

ANÁLISE DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

METABOLIC AND INFLAMMATORY MECHANISMS IN GESTATIONAL DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW

¹Carla Paixão Miranda; ²Maria Conceição Rodrigues da Silva; ³Helen Rabelo; ⁴Nayara Ferreira Favoreto

¹Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte /Minas Gerais, Brasil.

²Discente do Curso de Nutrição pela Faculdade Atenas Paracatu /Minas Gerais, Brasil

^{3,4}Docente do Curso de Nutrição pela Faculdade Atenas Paracatu / Minas Gerais, Brasil

Endereço para correspondência: Rua Euridamas Avelino de Barros, 60 CEP: 38600-000

Correspondência Carla Paixão Miranda Rua. Campos Eliseos, 196, 2º andar, Barroca, Belo Horizonte, MG, CEP Telefone: (38) 99157-7523 - E-mail: carlamedicina@ufmg.br

RESUMO

Realizar um estudo de revisão sistemática sobre os principais marcadores inflamatórios como fator de risco para o diabetes gestacional e sua relação com mecanismos fisiológicos e metabólicos. Foi realizada uma revisão sistemática de literatura nas seguintes bases de dados eletrônicas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Pubmed/Medline, Scientific Library Online (SciELO), e Biblioteca Virtual em Saúde - BIREME. Os descritores utilizados durante as buscas nas bases de dados foram: gestational diabetes mellitus, inflammation, diet therapy. Encontraram-se 249 artigos entre os anos de 2013 e 2018, sendo 249 (37,7%) associado ao seguinte descritor “diabetes mellitus AND inflammation”. A interleucina (IL-10) foi a que mais associou ao bom prognóstico. O estado inflamatório no diabetes mellitus é algo que acarreta uma cascata de complicações secundárias à doença. Por isso faz-se necessário estudos clínicos para avaliar a associação entre os parâmetros do metabolismo da glicose e os marcadores inflamatórios com vista para melhora prognóstica.

Palavras-chaves: Diabetes gestacional. Inflamação. Dietoterapia.

ABSTRACT

To perform a systematic review of the main inflammatory markers as a risk factor for gestational diabetes and its relation with physiological and metabolic mechanisms. Methodology: A systematic literature review was carried out in the following electronic databases: Latin American Literature and the Caribbean in Health Sciences (LILACS), Pubmed /Medline, Scientific Library Online (SciELO), and Virtual Health Library - BIREME. The descriptors used during the searches in the databases were: gestational diabetes mellitus, inflammation, diet therapy. We found 249 articles between the years of 2013 and 2018, 249 (37.7%) associated with the following descriptor “diabetes mellitus AND inflammation”. Interleukin (IL-10) was the most associated with good prognosis. The inflammatory state in diabetes mellitus is a cascade of secondary complications to the disease. Therefore, clinical studies are necessary to evaluate the association between glucose metabolism parameters and inflammatory markers in order to improve prognosis. Keywords: Gestational diabetes. Inflammation. Diet therapy.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) está relacionado ao acometimento de intolerância à glicose, com início durante a gravidez, caso não seja acompanhada poderá apresentar sérias complicações decorrentes dos fatores fisiológicos intrínsecos a gestação¹.

A incidência de DMG é de 3% a 7%, variando de acordo com a população estudada e com os critérios diagnósticos utilizados. Nos Estados Unidos, são diagnosticados 135.000 novos casos por ano, tendo uma prevalência de 1,4% a 2,8%, nas populações de baixo risco e de 3,3% a 6,1%, nas populações de alto risco. No Brasil, estima-se prevalência de 2,4% a 7,2%, dependendo do critério utilizado para o diagnóstico².

No DMG qualquer nível de intolerância a carboidratos resulta em hiperglicemia de gravidade variável tendo o diagnóstico antes e durante a gestação. A sua fisiopatologia é explicada pela elevação dos hormônios contrarreguladores da insulina, pelo estresse fisiológico causado pela gravidez e por vários fatores predeterminantes (genéticos e ambientais)³.

O hormônio lactogênio placentário classificado como o principal hormônio relacionado a resistência à ação da insulina no período gestacional apresenta-se elevado em decorrência ao crescimento placentário que ocorre a partir do segundo trimestre da gestação. Tendo em vista, os aspectos fisiológicos vários hormônios com efeito hiperglicemiantes e contrarreguladores como cortisol, estrógeno progesterona e prolactina também contribuem para evolução da RI³.

Os valores de estrógeno e progesterona produzidos pela placenta aumentam na gestação e são responsáveis, em parte, pelas alterações do metabolismo glicídico materno. Dessa forma, o estrógeno age como antagonista à insulina, e a progesterona afeta o metabolismo da glicose, agindo da mesma maneira, diminuindo sua eficácia nos tecidos periféricos. Já o cortisol aumenta no final da gestação e atua diminuindo a sensibilidade tecidual à insulina elevando os níveis glicêmicos estimulando a gliconeogênese dos aminoácidos e antagonizando a ação da insulina no músculo e no tecido adiposo⁴.

O exame padrão preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e a realização do teste entre 24 e 28 semanas de gestação feito o rastreamento com glicose

plasmática, o teste se resume em uma sobrecarga oral de 75g de glicose⁵.

A avaliação nutricional da mãe é de suma importância, pois irá identificar mulheres em risco gestacional, ter um acompanhamento nutricional resultará em impacto positivo na saúde materno-fetal e no pós-parto, com demonstrada melhora na qualidade de vida da mãe⁶.

As alterações da intolerância à glicose estão ligadas a um aumento do risco de doença cardiovascular e de desenvolvimento futuro de diabetes. Estudos evidenciam que é possível diminuir significativamente a incidência de novos casos de diabetes através de intervenção como a prática de exercício físico e redução de peso em pacientes com alterações da homeostase glicêmica ainda não classificadas como diabetes³. Esse estudo objetivou-se realizar uma revisão sistemática sobre os principais marcadores inflamatórios no diabetes gestacional e sua relação com mecanismos fisiológicos e metabólicos.

MÉTODO

Para o desenvolvimento deste estudo, foram realizadas buscas bibliográficas nas seguintes bases de dados / portais de pesquisa: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Pubmed/Medline, Scientific Library Online (SciELO), e Biblioteca Virtual em Saúde - BIREME. Os descritores e expressões utilizados durante as buscas nas bases de dados foram: diabetes mellitus gestacional, inflamação, dietoterapia.

A segunda etapa foi caracterizada pela definição dos critérios de inclusão e exclusão, a qual se encontra intimamente atrelada à etapa anterior, sendo que a abrangência do assunto abordado determina o procedimento de amostragem⁴.

Os critérios de inclusão basearam-se na seleção de estudos que abordassem no título ou no resumo questões relacionadas ao objeto de estudo, trabalhos completos disponibilizados para leitura na íntegra, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, com a delimitação temporal de cinco anos.

Com relação aos critérios de exclusão, foram descartados trabalhos de revisão, questões relacionadas aos conhecimentos gerais e específicos sobre Diabetes Mellitus Gestacional, além de aspectos relacionados à inflamação e prognóstico.

Dentre os 45 estudos obtidos e que tiveram os títulos e os resumos lidos, foram pré-selecionados

29 estudos, sendo que 12 foram descartados pelos critérios de exclusão e 4 não estavam disponibilizados para leitura na íntegra. A amostra final obtida após avaliação foi de 13 estudos.

O principal interesse, nesta etapa, foi verificar as informações que os estudos traziam sobre os principais marcadores inflamatórios presentes no diabetes mellitus gestacional com relação ao prognóstico, além de considerações sobre os mecanismos metabólicos, que definem indicadores prognóstico.

Por fim, a última etapa constituiu-se pela interpretação dos resultados^{4,5}. Correspondente à fase de discussão dos principais resultados da pesquisa. Por meio da fundamentação nos resultados da avaliação crítica dos estudos incluídos, realizou-se a comparação com o conhecimento teórico, a identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão sistemática.

RESULTADOS

Dos trabalhos completos disponibilizados para leitura na íntegra obteve-se 107 (42,7%).

Os estudos de maior relevância foram os clínicos randomizados os quais associaram os marcadores inflamatórios com parâmetros clínicos e bioquímicos relacionados ao diabetes mellitus gestacional. As citocinas pró-inflamatórias mais relacionado com pior prognóstico foram TNF- α , IL-38, IL-6, IL-1, IL-4 e IL-18. A melhor forma de prevenção do diabetes mellitus gestacional é durante o pré - natal onde é realizado a triagem do peso juntamente com marcadores bioquímicos, recomenda-se uma prática de atividade física, uma alimentação equilibrada com alimentos fonte de antioxidantes como principal medida não farmacológica para o controle da obesidade e também muito usada para diminuir a inflamação.

Principais fatores de risco para a ocorrência do Diabetes Mellitus Gestacional

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) na maioria das vezes é determinado por um defeito funcional não imunológico nas células β -pancreáticas, que prejudica a capacidade de compensar a resistência insulínica da gravidez. Alguns autores sugerem como prováveis mecanismos para este desequilíbrio mutação do gene da glicoquinase, a resistência insulínica associada à idade, à obesidade, ao sedentarismo, ao estilo de vida e à história familiar e ao defeito nos receptores de glicose nos adipócitos⁶.

Fatores como idade igual ou superior a 25 anos, história pessoal, antecedente familiar de diabetes (parentes de 1º grau), antecedentes obstétricos (macrossomia, polidrâmnio, morte fetal ou neonatal de causa desconhecida, malformações congênitas e restrição de crescimento fetal), exame obstétrico atual evidenciando ganho de peso excessivo, altura uterina maior do que a esperada para a idade gestacional e crescimento fetal excessivo são considerados riscos para aparecimento da patologia⁷.

As complicações maternas estão frequentemente relacionadas à desproporção feto pélvica, e incluem indução artificial do parto, trabalho de parto prolongado, maiores taxas de cesariana, lacerações de tecidos moles e hemorragia pós-parto. Também incluem maior risco para polidrâmnio, eventos tromboembólicos e acidentes anestésicos, no entanto, é preciso saber identificar quais dessas complicações está relacionada ao diabetes⁸.

Portanto, faz-se necessário saber quais as principais ocorrências e complicações na gestação induzida pelo diabetes.

Ocorrências e complicações do diabetes mellitus durante a gestação

O diabetes mellitus gestacional traz para a mãe e para o feto alguns riscos; hiperglicemia materna hiperinsulemia fetal, o que está associado ao crescimento exagerado do feto. Entre outras complicações, a macrossomia induzida pelo diabetes, com aumento na taxa de cesariana, os traumas do canal de parto também são complicações do diabetes gestacional, sendo os mais comuns a hipoglicemia, hiperbilirubinemia, hipocalcemia, policitemia, e distúrbios respiratórios. As malformações congênitas dependem da presença de hiperglicemia materna no início da gestação^{9,10,11}.

O risco de ruptura prematura de membranas, parto pré-termo, feto com apresentação pélvica e feto macrossômico em gestantes com DMG é maior em relação as gestantes sem o diabetes mellitus. Os resultados do perinatal estão relacionados ao controle metabólico materno. Estudos relatam que gestantes com diabetes gestacional apresentam 52,4% maiores chances de terem fetos com macrossomia, 14,3% maior chance de óbito fetal e 8,2% de má formação fetal. A ocorrência das complicações supra citadas caracteriza-se metabolicamente por uma média glicêmica superior a 130mg/dl no terceiro trimestre¹².

A terapia nutricional consiste no controle adequado da glicemia, cujos objetivos são promover adequação nutricional materno fetal e um ganho ponderal de peso recomendado, assim como adquirir e manter o controle metabólico adequado, incluindo os níveis de glicemia na faixa da normalidade, isto é, glicemia na faixa considerada normal, ou seja, glicemia de jejum inferior a 95 mg/dl e a pós-prandial (2h) inferior a 120mg/dL¹³.

Segundo a American Diabetes Association (ADA)¹⁴, a finalidade da terapia nutricional é fornecer os níveis de energia dos nutrientes recomendados nas faixas adequadas para o apropriado ganho de peso gestacional e a realização e manutenção da glicemia sem a presença de cetonas na urina¹⁵.

Diabetes gestacional: aspectos fisiopatológicos e tratamento

Como na diabetes tipo 1 e tipo 2, a causa exata do diabetes gestacional é desconhecida. Contudo, de acordo com a American Diabetes Association várias hipóteses foram propostas como hormonal, genética e obesidade¹⁶. No período da gravidez, a placenta produz uma grande quantidade de hormônios, como o estrogênio, progesterona e a somatotrofina coriônica humana, que, mesmo sendo importantes para o desenvolvimento fetal, podem interferir na ação da insulina no organismo materno, funcionando como antagonistas da ação da insulina, com aumento na resistência à insulina nos dois últimos trimestre gestacional. O diabetes gestacional costuma se manifestar por volta da 26ª semana de gravidez, quando a placenta começa a produzir maior quantidade desses hormônios¹⁷.

Sendo caracterizado por uma resistência à insulina semelhante ao que ocorre no diabetes tipo 2 e como as mulheres que desenvolvem diabetes durante a gestação têm maior probabilidade de algum dia vir a desenvolver o diabetes tipo 2, os pesquisadores sugerem que alguns genes responsáveis pelos diabetes tipo 2 e pelo diabetes gestacional sejam semelhantes caracterizando assim que o diabetes pode vir a ser genético.

Diabetes gestacional é mais comum em grupos em que a obesidade está presente. É encontrado com mais frequência, por exemplo, em áreas habitadas por grande número de hispano-americanos, que costumam ser mais obesos. A obesidade pode desencadear tanto o diabetes gestacional quanto o diabetes tipo 2¹⁷.

Contudo, no primeiro trimestre gestacional as modificações provocadas pelos hormônios placentários, como a gonadotrofina coriônica humana (hCG), poderá resultar em efeitos deletérios sob o ponto de vista metabólico sobretudo dos carboidratos. Paralelamente ao crescimento placentário, ocorre aumento na produção de hormônios que antagonizam a ação da insulina, como o estrogênio, a progesterona e, principalmente, a somatotrofina coriônica humana. Sendo assim, no segundo e terceiro trimestre da gestação, é característica um aumento da resistência à insulina. Quando a demanda na produção de insulina é maior que a capacidade das células pancreáticas de produzir a insulina, pode ocorrer a instalação do diabetes mellitus gestacional¹⁷.

Portanto, faz-se necessário uma alimentação adequada durante a gestação para que o aporte de nutrientes seja o suficiente para suprir a demanda materna além de permitir desenvolvimento fetal adequado. A dieta deve ser elaborada por um nutricionista, com o objetivo de manter os níveis glicêmicos nas mulheres com Diabetes Gestacional, evitar cetose e controlar ganho de peso que deve ficar entre 300 a 400g semanais a partir do segundo trimestre. Quando não houver restrições médicas, a atividade física de baixa ou média intensidade também é benéfica.

O Ministério da Saúde recomenda o uso de fármacos caso não tenha tido efeitos após dieta e atividades físicas, pois, quando associadas contribuem para a melhora no organismo como um todo, para a maioria das portadoras de DG estas medidas tornam-se suficientes para manutenção dos níveis glicêmicos. Porém, quando estes métodos são ineficazes, é necessário recorrer ao uso de insulinas para melhor controle glicêmico. No entanto, há algumas dificuldades em tratar gestantes com fármacos devido aos possíveis efeitos teratogênicos apresentados pela grande maioria. A insulino terapia é o método mais seguro e eficaz no tratamento do diabetes gestacional embora estudos sugerem que alguns antidiabéticos orais também o sejam¹⁸.

A importância do Nutricionista no acompanhamento do diabetes gestacional

A nutrição é o principal meio de intervenção primária no gerenciamento de glicose no sangue em mulheres grávidas com DM. É recomendável que todas gestantes recebam o aconselhamento nutricional¹⁹. Por isso, é importante realizar

corretamente o pré-natal para identificar possíveis riscos ao feto e a gestante como por exemplo o aparecimento do DMG, que pode trazer complicações neonatais²⁰.

A dietoterapia tem como principal objetivo manter o pico glicêmico pós-prandial dentro dos valores normais. O limite de carboidrato nas refeições é fundamental, sendo que este é fator determinante do pico glicêmico pós-prandial. O programa nutricional deve contemplar 6-7 refeições diárias, sendo 3 refeições principais, 2 a 3 intermédias e 1 ao deitar. A dieta deve proporcionar calorias e nutrientes suficientes, tanto para as necessidades requeridas pelo feto na gravidez, quanto para a obtenção dos objetivos glicêmicos estabelecidos. Assim, a composição da dieta os hidratos de carbono deverão contribuir com 50 a 55% das necessidades energéticas, as proteínas com 15 a 20% e os lipídeos com 30% (10% de gorduras saturadas, 10% de monoinsaturadas e 10% de poli-insaturadas)¹².

Um estudo com diabéticos tipo 2 com dieta contendo 50 gramas de fibras (25g solúveis e 25g insolúveis) tem demonstrado melhora nos níveis glicêmicos, com diminuição da hiperinsulinemia e queda dos níveis lipídicos²¹. As fibras solúveis são responsáveis pelo aumento do tempo de trânsito intestinal, diminuição do esvaziamento gástrico, retardo da absorção de glicose, diminuição da glicemia pós-prandial e redução do colesterol sanguíneo devido suas propriedades físicas que conferem viscosidade ao conteúdo luminal, já as fibras insolúveis aumentam a saciedade e estão relacionadas com menor aumento de peso corporal ao longo do tempo²². A AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION (ADA) recomenda a ingestão de 20-35g de fibras ao dia²³.

Deve-se recomendar o consumo adequado de fibras haja vista, atuarem na viscosidade do conteúdo gastrointestinal, diminuindo a absorção de carboidratos, resultando em controle glicêmico²⁴.

Alterações metabólicas e inflamatórias na diabetes gestacional

A gravidez é um período de mudanças no estado metabólico e hormonal da mulher. A habilidade para regular o balanço de nutrientes durante este período é essencial para a mãe e para o feto. Estudos recentes tem evidenciado o papel das adipocinas na insulinoresistência durante a gravidez, dado que estas também são produzidas

pela placenta e estão presentes no ambiente intrauterino. Estudos evidenciam que o tecido adiposo possa ter um papel importante na ligação entre o desenvolvimento fetal. No feto, o desenvolvimento intrauterino do tecido adiposo ocorre em duas fases: uma de maturação, que ocorre predominante segundo trimestre, e uma de acumulação, que se dá no terceiro trimestre²⁵.

A adiponectina é uma adipocina com ação anti-inflamatória e anti-hiperglicêmica. Normalmente, ela irá diminuir durante a gestação porque é preciso aumentar a quantidade de glicose circulante para conseguir suprir as necessidades do feto. Já a leptina e a resistina são adipocinas que induzem a produção de citocinas inflamatórias, como a IL6 e o TNF- α , podendo agravar a resistência à insulina típica da gestação e também a inflamação sistêmica²⁶.

A placenta humana produz e secreta leptina, tendo também receptores para esta adipocina. A secreção é feita tanto para a circulação materna como para a fetal, tornando a placenta uma fonte importante de leptina durante a gravidez, seus níveis aumentam significativamente, independentemente do Índice de Massa Corporal (IMC), e diminuem rapidamente após o parto a placenta humana produz e secreta leptina, tendo também receptores para esta adipocina

Durante a gestação, existe um grau de inflamação fisiológico resultante da interação entre mãe e feto. Diante disso, a obesidade, diabetes e a hipertensão são complicações frequentes durante a gestação com forte componente inflamatório. Neste contexto, avaliar a combinação entre gestação e obesidade com foco em inflamação, parece importante haja vista, a complexidade fisiopatológica envolvida nessas patologias obstétricas²⁶.

No período gestacional, as alterações metabólicas desencadeiam risco aumentado de doenças que acabam prejudicando a vida do feto em crescimento. A probabilidade de se desenvolver diabetes antes e durante a gestação vem aumentando entre as gestantes a uma frequência de 2% a 13% das gestações. A ocorrência de diabetes mellitus na gestação é um fator de risco para o desenvolvimento permanentemente do diabetes mellitus tipo 2, condição está que aumenta o risco para o desenvolvimento de pré-eclampsia em até duas vezes²⁷.

As crianças com mães que apresentam diabetes gestacional têm, desde a infância, elevado

índice de sobrepeso e risco de desenvolver diabetes melito tipo 1, antes dos 10 anos²⁸.

A hiperglicemia materna resulta em hiperglicemia fetal, com consequente aumento na produção de insulina, determinando hipertrofia e hiperplasia das células β -pancreáticas. O estado de hiperinsulinismo e excesso de glicose no meio intra-uterino, comum nas gestações complicadas pelo diabetes, favorecem a organomegalia e a macrosomia fetal. Além disso, o aporte excessivo de glicose, aminoácidos e lipídios no compartimento materno é repassado integralmente ao feto, estimulando o aumento de peso do recém nascido²⁸.

O diabetes irá trazer complicações a gestação, complicações secundárias ao diabetes gestacional pode desencadear riscos a saúde do feto e da gestante sendo assim antes do início de uma gestação o melhor e que se faça planejamento para evitar os riscos a saúde do feto e da gestante por isso, recomenda-se sempre uma vida saudável, uma alimentação balanceada e controle glicêmico adequado²⁹.

A probabilidade de malformações congênitas irá depender do grau de controle glicêmico no momento da concepção do feto, pois o alcance da euglicemia após a organogênese não irá apresentar o efeito protetor ou preventivo para estas complicações. O não controle glicêmico no segundo e no terceiro trimestres gestacional está relacionado à maior prevalência e incidência de macrosomia e distócia fetais²⁹.

As gestações complicadas por hiperglicemia, podem acarretar alterações maternas, placentárias e fetais. Elas ocorrem, também, em gestantes com níveis glicêmicos inferiores aos limites definidos para o (DMG), quadro reconhecido na literatura atual como hiperglicemia gestacional leve (HGL)³⁰.

A habilidade para regular o balanço de nutrientes durante este período é essencial para a mãe e para o feto. Estudos recentes tem focado no papel das adipocinas na insulinoresistência durante a gravidez, dado que estas também são produzidas pela placenta e estão presentes no ambiente intrauterino²⁵.

A produção de leptina é estimulada pelo Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e pela Interleucina-6 (IL-6). Durante a gravidez, a leptina regula o crescimento da placenta, a transferência de nutrientes, a angiogênese, a maturação pulmonar e a invasão pelo trofoblasto. Assim sendo, uma das funções da leptina durante a gravidez é mobilizar as reservas lipídicas da mãe e aumentar a

disponibilidade e transferência placentária dos substratos lipídicos para o feto. O aumento dos níveis de leptina com a progressão da gravidez tem sido justificado como efeito do aumento da idade gestacional e do crescimento fetal. Por outro lado leva-se em conta que, os níveis de leptina não se correlacionam com o peso fetal, mas sim com a massa gorda materna durante a gravidez e no pós-parto e, quando elevados, podem traduzir um estado de resistência à própria leptina²⁵.

O perfil das adipocinas fetais desenvolve-se em paralelo à maturação do tecido adiposo, sendo que, a leptina é expressa em estádios tardios na gravidez e a adiponectina somente por adipócitos maduros. A idade gestacional e o crescimento intrauterino têm um papel importante na maturação e acumulação do tecido adiposo, o que influencia o perfil de secreção das adipocinas. Assim, tanto a prematuridade como a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) interferem com a aquisição de tecido adiposo pelo feto e podem perturbar as suas funções metabólica e endócrina, prejudicando a adaptação após o nascimento²⁵ (SARABANDO,2015).

A IL-10 é uma citocina antiinflamatória, inicialmente classificada na subpopulação Th2 e produzida por células do sistema imunológico materno fetal. Apresenta efeitos pleiotrópicos, manutenção da gestação e proteção fetoplacentária outras citocinas que exercem efeito protetor durante a gestação são; TNF- α , a IL-6 e o interferon gama (IFN-gama). A IL-10, associada a IL-4 e IL-13, modula a invasão trofoblástica e ajudar o desenvolvimento placentário e fetal. Alguns autores identificaram maior produção de IL-10 nas gestações e associaram ao bom prognóstico.

Conclui-se, portanto, que o tratamento nutricional aplicado de forma adequada em pacientes que apresentem Diabetes Mellitus Gestacional surte grande efeito tanto em relação à saúde da mãe quanto do feto, visando sempre uma gestação de qualidade, para que possa ter um parto seguro, além de prevenir complicações futuras como diabetes mellitus tipo II. As orientações dietéticas deverão ser individualizadas além de consistentes com as metas preestabelecidas de controle glicêmico, devendo conter quantidades adequadas de calorias e alimentos fontes de flavonoides e antioxidantes com objetivo de reduzir o processo inflamatório e melhorar o prognóstico.

Quadro 1. Estudos de maior relevância sobre os marcadores inflamatórios na diabetes mellitus gestacional

Estudo	Tipo de estudo	Conclusão	Referência
Tumor necrosis factor- α , adiponectin and their ratio in gestational diabetes mellitus. N = 40	Observacional transversal	Os níveis de adipocinas/TNF- α diminuí significativamente em mulheres com diabetes mellitus gestacional em comparação a gestação normal. A proporção pode ser um biomarcador informativo para a avaliação de mulheres grávidas com alto risco de resistência à insulina e dislipidemia e para fins de diagnóstico e monitoramento terapêutico na DMG.	<u>Khosrowbeygi A, Rezvanfar MR, Ahmadvand H, (2018)²⁹</u>
Interleukin 6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor α (TNF-α) Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), Inflammation and Metabolism in Gestational Diabetes Mellitus in Inner Mongolia. N = 280	Estudo caso controle	Biomarcadores dosados no soro e placenta de mulheres com diabetes mellitus gestacional e gravidez saudável evidenciaram que TNF- α -857C / T SNP, hs-CRP, IL-6, IL-8 e IL-6 / IL-10 foram associadas com DMG, assim como a inflamação grave e os metabolismos de lipídios e glicose desordenados .	Zhang J, Chi H, Xiao H, Tian X, Wang Y et al., (2017) ³⁰ .

Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? N = 144	Observacional transversal	O aumento na contagem de leucócitos é um marcador importante para DMG, pois fornece evidência de inflamação subclínica.	<u>Sargin MA, Yassa M, Taymur BD et al.,(2016)³¹</u>
TNF-α alters the inflammatory secretion profile of human first trimester placenta. N = 8	<i>In vitro</i> observacional transversal	Observaram aumento do TNF- α no primeiro trimestre gestacional associado à inflamação na placenta.	<u>Siwetz M, Blaschitz A, El-Heliebi A et al., (2016)³²</u>
TNF-α stimulates System A amino acid transport in primary human trophoblast cells mediated by p38 MAPK signaling. N = 25	<i>in vitro</i> Observacional transversal	Níveis circulantes de TNF- α aumentados em mulheres gestantes obesas correlacionaram ao aumento da atividade de MAPK da placenta p38 e aumento do transporte de aminoácidos associado com sobrepeso fetal.	Irving L M H Aye, Thomas Jansson, and Theresa L Powell, (2015) ³³
Gestational diabetes mellitus alters apoptotic and inflammatory gene expression of	Caso controle	Diabetes mellitus gestacional resulta em placenta mais pesada com aumento na expressão de genes	<u>Magee TR, Ross MG, Wedekind L, (2014)³⁴</u>

REFERÊNCIAS

1. SUELY, A., MELO, O., & ROCHA, A. D. M. (2009). Fatores de risco para macrosomia em recém-nascidos de uma maternidade-escola no Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 31(5), 241-8.
2. Maganha, C. A., Vanni, D. G. B. S., Bernardini, M. A., & Zugaib, M. (2003). Tratamento do diabetes melito gestacional. *Revista da associação médica brasileira*, 49(3), 330-4.
3. Basso, N. A. S.; Costa, R. A. A.; Magalhães, C. G. Insulinoterapia, controle glicêmico materno e prognóstico perinatal – diferença entre o diabetes gestacional e o clínico. Rio de Janeiro: *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2007 vol. 29 no. 5.
4. Bello AK, Wiebe NAX, Garg MT. Basics of Systematic Reviews and Meta-Analyses for the Nephrologist. *Nephron Clin Pract*. 2011;119:c50–c61.
5. Thomas A. Lang, MA. The value of systematic reviews as research activities in medical education. *Academic Medicine*. 2004: Vol. 79 No. 11.
6. Brasil, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diabetes mellitus gestacional. São Paulo: *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol. 54 no. 6, 2008.
7. Manini, M. C.; Marquezine, G. F. Como diagnosticar e tratar o diabetes mellitus. São Paulo: *Revista Brasileira de Medicina*, 2010 v. 22, n. 1, p. 5-12.
8. Mello, D. V.; Laaksonen, E. D. Fibras na dieta: tendências atuais e benefícios à saúde na síndrome metabólica e no diabetes Mellito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53/5
9. Mira, G. S.; Graf, H.; Cândido, L. M. B. Visão retrospectiva em fibras Alimentares com ênfase em betaglucanas no tratamento do diabetes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 45, n. 1, 2009.
10. Padilha, Sena, Lima, Araujo, Alves, Accioly, Saunders. *Terapia Nutricional do Diabetes Mellitus na Gestação*. São Paulo: *Rev. Nutr.* vol. 23 no. 1, Campinas-SP, 2010.
11. Queirós, J., Magalhães, A., & Medina, J. L. (2006). Diabetes gestacional: uma doença, duas gerações, vários problemas. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 1(2).
12. Silva, Calderon, Gonçalves, Aragon, Padovan, Pimenta. Ocorrência de diabetes melito em mulheres com hiperglicemia em gestação prévia. São Paulo: *Rev. Saúde Pública*, 2003 vol. 37 no. 3.
13. Weinert, L. S., Silveiro, S. P., Oppermann, M. L., Salazar, C. C., Simionato, B. M., Siebeneichler, A., & Reichelt, A. J. (2011). Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 55(7), 435-45.
14. Zapparoli, M. R., Nascimento, N. C., Baptista, D. R., & Vayego, S. A. (2013). Alimentos funcionais no manejo da diabetes mellitus. *Rev Ciênc Saúde*, 6(1), 12-7.
15. Ribas, J. T., Belló, C., Ito, C. A. S., Mine, J. C., & Velloso, J. C. R. (2015). Alterações metabólicas e inflamatórias na gestação. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, 36(2).
16. López-Tinoco C, Roca M, Fernández-Deudero A, García-Valero A, Bugatto F, Aguilar-Diosdado M, et al. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with lateonset gestational diabetes mellitus. *Cytokine*. 2012 Apr;58(1):14–9.
17. Faria, H. T. G., Rodrigues, F. F. L., Zanetti, M. L., Araújo, M. F. M. D., & Damasceno, M. M. C. (2013). Factors associated with adherence to treatment of patients with diabetes mellitus. *Acta Paulista de Enfermagem*, 26(3), 231-237.
18. Basso, N. A. D. S., Costa, R. A. D. A., Magalhães, C. G., Rudge, M. V. C., & Calderon, I. D. M. P. (2007). Insulinoterapia, controle glicêmico materno e prognóstico perinatal-Diferença entre o diabetes gestacional e o clínico. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 253-259.
19. Muniz, N. D. A., & Reis, L. B. D. S. M. (2013). Terapia nutricional do Diabetes Mellitus na gestação. *Comun. ciênc. saúde*, 363-374.
20. Maganha, C. A., Vanni, D. G. B. S., Bernardini, M. A., & Zugaib, M. (2003). Tratamento do diabetes melito gestacional. *Revista da associação médica brasileira*, 49(3), 330-4.
21. Waszak, M. N., & Ferreira, C. C. D. (2017). Efeito hipoglicemiante das farinhas de banana verde e de maracujá no controle da glicemia em diabéticos. *Cadernos UniFOA*, 6(1 (Esp.)), 41-50.
22. Mira, G. S., Graf, H., & Cândido, L. M. B. (2009). Visão retrospectiva em fibras alimentares com ênfase em beta-glucanas no tratamento do diabetes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(1), 11-20.
23. Zapparoli, M. R., Nascimento, N. C., Baptista, D. R., & Vayego, S. A. (2013). Alimentos funcionais no manejo da diabetes mellitus. *Rev Ciênc Saúde*, 6(1), 12-7.
24. Sarabando, A. R. V. (2015). As adipocinas na grávida diabética e no crescimento fetal.
25. Toledo, F. G., Menshikova, E. V., Azuma, K., Radiková, Z., Kelley, C. A., Ritov, V. B., & Kelley, D. E. (2008). Mitochondrial capacity in skeletal muscle is not stimulated by weight loss despite increases in insulin action and decreases in intramyocellular lipid content. *Diabetes*, 57(4), 987-994.

26. Kerche, L. T. R. L., Abbade, J. F., Costa, R. A. D. A., Rudge, M. V. C., & Calderon, I. D. M. P. (2005). Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por diabete ou por hiperglicemia diária. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 580-587.
27. Oliveira, D. S., Tannus, L. R., Matheus, A. S., Corrêa, F. H., Cobas, R., Cunha, E. F. D., & Gomes, M. B. (2007). Evaluation of cardiovascular risk according to Framingham criteria in patients with type 2 diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51(2), 268-274.
28. Ohtake, Y., Sato, T., Kobayashi, T., Nishimoto, M., Taka, N., Takano, K., ... & Yeu, S. Y. (2012). Discovery of tofogliflozin, a novel C-arylglucoside with an O-spiroketal ring system, as a highly selective sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of medicinal chemistry*, 55(17), 7828-7840.