

Diabetes Gestacional e Hemoglobina A1c

Diabetes in pregnancy and Hemoglobin A1c

Ana Carocha¹, Cláudia Rijo¹, Njila Amaral², Francisca Aleixo³, Tiago Rocha⁴

¹ Interna de Formação Específica de Ginecologia / Obstetrícia, Serviço de Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

² Assistente Hospitalar de Ginecologia / Obstetrícia, Serviço de Medicina Materno-Fetal, Serviço de Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

³ Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia / Obstetrícia, Serviço de Medicina Materno-Fetal, Serviço de Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

⁴ Assistente Hospital Graduada de Endocrinologia, Serviço de Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

Correspondência: Ana Isabel Carocha · Serviço de Obstetrícia · Maternidade Dr. Alfredo da Costa · Rua Viriato · 1069-089 LISBOA · ana-carocha@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Há estudos que revelam que a Hemoglobina A1c (HbA1c) é um indicador confiável do controlo glicémico em grávidas com diabetes gestacional (DG).

Objetivo: Relacionar os níveis de HbA1c no terceiro trimestre e o prognóstico materno-fetal.

Tipo de estudo: Retrospetivo.

População: Quatrocentos e setenta e quatro mulheres vigiadas na consulta de diabetes e gravidez com o diagnóstico de DG.

Métodos: Dividiu-se a população em dois grupos: HbA1c <6% (grupo um) e HbA1c ≥6% (grupo dois). Foram avaliados: fatores de risco para diabetes gestacional, ganho de peso na gravidez, idade gestacional (IG) do diagnóstico, complicações na gravidez, administração de insulina, IG no parto, peso ao nascer e resultado do rastreio pós-parto.

Resultados: No grupo um obteve-se 420 mulheres e no grupo dois 54. O grupo dois havia mulheres com maior IMC (27 vs 29 kg / cm²; p-value 0,007), história pessoal de diabetes gestacional (14,3% vs 27,6%; p-value 0,004) e macrossomia prévia (7,6% vs 14,8%; p-value 0,039). Neste mesmo grupo uma maior percentagem de grávidas efetuou insulina (28,6% vs 48,1%; p-value 0,005) e apresentou maior ganho de peso durante a gravidez (24,8% vs 55,6%; p-value 0,000). Verificou-se um maior número de casos de recém-nascidos grandes para a IG (6,7% vs 20,4%; p-value = 0,002) e uma maior percentagem de mulheres apresentou alteração no rastreio pós-parto (15,8% vs 47,5%; p-value = 0,000).

Conclusões: As mulheres com valores de HbA1c ≥6% são mais pesadas, com história pessoal de DG e macrossomia prévia, mais frequentemente necessitaram de terapêutica com insulina e apresentam maior ganho de peso. Verificou-se um maior número de casos de recém-nascidos grandes para a IG e uma maior percentagem de mulheres apresentou alteração no rastreio pós-parto.

PALAVRAS-CHAVE

Gravidez; Diabetes gestacional; Hemoglobina glicada; HbA1c.

ABSTRACT

Introduction: There are studies that show that Hemoglobin A1c (HbA1c) is a reliable indicator of glycemic control in pregnant women with gestational diabetes mellitus.

Aim: To correlate the levels of HbA1c in the third trimester with the maternal-fetal outcome.

Design: Retrospective.

Population: Four hundred and seventy-four women with gestational diabetes.

Methods: We divided the population in two groups: HbA1c <6% (group one) and HbA1c ≥6% (group two).

For both groups we evaluated risk factors for gestational diabetes, weight gain during pregnancy, gestational age at diagnosis, pregnancy complications, need for insulin therapy, gestational age at delivery, newborn weight and result of postpartum screening.

Results: In group one we obtained 420 women and in group two 54. Group two had higher body mass index (27 vs 29 kg / cm²; p-value 0.007), more women with personal history of gestational diabetes (14.3% vs 27.6%; p-value 0.004) and prior personal history of macrosomia (7.6% vs 14.8%; p-value 0.039). In this group a higher percentage had insulin therapy (28.6% vs 48.1%; p-value 0.005) and had higher weight gain during pregnancy (24.8% vs 55.6 %; p-value 0.000). There was a larger number of cases of newborns large for gestational age (6.7% vs 20.4%; p-value = 0.002) and a higher percentage of women had abnormal postpartum screening (15.8% vs 47, 5%; p-value = 0.000).

Conclusions: Women with HbA1c ≥6% are heavier, with a prior personal history of gestational diabetes and macrosomia, more often need insulin therapy and had higher weight gain during pregnancy. They had also a higher number of newborns large for gestational age and a higher percentage of women had abnormal postpartum screening.

KEYWORDS

Pregnancy; Gestational diabetes mellitus; Glycated hemoglobin; HbA1c.

INTRODUÇÃO

A diabetes gestacional (DG) define-se como uma intolerância aos hidratos de carbono, que surge ou é diagnosticada pela primeira vez no decurso de uma gravidez¹. Estima-se que a sua prevalência varie de 1 a 14 % dependendo do tipo de população estudada^{2,3}.

A Hemoglobina glicada (HbA1c) mede a quantidade de glicose ligada à hemoglobina e reflete o controlo dos níveis de glicemia dos últimos 120 dias⁴. O controlo adequado dos níveis de glicemia numa grávida com diabetes gestacional é fundamental para minimizar a morbi-mortalidade materno-fetal^{5,6,7}.

No entanto na gravidez ocorrem alterações fisiológicas que podem condicionar a utilização da HbA1c no controlo metabólico de pessoas com diabetes. No início da gestação (sexta à décima semana) ocorre uma diminuição dos níveis de glicemia em jejum, que se mantém durante a restante

gravidez, diminuindo a consequente exposição dos eritrócitos à glicose. Por outro lado, a semi-vida dos eritrócitos no período gravídico é menor⁸. A hemodiluição que ocorre na gravidez também poderá contribuir para a diminuição da HbA1c⁹. Assim, postulou-se que a HbA1c poderia não ser um indicador confiável do controlo glicémico devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez, e que a diminuição aparente dos seus níveis em grávidas com DG poderia não significar uma melhoria do controle da glicemia¹⁰.

No entanto, um estudo publicado por Gandhi et al (2008) que relacionou os níveis de HbA1c com glicemias pós-prandiais e o peso ao nascer, concluiu que o valor da HbA1c se correlaciona com os valores da glicemia medidos durante a gravidez. Assim a HbA1c parece ser um indicador confiável do controlo glicémico em grávidas com diabetes gestacional⁹.

O objetivo do estudo foi relacionar os níveis de HbA1c no terceiro trimestre e o

prognóstico materno-fetal em mulheres com o diagnóstico de DG.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo de 474 gravidezes, vigiadas na consulta de diabetes e gravidez com o diagnóstico de DG, no período compreendido entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2009.

O diagnóstico de DG foi feito com base na presença de dois ou mais valores alterados, após realização de prova de tolerância à glicose oral com sobrecarga de 100g de glicose (jejum ≥ 95 mg/dl, uma hora ≥ 180 mg/dl, duas horas ≥ 155 mg/dl, três horas ≥ 140 mg/dl)^{11,12}. Foram incluídas todas as mulheres com DG, independentemente da idade gestacional de diagnóstico, cuja vigilância, parto e reclassificação pós-parto ocorreu na nossa instituição (Hospital de apoio perinatal diferenciado).

Em todas as mulheres foi determinado o valor de HbA1C no terceiro trimestre da gravidez.

A todas as mulheres com o diagnóstico de DG foi recomendado 6 a 8 semanas pós parto a realização da prova de tolerância oral à glicose com 75 gr de glicose, com determinação da glicemia em jejum e duas horas depois.

Dividiu-se a população em dois grupos, de acordo com o resultado: HbA1c $<6\%$ (grupo um) e HbA1c $\geq 6\%$ (grupo dois).

Para ambos os grupos foram avaliados: fatores de risco para DG (idade materna, índice massa corporal prévio à gravidez, história familiar em primeiro grau de diabetes mellitus, história pessoal de diabetes gestacional e macrossomia anterior definido como peso ao nascer igual ou superior a 4000 g), ganho de peso na gravidez (segundo o Institute of Medicine, 2009), idade gestacional do diagnóstico, necessidade de administração de insulina, idade gestacional do início da insulina, complicações na gravidez, idade gestacional no parto, peso ao nascer (sendo os recém-nascidos grandes

para idade gestacional definidos quando o peso ao nascer era superior ao P90 para a idade gestacional) e rastreio pós-parto.

A significância da diferença entre a idade, índice massa corporal, idade gestacional do diagnóstico e idade gestacional do início da insulina entre os grupos foi avaliada com o teste t-Student para amostras independentes. Os pressupostos deste método estatístico, nomeadamente as normalidades das distribuições e a homogeneidade de variâncias nos dois grupos foram avaliadas, respetivamente com o teste de Kolmogorov-Smirnov e com o teste de Levene. Para avaliar se a história familiar em primeiro grau de diabetes mellitus, diabetes gestacional prévia, macrossomia prévia, administração de insulina, aumento de peso na gravidez, complicações na gravidez e peso do recém-nascido foi diferente entre os dois grupos recorreu-se ao teste do Qui-quadrado.

Recorreu-se ao Software SPSS (versão 16) para executar os testes, e consideraram-se estatisticamente significativas as diferenças entre as médias cujo p-value do teste foi inferior ou igual a 0,05.

RESULTADOS

No grupo um (HbA1c $<6\%$) obtiveram-se 420 mulheres (88,6%), sendo o valor médio da HbA1c de $4,73 \pm 0,73\%$. No grupo dois (HbA1c $\geq 6\%$) obtiveram-se 54 mulheres (11,4%), sendo o valor médio da HbA1c de $7,02 \pm 1,69\%$.

O Grupo dois apresentou mulheres com maior índice de massa corporal e uma maior percentagem de mulheres com história pessoal de diabetes gestacional e macrossomia prévia. Não houve uma diferença estatisticamente significativa na idade materna e na história familiar de diabetes mellitus (Quadro I).

A idade gestacional média do diagnóstico foi 27 semanas para ambos os grupos. No grupo dois recorreu-se mais frequentemente à insulino-terapia (48,1% vs. 28,6%,

p-value 0,005), sendo que o risco de necessitar de insulina foi duas vezes superior quando a HbA1c foi superior ou igual a 6%. No entanto não houve diferença estatisticamente significativa na idade gestacional de início da sua administração entre os grupos (Quadro II).

O aumento de peso excessivo (variável dependente do IMC pré-concepcional) correlacionou-se com os valores de HbA1c, tendo sido mais frequente no grupo dois (24,8% vs. 55,6%, p-value 0,00; OR 3,799) (Quadro III).

O grupo dois apresentou uma maior percentagem de casos com hipertensão gestacional, pré-eclampsia e hidrâmnios,

embora não estatisticamente significativo. No grupo um ocorreu um caso de morte fetal (Quadro IV).

Não houve uma diferença estatisticamente significativa na idade gestacional no parto entre os grupos (média = 38 semanas).

No grupo dois verificou-se um maior número de casos de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (6,7%, vs. 20,4%, p-value 0,002; OR 3,581).

Os valores de HbA1c no terceiro trimestre correlacionaram-se com a intolerância aos hidratos de carbono no pós-parto (15,8% vs. 47,5%, p-value 0,000, OR 4,837) (Quadro V).

QUADRO I: Fatores de risco para a diabetes gestacional

	Grupo 1	Grupo 2	p-value	Odds Ratio (intervalo de confiança a 95%)
Idade Materna (média)	33	34	0,549	
Índice de Massa Corporal (kg / cm ²)	27	29	0,007	
História Familiar de Diabetes Mellitus	44,6%	52,2%	0,196	
História Pessoal de Diabetes Gestacional	14,3%	27,6%	0,004	2,279 (1,315-3,950)
História Pessoal de Macrosomia Prévia	7,6%	14,8%	0,039	2,116 (1,051-4,261)

QUADRO II: Idade gestacional de diagnóstico da diabetes, terapêutica com insulina e idade gestacional de início da administração de insulina

	Grupo 1	Grupo 2	p-value	Odds Ratio (intervalo de confiança a 95%)
Idade gestacional de diagnóstico (média)	27	27	0,664	
Fez insulina	28,6%	48,1%	0,005	2,321 (1,307-4,122)
Idade gestacional de início da administração de insulina (média)	29	29	0,847	

QUADRO III: Ganho ponderal na gravidez (segundo IOM; 2009)

	Grupo 1	Grupo 2	p-value	Odds Ratio (intervalo de confiança a 95%)
Reduzido ou Adequado	75,2%	44,4%		
Excessivo	24,8%	55,6%	0,000	3,799 (2,124-6,792)

QUADRO IV: Complicações na gravidez

	Grupo 1	Grupo 2	p-value
Hipertensão gestacional	3,6%	11,8%	0,151
Pré-eclampsia	1,5%	2,0%	0,567
Hidrâmnios	0,8%	3,4%	0,082
Morte fetal in útero	0,3%	0,0%	1,000

QUADRO V: Peso dos recém-nascidos e prova de reclassificação

	Grupo 1	Grupo 2	p-value	Odds Ratio (intervalo de confiança a 95%)
Peso adequado ou leve para a idade gestacional	93,3%	79,6%		
Grande para a idade gestacional	6,7%	20,4%	0,002	3,581 (1,666-7,698)
Prova de reclassificação normal	84,2%	52,5%		
Alteração da prova de reclassificação	15,8%	47,5%	0,000	4,837 (2,432-9,621)

DISCUSSÃO

O National Institute for Health and Clinical Excellence não recomenda a utilização da HbA1c para monitorização da glicemia no segundo e terceiro trimestre da gravidez, uma vez que considera que a hemoglobina glicada poderá não ser um indicador confiável do controle glicémico devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez¹⁰. No entanto há resultados contraditórios em estudos internacionais, que concluem que a HbA1c é um indicador confiável do controlo glicémico em grávidas com diabetes gestacional⁹. Atualmente está em curso uma revisão da Cochrane¹².

No nosso estudo as mulheres com valores de HbA1c superiores ou iguais a 6% são mais pesadas, apresentaram uma probabilidade 2,3 vezes superior de terem antecedentes de diabetes gestacional, 2,1 vezes superior de terem história de macrossomia prévia, 2,3 vezes superior de necessitarem de insulina para o adequado controlo metabólico e um risco 3,8 vezes superior de apresentarem um ganho de peso excessivo.

Neste mesmo grupo obteve-se uma maior percentagem de casos com hipertensão gestacional, pré-eclampsia e hidrâmnios, embora não estatisticamente significativo.

Concluiu-se também que as mulheres do grupo dois tiveram uma probabilidade 3,6 vezes superior de terem recém-nascidos grandes para a idade gestacional e uma probabilidade 4,8 vezes superior de apresentarem uma alteração da prova de reclassificação no pós-parto.

Apesar de estudos recentes¹³ sugerirem que a HbA1c não é uma alternativa à prova de tolerância à glicose oral, poderá ser um dos parâmetros metabólicos maternos que poderá contribuir para a avaliação do prognóstico materno e fetal.

Mais estudos deverão ser efetuados para esclarecimento do papel da HbA1c na diabetes gestacional e para estabelecer o valor de referência da HbA1c durante a gravidez.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Queirós J., Monteiro LP. Diabetes Mellitus e Gravidez. *Diabetes: Uma Abordagem Global*. Algés, Euromedice, Edições Médicas, Lda, 2010, p. 295-306.
2. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Cüvendag-Guven S, Haberal A. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Sep; 106(3):246-9.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2009 Jan; 32 suppl 1: S62-7
4. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jun; 34(6):e61-99.
5. Langer O, Mazze R. The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Dec; 159(6):1478-83.
6. Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*. 1995 Nov 9; 333(19):1237-41.
7. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Aug; 47(4):307-12.
8. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*. 2004 May; 27(5):1200-1.
9. Gandhi RA, Brown J, Simm A, et al. HbA1c during pregnancy: its relationship to meal related glycaemia and neonatal birth weight in patients with diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 May; 138(1):45-8.
10. Walker JD. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. *Diabet Med*. 2008 Sep; 25(9): 1025-7.
11. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. 1998 Aug; 21 Suppl 2:B161-7.
12. Ma Cristina G Pelaez-Crisologo, Maria Geraldine Assumption Gavina N Castillo-Torralba, Mario R Festin. Different techniques of blood glucose monitoring in women with gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, 15 Apr 2009.
13. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Oats JJ, Persson B; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012 March. 35(3):574-80.