 (82,3)	

dp – desvio-padrão; IMC – índice de massa corpórea; kg – quilograma; N – número; % - porcentagem; 1 – teste de Mann-Whitney U; 2 – teste de t-Student; 3 – Razão de Verossimilhança

5.2.3 Dados sobre o diagnóstico de DMG

Os grupos apresentaram diferença significativa em relação a: valor de GJ do início do pré-natal (maior entre as pacientes do grupo INSULINA), valores da GJ e da 1ª hora após a sobrecarga do TTOG75, número de valores alterados do TTOG75, conforme descrito na Tabela 9.

Tabela 9 – Comparação dos dados sobre o diagnóstico de DMG das gestantes, de acordo com a necessidade ou não de uso de insulina para controle glicêmico – HCFMUSP – 2015 a 2018

Variável	DIETA (n=202) N (%) Média ± dp Mediana (IIQ)	INSULINA (n= 52) N (%) Média ± dp Mediana (IIQ)	VALOR DE p
Teste do diagnóstico			0,107 ³
GJ	115,0 (56,9)	36,0 (69,2)	
TTOG75	87,0 (43,1)	16,0 (30,8)	
ΔtDx-grupo (sem)	3,58 (2,15 – 8,29)	4,36 (2,43 – 7,43)	0,667 ¹
IG diagnóstico (sem)	17,07 (9,14 – 26,00)	14,43 (10,72 – 24,86)	0,571 ¹
GJ inicial (mg/dL)	92 (83 – 97)	96 (86 – 102)	0,015¹
Valores do TTOG75 (mg/dL)			
GJ	88 ± 11	95 ± 12	0,039²
1ª hora	160 ± 29	181 ± 21	0,006²
2ª hora	151 ± 28	158 ± 38	0,388 ²
Número de valores alterados TTOG75			0,015⁴
1	67,0 (77,0)	7 (41,2)	
2	12,0 (13,8)	7 (41,2)	
3	8,0 (9,2)	3 (17,6)	

ΔtDx-grupo – intervalo de tempo entre o diagnóstico e a primeira consulta no grupo multidisciplinar do diabetes; DMG – diabetes mellitus gestacional; dp – desvio-padrão; GJ – glicemia de jejum; IG – idade gestacional; IIQ – intervalo interquartil; N – número; % - porcentagem; TTOG75 – teste de tolerância oral com sobrecarga de 75g de glicose; sem – semanas; 1 – teste de Mann-Whitney U; 2 – teste de t-Student; 3 – teste Qui-quadrado de Pearson; 4 – Razão de Verossimilhança

5.2.4 Dados sobre os exames laboratoriais coletados na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de diabetes

Em relação aos exames laboratoriais coletados, antes de qualquer intervenção terapêutica, houve diferença significativa entre os grupos quanto aos valores de GJ, de insulina e de hemoglobina glicosilada, conforme demonstrado na Tabela 10.

O índice HOMA-IR, calculado na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de DMG, também apresentou diferença significativa entre os grupos, com maior valor nas pacientes do grupo INSULINA ($p < 0,001$). Já a avaliação do perfil lipídico não apresentou diferença estatística entre os grupos (Tabela 10).

Tabela 10 – Resultados dos exames laboratoriais das gestantes, coletados na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de DMG, de acordo com a necessidade ou não de uso de insulina para controle glicêmico – HCFMUSP – 2015 a 2018

Variável	DIETA (n=212) Média ± dp Mediana (IIQ)	INSULINA (n= 53) Média ± dp Mediana (IIQ)	VALOR DE p
IG coleta (sem)	26,43 (17,71 – 29,14)	21,36 (17,36 – 28,28)	0,123 ¹
AdipoQ 1 (ng/mL)	9,938 (6,219 – 13,507)	8,554 (6,693 – 10,530)	0,097 ¹
GJ (mg/dL)	74 (66 – 81)	82 (75 – 90)	<0,001¹
Insulina (μUI/mL)	13,0 (9,0 – 20,0)	19,0 (14,0 – 31,0)	<0,001¹
HOMA-IR	2,28 (1,48 – 3,64)	3,77 (2,70 – 6,35)	<0,001¹
HbA1c (%)	5,1 ± 0,4	5,4 ± 0,4	<0,001²
CT (mg/dL)	210 ± 48	204 ± 42	0,434 ²
HDL (mg/dL)	66 ± 16	64 ± 17	0,435 ²
LDL (mg/dL)	114 ± 41	107 ± 34	0,284 ²
TG (mg/dL)	162 (127 – 218)	165 (138 – 213)	0,547 ¹

AdipoQ – adiponectina; CT – colesterol total; DMG – diabetes mellitus gestacional; dp – desvio-padrão; GJ – glicemia de jejum; HbA1c – hemoglobina glicosilada; HDL – *high density lipoprotein*; HOMA-IR – *Homeostatic Model Assessment for insulin resistance*; IG – idade gestacional; IIQ – intervalo interquartil; LDL – *low density lipoprotein*; N - número; % - porcentagem; sem – semanas; TG – triglicérides; 1 – teste de Mann-Whitney U; 2 – teste de t-Student

5.3 Análise estatística multivariada

Foram propostos cinco modelos preditores, como forma de avaliar o quanto o acréscimo de novas variáveis melhoraria a predição da necessidade de insulinoterapia e qual seria o custo de cada um desses modelos ao serem incorporados na rotina clínica assistencial.

Para elaboração do modelo foram consideradas variáveis que, no momento do diagnóstico do DMG, apresentassem⁸⁵:

- Relevância estatística na análise univariada (adotamos $p \leq 0,10$);
- Relevância clínica para o desfecho.

Seguindo estas considerações, as seguintes variáveis foram incluídas no modelo de predição:

- Idade
- Paridade
- Antecedente pessoal de DMG
- Antecedente pessoal de macrosomia
- Antecedente familiar de DM
- Presença de hipertensão arterial sistêmica
- IMC pré-gestacional
- Teste do diagnóstico de DMG
- GJ do início do pré-natal
- Índice HOMA-IR calculado no grupo multidisciplinar de DMG
- AdipoQ coletada no grupo multidisciplinar de DMG
- HbA1c coletada no grupo multidisciplinar de DMG

Embora preenchessem as premissas para inclusão no modelo, optou-se por não considerar as variáveis referentes ao TTOG75 do diagnóstico de DMG uma vez que não eram comuns a todas as pacientes incluídas no estudo. Além disso, também não incluímos os valores de GJ e de insulina, coletadas no grupo multidisciplinar de DMG, uma vez que a dosagem foi feita para que pudesse ser calculado o valor do índice HOMA-IR evitando, deste modo, a alta colinearidade estatística.

Dessa forma, foram elaborados cinco modelos de predição (Tabela 11), que incluíram as seguintes variáveis:

Tabela 11. Modelos propostos para predição do uso de insulina em pacientes com DMG – HCFMUSP – 2015 a 2018

MODELO INICIAL	MODELO INICIAL + HbA1c	MODELO INICIAL + adipoQ	MODELO INICIAL + HOMA-IR	MODELO COMPLETO
APDMG	APDMG	APDMG	APDMG	APDMG
AP macrosomia	AP macrosomia	AP macrosomia	AP macrosomia	AP macrosomia
AFDM	AFDM	AFDM	AFDM	AFDM
HAS	HAS	HAS	HAS	HAS
Paridade	Paridade	Paridade	Paridade	Paridade
IMC	IMC pregestacional	IMC pregestacional	IMC pregestacional	IMC pregestacional
Idade	Idade	Idade	Idade	Idade
Teste do diagnóstico	Teste do diagnóstico	Teste do diagnóstico	Teste do diagnóstico	Teste do diagnóstico
GJ inicial	GJ inicial	GJ inicial	GJ inicial	GJ inicial
	+	+	+	HbA1c
	HbA1c	adipoQ	HOMA-IR	AdipoQ
				HOMA-IR

adipoQ – adiponectina; AFDM – antecedente familiar de diabetes *mellitus*; AP – antecedente pessoal; APDMG – antecedente pessoal de diabetes *mellitus* gestacional; DMG – diabetes *mellitus* gestacional; GJ – glicemia de jejum; HAS – hipertensão arterial sistêmica; HbA1c – hemoglobina glicosilada; HOMA-IR – I *Homeostatic Model Assessment for insulin resistance*; IMC – índice de massa corpórea;

5.3.1 Regressões Logísticas e curvas ROC dos modelos

Conforme demonstrado na Tabela 12, as seguintes variáveis foram consideradas preditoras independentes do uso de insulina nos respectivos modelos preditores avaliados:

- Modelo Inicial: antecedente pessoal de DMG;
- Modelo Inicial + HbA1c: antecedente pessoal de DMG e valores de HbA1c;
- Modelo Inicial + adipoQ: antecedente pessoal de DMG e GJ do 1º trimestre;
- Modelo Inicial + HOMA-IR: antecedente pessoal de DMG e presença de HAS;
- Modelo Completo: antecedente pessoal de DMG, antecedente pessoal de macrosomia e valores de HbA1c.

Tabela 12. Modelos de regressão logística para predição do uso de insulina em pacientes com DMG – HCFMUSP – 2015 a 2018

		Coefficiente (beta)	Erro padrão	Valor de p	Razão de chances	IC de 95%
Modelo INICIAL	Intercepto	-4,687	1,554	0,003	0,009	
	APDMG [£]	1,158	0,423	0,006	3,183	1,390 – 7,286
	HAS	0,566	0,333	0,089	1,760	0,917 – 3,379
	GJ 1º trim	0,032	0,017	0,055	1,033	0,999 – 1,067
Modelo INICIAL + HbA1c	Intercepto	-12,824	2,425	<0,001	<0,001	
	APDMG [£]	1,113	0,439	0,011	3,043	1,288 – 7,187
	HbA1c*	2,142	0,452	<0,001	8,520	3,513 – 20,663
Modelo INICIAL + adipoQ	Intercepto	-4,196	1,574	0,008	0,015	
	APDMG [£]	1,191	0,422	0,005	3,291	1,440 – 7,522
	GJ 1º trim	0,036	0,017	0,033	1,036	1,003 – 1,071
	AdipoQ*	-0,064	0,034	0,058	0,938	0,879 – 1,002
Modelo INICIAL + HOMA-IR	Intercepto	-1,959	0,239	<0,001	0,141	
	APDMG [£]	1,473	0,430	0,001	4,362	1,876 – 10,141
	HAS	0,730	0,346	0,035	2,075	1,052 – 4,091
Modelo COMPLETO	Intercepto	-14,838	2,753	<0,001	<0,001	
	APDMG [£]	1,313	0,470	0,005	3,716	1,479 – 9,334
	AP macrossomia [£]	1,104	0,529	0,037	3,017	1,070 – 8,511
	HbA1c*	2,467	0,508	<0,001	11,791	4,356 – 31,912

adipoQ – adiponectina; AP – antecedente pessoal; APDMG – antecedente pessoal de diabetes *mellitus* gestacional; GJ – glicemia de jejum; HAS – hipertensão arterial sistêmica; HbA1c – hemoglobina glicosilada; IC – intervalo de confiança de 95%; trim – trimestre.

*-coletada na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de diabetes

£ - referência: ter o antecedente

O cálculo da probabilidade de uso de insulina foi realizado, para cada um dos modelos sequenciais, pela fórmula de regressão logística determinada, de acordo com as variáveis selecionadas, por:

$$p = \exp (\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots) / 1 + \exp (\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots)$$

p – probabilidade; α – intercepto; β – constante específica de cada variável;

x – valor determinado pela observação.

Na avaliação do desempenho dos modelos de regressão, as curvas ROC (Figuras 3 e 4) dos respectivos modelos mostraram as seguinte áreas sobre a curva (AUC):

Figura 3. Curvas ROC de desempenho dos modelos de regressão logística para predição do uso de insulina no grupo DMG

Figura 4. Comparação das curvas ROC de desempenho dos modelos de regressão logística para predição do uso de insulina no grupo DMG
adipoQ – adiponectina; HbA1c – hemoglobina glicosilada; HOMA-IR - *Homeostatic Model Assessment for insulin resistance*

Considerando que o APDMG foi a variável mais presente nos modelos preditores e que 28,34% (72/254) da amostra analisada foi composta por primigestas, que também não apresentam o antecedente de macrosomia, optou-se realizar uma subanálise, tanto univariada quanto multivariada com os cinco modelos preditores, estratificando as pacientes de acordo com a paridade (primigestas vs. multigestas).

5.4 Análise estatística univariada – estratificação por paridade

Para subanálise comparativa dos dados, as pacientes foram divididas em dois grupos, de acordo com a paridade: PRIMIGESTAS (72 – 28,34%) e MULTIGESTAS (182 – 71,66%).

Os resultados da análise univariada estão descritos na Tabela 13.

Entre as primigestas, houve diferença significativa entre os grupos quanto ao valor da GJ do TTOG75 e aos valores de adipoQ, GJ, insulina e índice HOMA-IR, avaliados na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de DMG. Já entre as multigestas, as variáveis que demonstraram diferença significativa entre os grupos foram semelhantes às encontradas na avaliação geral.

Tabela 13. Análise univariada de dados clínicos e laboratoriais de gestante com DMG, de acordo com a estratificação por paridade – HCFMUSP – 2015 a 2018

	PRIMIGESTAS (n =72)			MULTIGESTAS (n = 182)		
	DIETA (n = 62) N (%) Média ± dp Mediana (IIQ)	INSULINA (n = 10) N (%) Média ± dp Mediana (IIQ)	Valor de p	DIETA (n = 140) N (%) Média ± dp Mediana (IIQ)	INSULINA (n = 42) N (%) Média ± dp Mediana (IIQ)	Valor de p
Dados demográficos						
Idade (anos)	31 ± 6	35 ± 5	0,124 ²	33 ± 5	34 ± 6	0,706 ²
Etnia			1,000 ³			0,243 ⁵
Branca	48,0 (77,4)	8,0 (80,0)		100,0 (71,9)	34,0 (81,0)	
Não branca	14 (22,6)	2,0 (20,0)		39 (22,6)	8,0 (19,0)	
APDMG	(-)	(-)	(-)	17,0 (12,1)	13,0 (31,0)	0,004⁵
AFDM	28,0 (45,3)	5,0 (50,0)	1,000 ³	78,0 (55,7)	25,0 (59,5)	0,662 ⁵
AP macrossomia	(-)	(-)	(-)	17,0 (12,1)	9,0 (21,4)	0,131 ⁵
HAS	9,0 (14,5)	3,0 (30,0)	0,354 ³	48 (34,3)	20,0 (47,6)	0,117 ⁵
Acantose	10,0 (17,2)	2,0 (22,2)	0,658 ³	32,0 (25,8)	12,0 (29,3)	0,664 ⁵
Tabagismo	6,0 (9,8)	0 (0)	0,583 ³	9,0 (6,5)	3,0 (7,5)	0,732 ³
Dados antropométricos						
Peso (kg)						
Pré-gestacional	72,15 ± 16,03	76,91 ± 14,83	0,382 ²	77,17 ± 16,26	81,35 ± 16,61	0,148 ²
Final	82,44 ± 17,07	86,48 ± 17,96	0,493²	85,13 ± 16,01	90,90 ± 16,27	0,043²
Ganho total	10,47 ± 6,14	9,52 ± 6,33	0,653 ²	8,09 ± 5,98	9,55 ± 6,29	0,172 ²
IMC (kg/m ²)						
Pré-gestacional	27 ± 6	29 ± 6	0,208 ²	30 ± 6	31 ± 6	0,231 ²
3º trimestre	31 ± 5	33 ± 6	0,305 ²	33 ± 6	35 ± 6	0,040²
IMC – categoria						
Pré-gestacional						
Baixo peso	2,0 (3,3)	0 (0)	0,826 ⁴	0 (0)	0 (0)	0,487 ⁴
Adequado	22,0 (35,5)	3,0 (30,0)		31,0 (22,1)	6,0 (14,3)	
Sobrepeso	19,0 (30,6)	3,0 (30,0)		43,0 (30,7)	13,0 (31,0)	
Obesidade	19,0 (30,6)	4,0 (40,0)		66,0 (47,2)	23,0 (54,1)	
3º trimestre						
Baixo peso	0 (0)	0 (0)	0,234 ⁴	0 (0)	0 (0)	0,186 ⁴
Adequado	9,0 (14,5)	0 (0)		9 (6,4)	1,0 (2,4)	
Sobrepeso	17,0 (27,4)	3,0 (30,0)		30,0 (21,4)	5,0 (12,2)	
Obesidade	36,0 (58,1)	7,0 (70,0)		101,0 (72,2)	35,0 (85,4)	

continua

Tabela 13. Análise univariada de dados clínicos e laboratoriais de gestante com DMG, de acordo com a estratificação por paridade – HCFMUSP – 2015 a 2018 – conclusão

	PRIMIGESTAS (n =72)			MULTIGESTAS (n = 182)		
	DIETA (n = 62)	INSULINA (n = 10)	Valor de p	DIETA (n = 140)	INSULINA (n = 42)	Valor de p
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
	Média ± dp	Média ± dp		Média ± dp	Média ± dp	
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
Dados sobre diagnóstico de DMG						
Teste do diagnóstico						
GJ	34,0 (54,8)	6,0 (60,0)	1,000 ³	81,0 (57,9)	30,0 (71,4)	0,114 ⁵
TTOG75	28 (45,2)	4,0 (40,0)		59,0 (42,1)	12,0 (28,6)	
ΔtDx-grupo (semanas)	3,86 (2,14 – 8,14)	5,29 (2,00 – 9,57)	0,757 ¹	3,58 (2,22 – 8,29)	4,15 (2,43 – 7,29)	0,764 ¹
IG diagnóstico (semanas)	14,57 (8,86 – 26,29)	13,14 (10,57 – 25,71)	0,968 ¹	19,57 (9,36 – 25,71)	14,57 (10,86 – 24,43)	0,438 ¹
GJ 1º trimestre (mg/dL)	89 ± 10	93 ± 11	0,370 ²	92 (85 – 96)	96 (87 – 101)	0,023¹
Valores do TTOG75 (mg/dL)						
GJ	85 ± 9	97 ± 11	0,016²	90 ± 12	94 ± 13	0,317 ²
1ª hora	157 ± 30	177 ± 30	0,187 ²	162 ± 28	182 ± 18	0,017²
2ª hora	155 ± 31	181 ± 22	0,090 ²	149 ± 26	148 ± 40	0,956 ²
Nº valores alterados do TTOG75						
1	21,0 (75,0)	2,0 (40,0)	0,319 ⁴	46,0 (78,0)	5,0 (41,7)	0,039⁴
2	5,0 (17,9)	2,0 (40,0)		7,0 (11,9)	5,0 (41,7)	
3	2,0 (7,1)	1,0 (20,0)		6,0 (10,2)	2,0 (16,6)	
Dados sobre exames laboratoriais*						
IG coleta (semanas)	25,36 (16,86 – 30,41)	24,14 (18,00 – 28,28)	0,776 ¹	26,71 (19,29 – 28,93)	21,14 (15,57 – 28,28)	0,113 ¹
Adiponectina (ng/mL)	11,948 ± 6,206	7,719 ± 3,062	0,002²	9,372 (6,107 – 12,925)	8,554 (6,728 – 10,916)	0,518 ¹
Glicemia de jejum (mg/dL)	71 ± 10	84 ± 14	0,001²	74 ± 13	83 ± 13	<0,001²
Insulina (μUI/mL)	11,0 (8,0 – 18,0)	17,0 (13,0 – 26,0)	0,026¹	14,0 (9,2 – 20,0)	19,5 (14,0 – 31,0)	0,002¹
HOMA-IR	1,91 (1,31 – 3,05)	3,25 (2,57 – 5,37)	0,007¹	2,57 (1,54 – 4,00)	3,80 (2,71 – 6,35)	<0,001¹
HbA1c (%)	5,2 ± 0,4	5,3 ± 0,5	0,372 ²	5,1 ± 0,4	5,5 ± 0,4	<0,001²
Colesterol total (mg/dL)	204 ± 46	206 ± 53	0,903 ²	213 ± 49	204 ± 39	0,292 ²
HDL (mg/dL)	65 ± 15	66 ± 17	0,864 ²	66 ± 16	63 ± 17	0,333 ²
LDL (mg/dL)	112 ± 36	108 ± 43	0,761 ²	114 ± 43	106 ± 32	0,293 ²
TG (mg/dL)	161 ± 63	185 ± 81	0,289 ²	182 ± 72	187 ± 81	0,699 ²

ΔtDx-grupo – intervalo de tempo entre o diagnóstico e a primeira consulta no grupo multidisciplinar do diabetes; % – porcentagem; AP – antecedente pessoal; APDMG – antecedente pessoal de diabetes *mellitus* gestacional; AFDM – antecedente familiar de diabetes *mellitus*; dp – desvio-padrão; GJ – glicemia de jejum; HAS – hipertensão arterial sistêmica; HbA1c – hemoglobina glicosilada; HDL – *high density lipoprotein*; HOMA-IR – *Homeostatic Model Assessment for insulin resistance*; IIQ – intervalo interquartil; IMC – índice de massa corpórea; IG – idade gestacional; kg – quilograma; LDL – *low density lipoprotein*; N – número; TG – triglicérides; TTOG75 – teste de tolerância oral com sobrecarga de 75g de glicose; 1 – teste de Mann-Whitney U; 2 – teste de t-Student; 3 – teste exato de Fisher; 4 – Razão de Verossimilhança; 5 – teste de qui-quadrado de Pearson; (-) – fenômeno não existe. *colhidos na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de diabetes

5.5 Análise estatística multivariada – estratificação por paridade

5.5.1 Regressões Logísticas e curva ROC - primigestas

Conforme demonstrado na Tabela 14, somente os Modelos Inicial + HOMA-IR e Completo resultaram em variáveis que foram consideradas preditoras independentes do uso de insulina:

- Modelo Inicial: sem variável preditora;
- Modelo Inicial + HbA1c: sem variável preditora;
- Modelo Inicial + adipoQ: sem variável preditora;
- Modelo Inicial + HOMA-IR: índice HOMA-IR;
- Modelo Completo: índice HOMA-IR.

Tabela 14. Modelos de regressão logística para predição do uso de insulina em pacientes primigestas com DMG – HCFMUSP – 2015 a 2018

		Coefficiente (beta)	Erro padrão	Valor de p	Razão de chances	IC de 95%
Modelo INICIAL	Intercepto	-1,825	0,341	<0,001	0,161	
Modelo INICIAL + HbA1c	Intercepto	-1,825	0,341	<0,001	0,161	
Modelo INICIAL + adipoQ	Intercepto	-3,414	2,178	0,117	0,033	
	Idade	0,098	0,062	0,113	1,103	0,977 – 1,244
	AdipoQ*	-0,171	0,087	0,050	0,843	0,711 – 1,000
Modelo INICIAL + HOMA-IR	Intercepto	-2,924	0,633	<0,001	0,054	
	HOMA-IR**	0,311	0,145	0,032	1,365	1,027 – 1,813
Modelo COMPLETO	Intercepto	-2,924	0,633	<0,001	0,054	
	HOMA-IR**	0,311	0,145	0,032	1,365	1,027 – 1,813

adipoQ – adiponectina; DMG – diabetes *mellitus* gestacional; HOMA-IR – *Homeostatic Model Assessment for insulin resistance*; IC – intervalo de confiança

*-coletada na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de diabetes

**-calculado na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de diabetes

O cálculo da probabilidade de uso de insulina foi realizado, para cada um dos modelos sequenciais, pela fórmula de regressão logística determinada, de acordo com as variáveis selecionadas, por:

$$p = \exp (\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots) / 1 + \exp (\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots)$$

p – probabilidade; α – intercepto; β – constante específica de cada variável; x – valor determinado pela observação.

Na avaliação do desempenho dos modelos de regressão, a curva ROC (Figura 5) do modelo Inicial + HOMA-IR mostrou a seguinte área sobre a curva (AUC):

Figura 5. Curva ROC de desempenho do modelo Inicial + HOMA-IR de regressão logística para predição do uso de insulina no grupo primigestas

5.5.2 Regressões Logísticas e curvas ROC - multigestas

Conforme demonstrado na Tabela 15, as seguintes variáveis foram consideradas preditoras independentes do uso de insulina nos respectivos modelos preditores avaliados:

- Modelo Inicial: antecedente pessoal de DMG;
- Modelo Inicial + HbA1c: valores de hemoglobina glicosilada dosada na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de DMG;
- Modelo Inicial + adipoQ: antecedente pessoal de DMG;
- Modelo Inicial + HOMA-IR: antecedente pessoal de DMG;
- Modelo Completo: antecedente pessoal de DMG e valores de HbA1c.

Tabela 15 – Modelos de regressão logística para predição do uso de insulina em pacientes multigestas com DMG – HCFMUSP – 2015 a 2018

		Coefficiente (beta)	Erro padrão	Valor de p	Razão de chances	IC de 95%
Modelo INICIAL	Intercepto	-4,597	1,789	0,010	0,010	
	APDMG [£]	1,134	0,431	0,008	3,109	1,336 – 7,233
	GJ 1º trim	0,034	0,019	0,074	1,035	0,997 – 1,074
Modelo INICIAL + HbA1c	Intercepto	-17,072	3,161	<0,001	<0,001	
	APDMG [£]	0,919	0,487	0,059	2,507	0,966 – 6,511
	Teste do diagnóstico (GJ)	0,708	0,426	0,097	2,030	0,880 – 4,682
	HbA1c*	2,895	0,585	<0,001	18,082	5,743 – 56,930
Modelo INICIAL + adipoQ	Intercepto	-1,866	0,346	<0,001	0,155	
	APDMG [£]	1,206	0,428	0,005	3,341	1,444 – 7,730
	Teste do diagnóstico (GJ)	0,639	0,392	0,103	1,895	0,879 – 4,085
Modelo INICIAL + HOMA-IR	Intercepto	-1,609	0,224	<0,001	0,200	
	APDMG [£]	1,466	0,440	0,001	4,333	1,829 – 10,265
Modelo COMPLETO	Intercepto	-18,539	3,514	<0,001	<0,001	
	APDMG [£]	1,186	0,507	0,019	3,273	1,213 – 8,832
	AP macrossomia [£]	1,062	0,560	0,058	2,893	0,966 – 8,669
	HbA1c*	3,191	0,651	<0,001	24,316	6,794 – 87,032

AP- antecedente pessoal; APDM – antecedente pessoal de diabetes *mellitus* gestacional; GJ – glicemia de jejum; HbA1c – hemoglobina glicosilada;

IC – intervalo de confiança; trim – trimestre

*-coletada na primeira consulta com o grupo multidisciplinar de diabetes

£ - referência: ter o antecedente

O cálculo da probabilidade de uso de insulina foi realizado, para cada um dos modelos sequenciais, pela fórmula de regressão logística determinada, de acordo com as variáveis selecionadas, por:

$$p = \exp (\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots) / 1 + \exp (\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots)$$

p – probabilidade; α – intercepto; β – constante específica de cada variável; x – valor determinado pela observação.

Na avaliação do desempenho dos modelos de regressão, as curvas ROC (Figuras 6 e 7) dos respectivos modelos mostraram as seguinte áreas sobre a curva (AUC):

Figura 6. Curvas ROC de desempenho dos modelos de regressão logística para predição do uso de insulina no grupo multigestas

Figura 7. Comparação das curvas ROC de desempenho dos modelos de regressão logística para predição do uso de insulina no grupo multigestas adipoQ – adiponectina; HbA1c – hemoglobina glicosilada; HOMA-IR - *Homeostatic Model Assessment for insulin resistance*

5.6 Comparação do desempenho dos modelos e análise de custos

O custo de cada um dos modelos preditores do uso de insulina está exemplificado na Tabela 16.

Tabela 16. Custo adicional ao diagnóstico de cada um dos modelos propostos para a predição do uso de insulina em pacientes com DMG – HCFMUSP – 2015 a 2018

	MODELO INICIAL (AUC=0,639)	MODELO INICIAL + HbA1c (AUC=0,740)	MODELO INICIAL + adipoQ (AUC=0,670)	MODELO INICIAL + HOMA-IR (AUC=0,623)	MODELO COMPLETO (AUC=0,748)
Diagnóstico por GJ (R\$ 1,85)	0,0	7,86	53,57	(GJ – 1,85 + insulina 10,17)	HbA1c (7,86) + adipoQ (53,57)
OU				12,02	+ HOMA-IR (12,02)
Diagnóstico por TTOG75 (R\$ 5,48 = GJ R\$ 1,85 + TTOG75 R\$ 3,63)					73,45

adipoQ – adiponectina; GJ – glicemia de jejum; HbA1c – hemoglobina glicosilada; HOMA-IR – *Homeostatic Model Assessment for insulin resistance*; TTOG75 – teste de tolerância oral com sobrecarga de 75g de glicose

Na avaliação geral, incluindo as 254 pacientes, o modelo representado pelo acréscimo da HbA1c ao modelo INICIAL, apresentou o melhor desempenho, acrescentando custo comparativamente baixo, de R\$7,86, se aplicado na prática clínica. O Modelo COMPLETO (que incorpora a HbA1c, o índice HOMA-IR e a adipoQ ao modelo INICIAL), apresenta desempenho semelhante, porém com custo comparativamente maior (acréscimo de R\$73,45).

Na subanálise pela estratificação por paridade, para as primigestas, o modelo representado pelo acréscimo do índice HOMA-IR ao modelo INICIAL, apresentou o melhor desempenho, acrescentando custo de R\$12,02 se aplicado na prática clínica. O Modelo COMPLETO (que incorpora a HbA1c, o índice HOMA-IR e a adipoQ ao modelo INICIAL), apresenta desempenho equivalente, porém com custo maior (acréscimo de R\$73,45). No que diz respeito às múltiparas, os achados são condizentes aos da avaliação geral.

6. DISCUSSÃO

Por ser uma das complicações clínicas mais frequentes durante a gestação, e dado o aumento de sua prevalência após as modificações dos critérios diagnósticos propostas pela IADPSG, o DMG vem sendo estudado sob a óptica da implementação da melhor estratégia diagnóstica e terapêutica possível, levando em consideração a viabilidade de recursos financeiros e a disponibilidade técnica de cada região.

O Brasil é considerado pela *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) um dos oito países prioridade quanto à hiperglicemia na gestação, uma vez que faz parte do grupo dos países que são responsáveis por 55% dos partos mundiais e, também, por 55% dos casos de hiperglicemia na gestação. Dessa forma, especial atenção deve ser voltada para a identificação e tratamento precoces dessas mulheres, a fim de evitar desfechos adversos.

Sabe-se que grande parte dessas mulheres obtém controle glicêmico satisfatório apenas com a reeducação alimentar, demandando menos recursos financeiros para o tratamento, embora exista o custo relacionado aos insumos necessários à monitorização glicêmica. Isso nos leva a refletir o quanto essas gestantes poderiam manter o seguimento pré-natal no nível primário ou secundário de assistência à saúde.

Por outro lado, temos aquelas gestante que necessitarão de insulinoterapia para atingir controle glicêmico satisfatório e de seguimento pré-natal mais rigoroso, demandando cuidado a nível terciário de assistência e, com isso,

agregando custo adicional ao tratamento. Além disso, quanto mais precoce esse tratamento for iniciado, maiores as chances de sucesso obstétrico.

Dessa forma, seria possível elaborar estratégias para identificar quem é a gestante que vai precisar utilizar insulina? Quais características sociais ou demográficas, quais dados de exames laboratoriais deveríamos nos atentar para que possamos selecionar a gestante que se beneficiaria de cuidado diferenciado?

Alguns estudos nos mostraram que os seguintes fatores podem ser utilizados para a predição do uso de insulina durante a gestação¹⁶⁻²⁴: IMC pré-gestacional (principalmente se acima de 30kg/m²), antecedente familiar de diabetes *mellitus*, antecedente pessoal de DMG, idade acima de 30 anos, diagnóstico precoce (antes de 24 semanas) do DMG e HbA1c.

O presente estudo prestou-se a avaliar o impacto desses fatores, já conhecidos, na população atendida em nosso serviço terciário de ensino acrescentando de forma inédita a avaliação da dosagem da adipoQ, fator sabidamente associado à sensibilidade e resistência insulínica³⁷⁻³⁹, na predição do uso de insulina, a fim de demonstrar o quanto a dosagem desse novo fator poderia contribuir para melhorar modelos de predição da insulinoterapia.

6.1 Casuística e método e composição da amostra.

O presente estudo é aninhado a uma coorte prospectiva em andamento, com previsão de término de recrutamento em Junho de 2020, cujo foco principal é o seguimento pós-parto das pacientes, sobretudo no que diz respeito à predição do desenvolvimento de DM2 em longo prazo. Portanto, os critérios de inclusão e de exclusão originais foram propostos pensando no seguimento pós-parto.

Por ser um caso-controle derivado de um estudo maior, os critérios de inclusão e de exclusão precisaram ser adequados para que pudessem contemplar objetivos desta subanálise, o que levou a perda da amostra (146/400; 36,5%) superior ao estimado. As pacientes não foram excluídas da coorte prospectiva, apenas deste estudo em questão.

Apesar destas considerações, o número final de gestantes avaliadas, provenientes de um único centro, foi superior a de alguns estudos sobre adipoQ e gestação. O Setor de Endocrinopatias e Gestação da Clínica Obstétrica do HCFMUSP é composto por uma equipe coesa e alinhada a um protocolo de conduta bem estabelecido, garantindo a uniformidade da assistência e a confirmação do diagnóstico correto de DMG, bem como assegurou a coleta correta da adipoQ em todas as pacientes incluídas.

Além disso, a composição multiprofissional do setor assegura o cuidado global da gestante, com seguimento pré-natal até o parto, e melhora a adesão da gestante ao tratamento proposto, uma vez que os recursos necessários ao

auto monitoramento glicêmico (glicosímetro, fitas e lancetas) e ao tratamento (orientação alimentar, seringas e insulina) são fornecidos pelo serviço.

Os corticosteroides apresentam efeito hiperglicemiante que pode durar até sete dias após o uso da primeira dose e, conseqüentemente, influenciam negativamente o controle glicêmico. Com isso, de acordo com o protocolo assistencial do serviço, para as gestantes que necessitam de corticoterapia para maturação pulmonar fetal, mesmo com controle glicêmico adequado, é instituída terapêutica insulínica, motivo pelo qual essas gestantes não foram incluídas na análise.

Os pontos de corte escolhidos para o intervalo de tempo entre a consulta no grupo multidisciplinar de DMG e o parto (<4 semanas) e o intervalo de tempo entre a última consulta o parto (> 3 semanas) foram estabelecidos a fim de se assegurar que as pacientes do grupo DIETA realmente não precisaram de insulino-terapia e que as pacientes do grupo INSULINA realmente tiveram tempo para tentar terapia não-medicamentosa, evitando-se, deste modo, vieses de alocação.

Paralelamente, gestantes com medida inicial de HbA1c igual ou maior a 6,5% também foram excluídas, uma vez que tal informação pode refletir disglucemia prévia à gestação, fator de confusão para maior chance de insulino-terapia.

Embora tenha ocorrido perda considerável de casos, tal decisão foi vital para que nosso trabalho refletisse o máximo possível a realidade, o que é correto dentro do campo da pesquisa clínica, a fidedignidade dos dados e que pudesse ser replicado por outros pesquisadores.

6.2 Análise estatística univariada

Em relação à frequência de uso de insulina no presente estudo, 20,5% das gestantes necessitaram de complementação com terapêutica insulínica para atingir os alvos glicêmicos desejados. Observa-se menor incidência de insulinoterapia que a descrição prévia de estudos do setor de Endocrinopatias na gestação do HCFMUSP: Sapienza et al.¹⁶ encontraram a frequência de insulinoterapia de 39,8% ao avaliar gestantes diagnosticadas por TTOG100g alterado, ao passo que Souza et al.¹⁷ descreveram insulinoterapia em 33,1% das gestantes diagnosticadas por GJ inicial alterada.

Embora ainda não haja consenso mundial sobre critérios para início de insulinoterapia, os três estudos do Setor de Endocrinopatias e Gestação seguiram o mesmo protocolo assistencial para introdução de insulina nas gestantes com DMG, com redução gradativa da frequência da terapia medicamentosa ao longo dos anos. Tal evento pode ser um reflexo do compromisso continuado da equipe e da implementação e consolidação da assistência multiprofissional a esse grupo de pacientes, com melhor adesão das mesmas ao tratamento proposto (reeducação alimentar e auto monitoramento glicêmico). Também pode refletir padrão de mudança comportamental populacional, com as crescentes alertas pela mídia sobre importância de estilo de vida e hábitos saudáveis.

As pacientes do grupo insulina apresentaram frequência significativamente maior de DMG em gestações prévias, sendo que tal antecedente aumentou em 3,62 vezes o risco de necessitar de terapia medicamentosa. As subseqüentes

modificações fisiológicas grávidas necessárias para promover aporte adequado de nutrientes ao feto poderiam sobrecarregar a produção pancreática de insulina e, deste modo, evidenciar uma disfunção metabólica subjacente, que se manifestaria pela necessidade de insulina durante a gestação e pelo desenvolvimento de DM2 e/ou síndrome metabólica em longo prazo. Muitos trabalhos já identificaram a associação entre APDMG e necessidade de uso de insulina^{16,18,20,21}, conforme demonstrado no presente estudo.

A presença de HAS também mostrou associação com a necessidade de insulino terapia, achado semelhante ao encontrado por Sapienza et al.¹⁶, em estudo realizado em nosso serviço em 2010, o que demonstra estabilidade no perfil epidemiológico das gestantes com diabetes, mesmo utilizando critérios diagnósticos diferentes. Tal fato facilita e corrobora a elaboração de estratégias de modelos preditores de insulina. Em nosso estudo, 44,2% das pacientes do grupo insulina são hipertensas, enquanto que no estudo de Sapienza et al., a frequência foi de 29,1%.

No presente estudo, em ambos os grupos, as pacientes apresentaram média do IMC acima do recomendado ($\text{IMC} \geq 25\text{kg/m}^2$) tanto no período pré-gestacional quanto ao final da gestação, com maior frequência de obesidade. Tais características aliadas à alta frequência de hipertensão compõem o perfil da síndrome metabólica, refletindo um pior padrão metabólico dessas pacientes.

Obesidade também se associa à resistência insulínica, um dos denominadores da fisiopatologia do DMG. E quanto maior a resistência insulínica, maior a chance da paciente requerer terapia medicamentosa com insulina, conforme demonstrado em nossos achados, com as pacientes do grupo

INSULINA com valores de índice HOMA-IR significativamente maiores quando comparadas às do grupo DIETA.

A literatura ainda é escassa de estudos sobre associação e predição de uso de insulina pelo índice HOMA-IR, embora haja avaliações a respeito da associação do HOMA-IR com o desenvolvimento de DMG. Alptekin et al.⁹¹ demonstraram que o índice HOMA-IR, avaliado no primeiro trimestre, pode ser preditor do desenvolvimento de DMG, com razão de chance de 1,254. Se pensarmos que gestantes com valores altos de índice HOMA-IR já no início da gestação tem maiores chances de desenvolver DMG, há também grande chance de necessitarem de insulino terapia, considerando o aumento da resistência insulínica proporcionada pelas modificações fisiológica gravídicas, mais intensas nos segundo e terceiro trimestres.

Além disso, alterações glicêmicas desde o início da gestação e, portanto, diagnóstico de DMG por GJ do início do pré-natal alterada, mostram associação com a maior necessidade de uso de insulina durante a gravidez. Esta relação está bem estabelecida na literatura¹⁷⁻¹⁹ e também foi contemplada no presente estudo, com as pacientes do grupo INSULINA apresentando valores de GJ no 1º trimestre significativamente maiores.

Dessa forma, esperaríamos que a idade gestacional do diagnóstico apresentasse diferença estatística entre os grupos, dado este que não foi confirmado, embora tenha havido uma tendência para o diagnóstico mais precoce entre as pacientes do grupo INSULINA. A não significância na idade gestacional do diagnóstico também foi encontrada por Sapienza et al.¹⁶ e Souza et al.¹⁷, estudos também desenvolvidos em nosso serviço, em contraste com alguns trabalhos que encontraram associação entre diagnóstico precoce,

sobretudo antes de 24 semanas de gestação, e maior chance de insulinoterapia^{18-21,24}.

A dosagem de hemoglobina glicosilada é um dos métodos de avaliação do *status* glicêmico, sendo muito utilizada fora do período gestacional para inferir a qualidade do controle glicêmico do paciente. Seus valores representam a média glicêmica dos últimos três meses que antecedem à realização do exame e nos fornecem uma avaliação pontual da glicemia, não refletindo as flutuações/incursões glicêmicas que ocorrem ao longo do dia⁹². Dessa forma, indivíduos com o mesmo valor de HbA1c não necessariamente apresentam o mesmo comportamento/padrão glicêmico. Durante a gestação, seus valores devem ser interpretados com cautela, uma vez que as modificações fisiológicas gravídicas (hemodiluição e aumento do *turnover* de hemácias) podem falsear os resultados para menos e seus valores passam a refletir a média glicêmica dos últimos dois meses^{13,26,27,93}.

Com isso, espera-se que os valores dosados na gestação sejam relativamente baixos, de modo que valores mais elevados devam alertar para pior *status* metabólico, predispondo a gestante a maiores complicações obstétricas e a maior necessidade de complementação de terapia medicamentosa para manutenção dos níveis glicêmicos dentro do alvo preconizado para o período.

Encontramos valores de hemoglobina glicosilada, dosada após o diagnóstico de DMG, significativamente maiores nas gestantes que utilizaram insulina, resultado semelhante ao encontrado por Sapienza et al.¹⁶. Nesta casuística de 2010, o valor médio da HbA1c foi de 5,88%, enquanto na nossa amostra foi de 5,4%.

O DMG e o DM2 apresentam como denominador comum em sua fisiopatologia a resistência insulínica. Sendo assim, se os níveis de adipoQ estão reduzidos nessa condição clínica, e quanto maior a resistência insulínica, maior a necessidade por terapia medicamentosa para controle dos níveis glicêmicos, é de se imaginar que a hipoadiponectinemia poderia estar associada à maior chance por insulinoterapia.

No presente estudo, apesar dos níveis de adipoQ terem sido menores entre as pacientes que necessitaram de insulinoterapia, tal diferença não apresentou significância estatística, embora essas mesmas pacientes tenham apresentado resistência insulínica maior, demonstrada por valores de índice HOMA-IR significativamente maiores.

No que diz respeito à associação adipoQ e resistência insulínica, Renatkaran et al.⁸⁰ encontraram correlação significativa entre níveis de adiponectinemia e sensibilidade (correlação positiva) e resistência insulínica (correlação negativa). Já Lacroix et al.⁷⁴ encontraram associação entre os níveis de adipoQ e índice HOMA-IR (resistência insulínica) e entre adipoQ e IS_{TTGO} (sensibilidade insulínica). Apensar desses achados, ainda faltam estudos que avaliem a relação entre adipoQ e risco para uso de insulina no tratamento do DMG.

O presente estudo não demonstrou associação entre dosagem de adipoQ e a necessidade de insulinoterapia. Uma das possíveis explicações para isso pode ser o número de casos avaliados, embora nossa amostra, proveniente de um único centro, seja maior que de alguns dos principais estudos sobre adipoQ e gestação.

Podemos refletir sobre outras questões que possam influenciar tais achados, uma vez que a dosagem de adipoQ não foi controlada para possíveis vieses de confusão, como etnia, IMC e resistência insulínica.

A amostra foi composta por pacientes com DMG sem distinção quanto ao método diagnóstico, de modo que as idades gestacionais de coleta da adipoQ não foram uniformes e apresentaram variações intra e intergrupos e, com isso, pacientes com diferentes graus de resistência insulínica foram alocadas em um mesmo grupo, o que pode não evidenciar os distintos comportamentos glicêmicos.

Outro ponto a ser discutido é sobre a questão étnica^{94,95}. Lee et al.⁹⁴ demonstraram valores significativamente menores de adipoQ e de sensibilidade à insulina entre jovens afro-americanos quando comparados aos caucasianos, embora apresentassem IMC, idade e adiposidade semelhantes. Tais diferenças permaneceram significativas mesmo após ajustes para estágio de Tanner, sexo, adiposidade central e periférica e leptina. A diferença na sensibilidade à insulina entre os dois grupos raciais não permaneceu significativa apenas quando feito ajuste pela concentração de adipoQ. Os autores propõem que níveis de adipoQ sejam forte marcador de sensibilidade à insulina e que níveis baixos entre os afro-americanos podem predispor-los a maior risco de resistência insulínica apesar da menor adiposidade visceral.

Considerando que a população brasileira é miscigenada e que a divisão acadêmica em etnias branca e não-branca pode não refletir com precisão tais particularidades, questões genéticas e metabólicas inerentes a cada um dos grupos raciais podem contribuir como potenciais vieses na associação da adipoQ com a necessidade de uso de insulina entre as pacientes com DMG.

Sabe-se que a adipoQ, embora produzida pelo adipócito, encontra-se paradoxalmente reduzida em indivíduos com obesidade, e que o tecido adiposo visceral é importante fator de risco para resistência insulínica^{36,37,96,97}. Considerando que uma das propriedades da adipoQ é reduzir a gliconeogênese hepática e aumentar a captação periférica de insulina e a sensibilidade insulínica, a obesidade pode interferir negativamente no equilíbrio metabólico e glicídico da paciente ao incrementar a resistência insulínica.

No presente estudo, não avaliamos obesidade visceral e a classificação do *status* nutricional foi dada pelo IMC que, embora seja ferramenta muito utilizada em estudos epidemiológicos por ser método simples e facilmente aplicável a grandes populações, não nos informa a respeito da distribuição de gordura pelo corpo. Ou seja, indivíduos com o mesmo valor de IMC podem não ter a mesma distribuição de tecido adiposo, mostrando que existem diferentes fenótipos para a obesidade⁹⁷⁻⁹⁹.

Em nossa análise, embora sem significância estatística, as pacientes do grupo INSULINA apresentaram valores maiores de IMC e, como esperado, valores menores de adipoQ e maiores HOMA-IR, refletindo os dados já consolidados na literatura sobre a tríade obesidade-adipoQ-resistência insulínica³⁴⁻³⁹.

6.3 Análise estatística multivariada e análise de desempenho-custo

A procura por um modelo estatístico capaz de prever a chance de insulinoterapia em gestantes diabéticas parece ser bem atrativa. Sobre tudo se analisarmos tal estratégia em face aos gastos em saúde e a disponibilidade de recursos técnicos e humanos, a fim de redirecionar maior atenção àquelas que necessitam de assistência em serviços terciários de saúde.

No presente estudo, propusemos diferentes modelos de predição, a fim de avaliar o quanto o acréscimo de novas variáveis melhoraria a acurácia do modelo que fosse baseado apenas nos dados clínicos e laboratoriais presentes ao diagnóstico de DMG, bem como analisar o custo de cada um dos modelos propostos. Foram analisadas variáveis que apresentassem relevância clínica e/ou estatística para o desfecho em questão.

Em um primeiro momento, trabalhamos com as variáveis que nos estariam disponíveis na primeira consulta pré-natal após o diagnóstico DMG: aqui, o antecedente pessoal de DMG foi a única variável preditora independente e o Modelo INICIAL apresentou desempenho razoável, com AUC de 0,639, o que nos leva a pensar que, talvez, avaliar somente fatores clínicos não seja suficiente para identificar a paciente que precisa de insulina.

Dessa forma, optamos inicialmente por acrescentar somente a HbA1c ao modelo INICIAL: neste momento, o antecedente pessoal de DMG ainda permanece como variável preditora independente, juntamente com a HbA1c, a qual demonstrou significância estatística maior, aumentando em 8,52 vezes a chance de a paciente necessitar de insulinoterapia para cada acréscimo de 1%

no valor da HbA1c. A adição da HbA1c ao modelo melhorou o desempenho, com AUC de 0,74 e oneraria o serviço de saúde em apenas R\$7,86, custo que pode ser factível à assistência clínica. O trabalho de Sapienza et al.¹⁶ também identificou a HbA1c como variável preditora de insulino terapia em todos os modelos propostos que a incluíram. Os autores encontraram que, para um valor de corte de 0,3, o acréscimo da HbA1c ao modelo preditor possibilitou a predição correta em, pelo menos, 81% dos casos. Barnes et al.¹⁸ encontraram valor de HbA1c $\geq 5,5\%$ como preditor de insulina, enquanto no trabalho de González-Quintero et al.²¹, HbA1c $\geq 6\%$ foi preditora. Outros autores também identificaram HbA1c como variável preditora da necessidade de insulino terapia^{19,20,23,24,99,100}.

A segunda proposta é acrescentar somente a dosagem de adipoQ ao modelo INICIAL: neste caso, tal variável não se mostrou preditora e o modelo proposto final nos trouxe apenas o antecedente pessoal de DMG e o valor da GJ inicial como variáveis preditoras independentes. O acréscimo da adipoQ ao modelo não melhorou o desempenho, com AUC de 0,670 e oneraria o serviço de saúde em R\$53,57, custo que não se justifica considerando sua performance. Não encontramos, na literatura, nenhum trabalho que contemplasse esta avaliação.

A terceira proposta é acrescentar somente o valor do índice HOMA-IR, calculado após o diagnóstico de DMG, ao modelo INICIAL: neste caso, tal variável não se mostrou preditora e o modelo final proposto nos trouxe o antecedente pessoal de DMG e a presença de hipertensão arterial sistêmica como variáveis preditoras independentes. O acréscimo do índice HOMA-IR ao modelo não melhorou o desempenho, com AUC de 0,623 e oneraria o serviço de saúde em R\$12,02, custo que não é tão alto, porém sem aplicabilidade

considerando sua performance. Também não encontramos, na literatura, nenhum trabalho que contemplasse esta avaliação.

A quarta proposta é acrescentar as três variáveis citadas ao modelo INICIAL: neste caso, o modelo final resultou em antecedente pessoal de DMG, antecedente pessoal de macrossomia e valor de HbA1c como variáveis preditoras independentes, com a HbA1c demonstrando significância estatística maior, aumentando em 11,79 vezes a chance da paciente necessitar de insulinoterapia. O acréscimo das três variáveis ao modelo melhora o desempenho, com AUC de 0,748 e oneraria o serviço de saúde em R\$73,45. Como a melhora de desempenho do modelo foi muito discreta, julgamos que o custo desta proposta não se justificaria na prática clínica.

Desta forma, podemos identificar a HbA1c como a variável a ser acrescentada ao modelo preditor INICIAL que traria o diferencial para a identificação precoce das pacientes com necessidade de tratamento farmacológico para controle dos níveis glicêmicos durante a gestação, podendo ser facilmente incorporada à prática clínica. Além disso, outra questão chamou nossa atenção: o antecedente pessoal de DMG esteve presente como variável preditora em todos os modelos propostos, porém, quase um terço de nossa amostra é composta por pacientes primigestas. Logo, como considerar tal variável para um grupo de pacientes que não a possui? O mesmo questionamento deve ser feito para a variável antecedente pessoal de macrossomia.

Com isso, optamos por realizar uma subanálise desses modelos entre as primigestas e encontramos que o acréscimo do índice HOMA-IR ao modelo preditor INICIAL traria o diferencial para a identificação precoce das primigestas

com necessidade de tratamento farmacológico para controle dos níveis glicêmicos durante a gestação, podendo ser facilmente incorporada à prática clínica. Entre as multigestas, os resultados foram semelhantes aos encontrados na avaliação geral.

6.4 Considerações finais e perspectivas futuras

Trabalhar com um modelo preditor de necessidade de uso de insulina em gestantes com DMG ainda nos traz grandes desafios sobre quais variáveis utilizar e em quais populações aplicar o modelo matemático. Isso porque cada população tem suas particularidades e as modificações fisiológicas gravídicas podem influenciar o controle glicêmico. Entretanto, tal proposta tem grande utilidade ao proporcionar a estratificação de risco e redirecionar custos, facilitando o acesso da paciente ao serviço de saúde terciário.

O presente estudo teve por objetivo avaliar o desempenho da adipoQ, dosada após o diagnóstico de DMG, na predição do uso de insulina para controle dos níveis glicêmicos. Apesar do ineditismo do trabalho, a adipoQ não se mostrou preditora, porém alguns vieses pontuados na discussão podem ter influenciado tal resultado. Apesar disso, esta questão ainda precisa ser mais elucidada na literatura e esperamos que o presente estudo possa despertar o interesse sobre o assunto.

Apesar de não termos descrito na literatura, percebemos em nossa prática clínica que as características gerais e a frequência de insulino terapia é diferente

entre as pacientes de acordo com o teste que diagnosticou o diabetes, se pela GJ inicial ou no TTGO75. Talvez, avaliar a adipoQ de forma separada em ambos os grupos possa refletir resultados diferentes.

Outra questão que podemos elencar é: se a adipoQ está relacionada à resistência insulínica, será que sua dosagem ainda na gestação poderia auxiliar na identificação de qual paciente desenvolverá intolerância à glicose ou DM2 após o parto? Renatkaran et al.⁸⁰, identificaram que o baixo nível de adiponectina no terceiro trimestre foi fator preditor de resistência insulínica e de disfunção de células beta-pancreáticas no terceiro mês após parto, então talvez também reflita maior predisposição da persistência de intolerância à glicose após o parto.

Embora a adipoQ não tenha sido identificada como variável preditora, será que essa predição poderia ocorrer se a adipoQ fosse analisada no contexto de um índice? O *Homeostasis Model Assessment-Adiponectin* (HOMA-AD) tem sido proposto como uma versão modificada do HOMA-IR, ao incorporar a adiponectina no denominador, sendo calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{HOMA-AD} = \frac{\text{insulina de jejum } \left(\frac{\mu\text{UI}}{\text{mL}}\right) \times \text{glicemia de jejum } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right)^*}{22,5 \times \text{adiponectina } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}}\right)}$$

*Para conversão da glicose de mg/dL para mmol/L, multiplica-se o valor em mg/dL por 0,0555.

Ao adicionar a adipoQ à fórmula, acrescenta-se uma medida indireta da adiposidade, ajustando, assim para os diferentes graus de adiposidade de cada indivíduo. Este é ainda um campo inicial de pesquisa, porém alguns trabalhos encontraram boas correlações entre HOMA-AD e resistência insulínica¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Nenhum, ainda, envolvendo tal avaliação no período gestacional.

O que podemos perceber é que ainda temos muito o que explorar a respeito da adiponectina, sobretudo no período gestacional. E que essas lacunas nos instiguem a querer saber cada vez mais, para que assim possamos melhorar os cuidados e a assistência pré-natal oferecida às gestantes com DMG. E que o impacto financeiro dessas ações não seja elevado para que possa atingir/beneficiar o maior número possível de mulheres.

7.CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu concluir que:

1)A adiponectina, dosada após o diagnóstico de DMG, não é preditora da necessidade de uso de insulina para controle glicêmico durante a gestação.

2)O acréscimo da hemoglobina glicosilada ao modelo preditor inicial traz um diferencial para a identificação precoce das pacientes com necessidade de tratamento farmacológico para controle dos níveis glicêmicos durante a gestação, podendo ser incorporada à prática clínica com custo factível.

Estratificando pela paridade, para as primigestas, o acréscimo do índice HOMA-IR ao modelo preditor inicial traz um diferencial para a identificação precoce das pacientes com necessidade de tratamento farmacológico para controle dos níveis glicêmicos durante a gestação, podendo ser incorporada à prática clínica com custo factível.

B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - Repercussões materno-fetais do diabetes gestacional após adoção dos critérios diagnósticos propostos pela *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG): Um estudo de coorte

Pesquisador principal – Rossana Pulcineli Vieira Francisco

Departamento/Instituto – Divisão de Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Instituto Central

Você tem diabetes gestacional e faz seu pré-natal na Divisão de Clínica Obstétrica. Conforme lhe foi explicado, seu pré-natal segue uma rotina determinada para todas as gestantes que tem o mesmo problema que você. Para que sua gestação tenha o melhor resultado possível, iremos avaliar as complicações do diabetes para a sua saúde e também para a do seu bebê. Gostaríamos de convidá-la para participar de um estudo no qual as informações de seu pré-natal e dos exames realizados por você serão avaliadas e comparadas com as demais pacientes diabéticas gestacionais.

Na sua consulta de retorno de puerpério, como acontece com todas as gestantes seguidas em nosso pré-natal, iremos perguntar sobre como foi seu parto e como ficou seu bebê. Além do retorno normal de 40 dias, você realizará-seguimento clínico-laboratorial com nossa equipe durante 10 anos, sendo convocada para reavaliação em seis e 12 meses após o parto e, a partir daí, anualmente por 10 anos.

Durante o pré-natal, fazemos coleta de alguns exames laboratoriais que fazem parte da rotina de cuidados para gestantes com diabetes. Nos momentos destas coletas, além dos exames de rotina, também vamos analisar no seu sangue a dosagem de algumas outras substâncias (adiponectina, colesterol total e frações, triglicérides e insulina) e iremos aplicar questionários para analisar se o consumo alimentar e a prática de atividade física - tanto de atividade física ocupacional (no trabalho, rotina do dia a dia) como no lazer (caminhada e outros exercícios) -, que causem efeitos em relação ao total de acúmulo de peso no período gestacional e também depois do parto.

Nessa pesquisa, não há riscos para você e para seu filho. Não haverá benefícios para esta gestação, mas você terá o benefício de continuar o acompanhamento para pesquisa de diabetes e de síndrome metabólica nos anos seguintes ao parto. Os resultados obtidos poderão ajudar a melhorar cada vez mais a assistência pré-natal de mulheres diabéticas gestacionais, assim como melhorar os cuidados e evitar as complicações no futuro, tanto para você quanto para seu filho.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outras pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhuma paciente. Você tem o direito de ser mantida atualizada sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para a participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, que pode ser encontrada no endereço Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar, telefone: (11) 2661-6209. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo **“Repercussões materno-fetais do diabetes gestacional após adoção dos critérios diagnósticos propostos pela *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)*: Um estudo de coorte”**. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Enfermeira Ana Maria da Silva Sousa, Dra Cristiane de Freitas Paganoti, Dra Rafaela Alkmin da Costa) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Ficou claro, também, que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário e maior probabilidade de realização do parto no HC. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO..... Nº
APTO:.....BAIRRO:.....
CIDADE CEP:.....
TELEFONE: DDD (.....)
2.RESPONSÁVEL LEGAL.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº
APTO: BAIRRO:
CIDADE: CEP:.....
TELEFONE: DDD (.....).....

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2016.
2. 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. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2015;131:S173–S211.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn*. Brussels, Belgium: 2019. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org>.
4. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
5. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Gestational Diabetes Mellitus. Practice Bulletin nº 137. ACOG, 2013.
6. Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S. It is time to revisit the Pedersen hypothesis in face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204:479–87.
7. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358:1996–2002.

8. Sweeting NA, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, Constantino M, Harding AJ et al. Gestational diabetes mellitus in early pregnancy: evidence for poor pregnancy outcomes despite treatment. *Diabetes Care* 2016;39:75–81.
9. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013;98:4227–49.
10. Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, Kelly E et al. Diabetes and Pregnancy - Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*, 2013; 37:S168-83.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2019;42:S173-81.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in Pregnancy – management of diabetes and its complications from the preconception to the postnatal period. NICE Guideline 3, 2015.
13. Zugaib M, Bittar RE, Francisco RPV. Protocolos Assistenciais, Clínica Obstétrica, FMUSP – 5. Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.
14. de Valk HW, Visser GHA. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2011;25:65–76.
15. Junior LK, Kulay MNC, Lapa AJ. Medicamentos na gravidez e na lactação: guia prático – 3. Ed. Barueri, SP: Manole, 2012.

16. Sapienza AD, Francisco RPV, Trindade TH, Zugaib M. Factors predicting the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010;8:81–6.
17. Souza ACRLA, Costa RA, Paganoti CF, Rodrigues AS, Zugaib M, Hadar E, et al. Can we stratify the risk for insulin need in women diagnosed early with gestational diabetes by fasting blood glucose? *J Matern fetal Neonatal Med*. 2019;32:2036-41.
18. Barnes RA, Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Wong VW, Smart CE et al. A novel validated model for the prediction of insulin therapy initiation and adverse perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2016;59:2331–38.
19. Pertot T, Molyneaux L, Tan K, Ross GP, Yue DK, Wong J. Can common clinical parameters be used to identify patients who will need insulin treatment in gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care* 2011;34:2214-6.
20. Wong V, Jalaludin B. Gestational diabetes mellitus: who requires insulin therapy? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:432–6.
21. González-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Tudela CM, Flick AA, de la Torre L et al. Antenatal factors predicting subsequent need for insulin treatment in women with gestational diabetes. *J Women's Health* 2008;17:1183–7.
22. Watanabe M, Katayama A, Kagawa H, Ogawa D, Wada J . Risk factors for the requirement of antenatal insulin treatment in gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2016:1-6.

23. Ducarme G, Desroys du Roure F, Grange J. Predictive factors of subsequent insulin requirement for glycemic control during pregnancy at diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144:265-70.
24. Bakiner O, Bozkirli E, Ozsahin K, Sariturk C, Ertorer E. Risk factors that can predict antenatal insulin need in gestational diabetes. *J Clin Med Res*. 2013;5:381-8.
25. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014;31:273–81.
26. Zugaib M, editor. Endocrinologia e Imunologia da gestação. In: Zugaib Obstetrícia. 4. ed. – Barueri [SP]: Manole; 2020. Página 88.
27. Neme B, editor. Adaptação do organismo materno à gravidez. In: Neme Obstetrícia Básica. Sarvier, 2000. Página 42.
28. Lim CC, Mahmood T. Obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29:309-19.
29. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491-7.
30. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (Vigitel). Brasília, DF: 2016.
31. Organização Mundial da Saúde. Obesity and overweight. Secondary obesity and overweight, 2019. Disponível em:

<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A904?lang=en>. Acesso em: 02/01/2019.

32. Pantham P, Aye ILMH, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2015;36:709-15.
33. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30:2070–6.
34. Ghadge AA, Khair AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: a potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2018;39:151-8.
35. Esfahani M, Movahedian A, Baranchi M, Goodarzi MT. Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iran J Basic Med Sci* 2015;18:430-42.
36. Mather KJ, Goldberg RB. Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic dysregulation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;28:107–17.
37. von Frankenberg AD, Reis AF, Gerchman F. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61:614-22.
38. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta* 2013;417:80–4.
39. Caselli C. Role of adiponectin system in insulin resistance. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014;113:155–60.
40. Abell SK, Shorakae S, Harrison CL, Hiam D, Moreno-Asso A, Stepto NK et al. The association between dysregulated adipocytokines in early

- pregnancy and development of gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33:e2926.
41. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism.* 2015;64:756–64.
 42. Guelfi KJ, Ong MJ, Li S, Wallman KE, Doherty DA, Fournier PA et al. Maternal circulating adipokine profile and insulin resistance in women at high risk of developing gestational diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental* 2017;75:54-60.
 43. Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, Wielgos M. Third trimester plasma adiponectin and leptin in gestational diabetes and normal pregnancies. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2011;93:350-6.
 44. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:799–800.
 45. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:2120-4.
 46. Iliodromiti S, Sassarine J, Kelsey TW, Lindsay RS, Sattar N, Nelson SM. Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016;59:692-9.

47. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:S13-28.
48. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:S88-90.
49. Sacks DA, Haddem DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestacional diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study. *Diabetes Care* 2012;35:526-8.
50. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;3:676-82.
51. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:3342-63
52. Zajdenverg L, Negrato CA. Gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes: same disease in a different moment of life? Maybe not. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61:208-10.
53. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159:123-9.

54. Petry JC. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *British Journal of Nutrition*, 2010;104:775–87.
55. Roca-Rodríguez MMR, López-Tinoco CL, Fernández-Deudero AF, Murri M, García-Palacios MV, García-Valero MA et al. Adipokines and metabolic syndrome risk factors in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:542-8.
56. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, 2012;35:780-6.
57. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:2070-6.
58. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci* 2004;82:935-41.
59. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci* 2014;15:6184-6223.
60. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish FH. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995;270:26746–9.
61. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J. Biochem* 1996;120:803–12.

62. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1996;221:286-9.
63. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. *The Journal of Biological Chemistry* 2003;278:40352–63.
64. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin - implications for metabolic regulation and bioactivity. *The Journal of Biological Chemistry* 2003;278:9073–85.
65. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26:439-51.
66. Wolf G. Adiponectin, a regulator of energy homeostasis. *Nutr. Rev.* 2003;61:290–2.
67. Lecke SB, Morsch D M, Spritzer PM. Leptin and adiponectin in the female life course. *Braz J. Med. Biol. Res.* 2011;44:381-7.
68. Lee B, Shao J. Adiponectin and lipid metabolism in skeletal muscle. *Acta Pharm. Sinica B* 2012;2:335–40.
69. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002;8:1288–95.
70. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology* 2003;148:293–300.

71. Kopp HP, Krzyzanowska K, Möhlig M, Spranger J, Pfeiffer AFH, Schernthaner G. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *International Journal of Obesity* 2005;29:766–71.
72. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006;49:1677–85.
73. de Mouzon SH, Catalano PM. Adiponectin: Are measurements clinically useful in pregnancy? *Diabetes Care* 2013;36:1434-6.
74. Lacroix M, Batista MC, Doyon M, Ménard J, Ardilouze JL, Perron P et al. Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:1577-83.
75. Williams MA, Qiu C, Muy-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;89:2306–11.
76. 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;45:157-65.
77. Lain KY, Daftary AR, Ness R., Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol* 2008;69:407-11.

78. Savvidou M, Nelson SM, Makgoba M, Messow CM, Sattar N, Nicolaides K. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus: examining the potencial of combining maternal characteristics and laboratory measures. *Diabetes* 2010;59:3017-22.
79. Paradisi G, Ianniello F, Tommei C, Bracaglia M, Carducci B, Gualano MR et al. Longitudinal changes of adiponectin carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women at high risk for gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:539-45.
80. Renatkaran R, Conelly Y, Qi PW, Sermer M. Low adiponectin concentration during pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta-cell dysfunction and fasting glycaemia. *Diabetologia* 2010;53:268-76.
81. Saucedo R, Zarate A, Basurto L, Hernandez M, Puello E, Galvan R et al. Relationship between circulating adipokines and insulin resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes. *Archives of Medical Research* 2011;42:318-23.
82. Fuglsang J, Skjaerbaek C, Frystyk J, Flyvbjerg A, Ovesen P. A longitudinal study of serum adiponectin during normal pregnancy. *BJOG* 2006;113:110-3.
83. Šimják P, Cinkajzlová A, Anderlová K, Pařízek A, Mráz M, Kršek M, et al. The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology* 2018;238:63–77.
84. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Hirning CR, Connelly PW, Sermer M, et al. Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia* 2005;48:993–1001.

85. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Johns Wiley & Sons; 1989.
86. Field A. Descobrindo a estatística usando o SPSS / Andy Field; tradução Lorí Viali – 2. Ed – Porto Alegre: Artmed, 2009.
87. Sistema Único de Saúde. SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Competência: 01/2020. Disponível em: www.sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp. Acesso em: 03/01/2020.
88. Vasques ACJ, Rosado LEFPL, Alfenas RC, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- β pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:32-9.
89. Organização Mundial da Saúde. Obesity and overweight. Secondary obesity and overweight, 2019. Disponível em: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A904?lang=en>. Acesso em: 01/10/2019.
90. Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Kaszas E, Palik E, Winkler G. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; 27:274– 5.
91. Alptekin H, Çizmecioğlu A, Işık H, Cengiz T, Yıldız M, Iyisoy MS. Predicting gestational diabetes mellitus during the first trimester using anthropometric measurements and HOMA-IR index. *J Endocrinol Invest* 2016; 39:577-83.

92. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-40.
93. Hughes RCE, Rowan J, Florkowski CM. Is there a role for HbA1c in prgnancy? *Curr Diab Rep* 2016;16:5.
94. Lee SJ, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Racial diferences in adiponectin in youth – relationship to visceral fat and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2006;29:51–6.
95. Sulistyoningrum DC, Gasevic D, Lear SA, Ho J, Mente A, Devlin AM. Total and high molecular weight adiponectin and ethnic-specific differences in adiposity and insulin resistance: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology* 2013;12:170-7.
96. Han SJ, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL. Low plasma adiponectin concentrations predict increases in visceral adiposity and insulin resitance. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:4626–33.
97. Borges MC, Oliveira IO, Freitas DF, Horta BL, Ong KK, Gigante DP et al. Obesity-induced hypoadiponectinemia: the opposite influences of central end peripheral fat compartments. *International Journal of Epidemiology* 2017;46:2044-55.
98. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med* 2019;17:169-81.
99. Moon HU, Ha KH, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ. The association of adiponectin and visceral fat with insulin resistace and β -cel dysfunction. *J Korean Med Sci.* 2019;34:e7.

100. Yanagisawa K, Muraoka M, Takagi K, Ichimura Y, Kambara M, Sato A et al. Assessment of predictors of insulin therapy in patients with gestational diabetes diagnosed according to the IADPSG criteria. *Diabetol Int.* 2016;7:440–6.
101. Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M, Ueda S, Funahashi T et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77:151–4.
102. Makni E, Moalla W, Lac G, Aouichaoui C, Cannon D, Elloumi M et al. The Homeostasis Model Assessment-adiponectin (HOMA-AD) is the most sensitive predictor of insulin resistance in obese children. *Ann Endocrinol.* 2012; 73:26–33.
103. da Silva CC, Zambon MP, Vasques ACJ, Camilo DF, Rodrigues AMB, Antônio MARGM et al. Homeostatic model assessment of adiponectin (HOMA-Adiponectin) as a surrogate measure of insulin resistance in adolescents: Comparison with the hyperglycaemic clamp and homeostatic model assessment of insulin resistance. *PLoS ONE* 2019 14:e0214081.
104. Vilela BS, Vasques ACJ, Cassani RSL, Forti ACE, Pareja JC, Tambascia MA et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *PLoS ONE* 2016; 11: e0158751.