U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Avaliação de risco de diabetes gestacional: fatores preditivos do 1º trimestre

Laura Margarida da Fonte Lapa

M

2019

Avaliação de risco de diabetes gestacional: fatores preditivos do 1º trimestre

Artigo de Revisão Bibliográfica com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Autora: Laura Margarida da Fonte Lapa

Aluna do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Correio eletrónico: lauralapa.icbas@gmail.com

Orientadora: Dra. Cristina Maria da Conceição Dias Monteiro

Colaboradora Externa no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Assistente Graduada Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia no Serviço de Obstetrícia do Centro Materno-Infantil do Norte

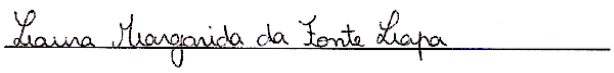
Coorientador: Professor Doutor Hélder Bruno Carvalho Ferreira

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

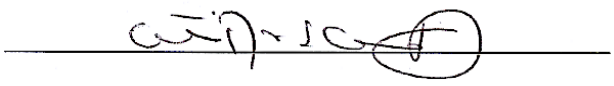
Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia no Serviço de Ginecologia do Centro Materno-Infantil do Norte

Porto, junho de 2019

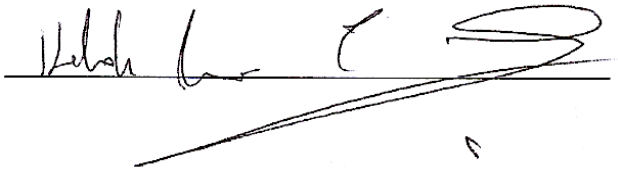
Autora: Laura Margarida da Fonte Lapa



Orientadora: Dra. Cristina Maria da Conceição Dias Monteiro



Coorientador: Professor Doutor Hélder Bruno Carvalho Ferreira



Porto, junho de 2019

AGRADECIMENTOS

À Doutora Cristina Maria da Conceição Dias Monteiro, pela orientação e ajuda na realização desta dissertação, pelos conhecimentos partilhados, pela sua dedicação, amabilidade e disponibilidade. A sua conduta profissional será um exemplo a seguir na minha futura prática clínica.

Ao Professor Doutor Hélder Bruno Carvalho Ferreira, pela prontidão em aceitar a coorientação desta dissertação.

À minha família, pela preocupação e carinho demonstrados e especialmente por todo o apoio incondicional durante todo este percurso.

Ao Pedro, por toda a força, motivação e companheirismo ao longo destes anos. Por me apoiar sempre na concretização dos meus objetivos.

Aos amigos, pelas vivências partilhadas e pela amizade demonstrada ao longo de toda a minha formação académica.

RESUMO

Introdução: A Diabetes Gestacional corresponde ao distúrbio metabólico mais comum da gravidez, e define-se como um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono detetado pela primeira vez no decurso da gestação. Estima-se que em 2017 cerca de 21,3 milhões (16,2%) de gestações tiveram algum subtipo de hiperglicemia na gravidez, das quais cerca de 86,4% foram diagnosticadas com diabetes gestacional. Existe uma relação entre os níveis elevados de glicose plasmática e a ocorrência de desfechos maternos, fetais e neonatais adversos, sendo que a instituição de um diagnóstico e tratamento precoce da diabetes gestacional diminui o risco de morbilidade e mortalidade perinatal.

Objetivos: A presente revisão bibliográfica tem como principais objetivos rever os fatores preditivos do 1º trimestre e identificar o seu papel no diagnóstico precoce da diabetes gestacional. Adicionalmente, pretende-se descrever o valor preditivo destes parâmetros na estratificação de risco de diabetes gestacional e consequentemente de complicações maternas, fetais e neonatais, no sentido da implementação de medidas profiláticas numa fase precoce.

Metodologia: Foi efetuada uma pesquisa sistemática com recurso à base de dados eletrónica PubMed. A data de publicação dos artigos de investigação original e revisão bibliográfica utilizados compreende o período temporal de 1964 a 2019. A seleção inicial dos artigos foi realizada pela relevância do resumo e objetivos estabelecidos e foram ainda incluídas as referências bibliográficas presentes nos artigos pré-selecionados.

Desenvolvimento: Em Portugal, o diagnóstico de diabetes gestacional é realizado no 1º trimestre, pela avaliação da glicemia plasmática em jejum, e no 2º trimestre, entre as 24 e as 28 semanas de gestação, através da realização de uma prova de tolerância à glicose oral. No 1º trimestre de gestação existem biomarcadores sanguíneos que são diferencialmente expressos em grávidas pré-sintomáticas que subsequentemente desenvolvem diabetes gestacional, comparativamente a grávidas com gestações normoglicémicas. Neste sentido, tem sido amplamente estudado o papel de diferentes marcadores bioquímicos na fisiopatologia e na predição de risco de diabetes gestacional, nomeadamente no 1º trimestre de gestação.

Conclusões: A evidência atual ainda não é suficiente para a aplicação combinada dos marcadores consignados na presente revisão bibliográfica como teste de *screening* de diabetes gestacional no 1º trimestre. Assim, esta problemática deve ser abordada em futuras investigações com o desígnio de avaliar a eficácia da inclusão de novos biomarcadores implicados na fisiopatologia da diabetes gestacional nos protocolos utilizados atualmente na prática clínica. Surge a necessidade de analisar o valor preditivo destes marcadores na avaliação de risco de diabetes gestacional no 1º trimestre e de complicações maternas, fetais e neonatais. A previsão antecipada do risco de desenvolvimento

de diabetes gestacional pode melhorar potencialmente a eficácia das estratégias preventivas, através da identificação e seleção de grávidas de alto risco. A implementação de uma intervenção dietética adequada, prática de atividade física e medidas farmacológicas adaptadas pode ser estabelecida numa fase precoce, com resultados positivos na prevenção desta patologia.

Palavras-chave: Diabetes Gestacional; Primeiro Trimestre; Gravidez; Fatores preditivos; *Screening*; Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Gestational diabetes it´s the most common metabolic pregnancy disorder, and it´s defined as a subtype of carbohydrate intolerance detected for the first time during gestation. It is estimated that in 2017 about 21,3 million (16,2%) of pregnancies had some subtype of hyperglycemia in pregnancy, from which about 86,4% were diagnosed with gestational diabetes. There is a correlation between elevated plasma glucose levels and the occurrence of maternal, fetal and neonatal adverse outcomes and it is known that an early diagnosis and treatment of gestational diabetes decreases the risk of perinatal morbidity and mortality.

Objectives: This study aims to review the predictive factors of the first trimester and to identify its role in the early diagnosis of gestational diabetes. Additionally, it is intended to describe the predictive value of these parameters in the stratification of gestational diabetes risk and consequently maternal, fetal and neonatal complications, towards the implementation of prophylactic measures at an early stage.

Methods: A systematic search was performed using the PubMed electronic database. The following articles were chosen for inclusion: original research and bibliographic review, published between 1964 and 2019, and the initial selection of articles was carried out by the relevance of the abstract and objectives. Bibliographical references present in the pre-selected articles were also included.

Discussion: In Portugal, the diagnosis of gestational diabetes is performed in the first trimester, by the evaluation of fasting plasma glucose, and in the second, between 24 and 38 weeks of gestation, with an oral glucose tolerance test. During the first trimester there are blood biomarkers that are differentially expressed in pre-symptomatic pregnant women who subsequently develop gestational diabetes, when compared to pregnant women with normoglycemic pregnancies. Considering this, the role of different biochemical markers in the pathophysiology and in the prediction of gestational diabetes risk has been widely studied, namely in the first gestation period.

Conclusions: Current evidence is not yet sufficient for the combined application of the markers assigned in the present review as a screening test for gestational diabetes in first trimester. Thus, this problem should be addressed in future research with the objective of evaluating the efficacy of inclusion of new biomarkers implicated in the pathophysiology of gestational diabetes, within the protocols used in the current clinical practice. There is the need to analyze the predictive value of these markers in the assessment of gestational diabetes risk in the first trimester as well as maternal, fetal and neonatal complications. Early prediction of gestational diabetes risk can potentially improve the effectiveness of preventive strategies by identifying and selecting the high-risk pregnant women. The implementation of an adequate diet, physical activity and

pharmacological measures can be established at an early stage, with positive results in the prevention of this pathology.

Keywords: Gestational Diabetes; First Trimester; Pregnancy; Prediction; Screening; Biomarkers.

LISTA DE ABREVIATURAS

% - Percentagem
< - Inferior
> - Superior
≥ - Superior ou igual
ADA - Associação Americana de Diabetes, do inglês *American Diabetes Association*
DG - Diabetes Gestacional
DM - Diabetes *Mellitus*
EG-VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular derivado da Glândula Endócrina, do inglês *Endocrine Gland-Derived Vascular Endothelial Growth Factor*
HAPO - *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*
HbA1c - Hemoglobina Glicada A1c
IADPSG - Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez, do inglês *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*
IMC - Índice de Massa Corporal
PAPP-A - Proteína Plasmática A associada à gravidez, do inglês *Pregnancy Associated Plasma Protein-A*
PlGF - Fator de Crescimento Placentário, do inglês *Placental Growth Factor*
PTGO - Prova de Tolerância à Glicose Oral
s(P)RR - Recetor Solúvel da (Pró)renina, do inglês *Soluble (Pro)renin Receptor*
SHBG - Globulina Transportadora de Hormonas Sexuais, do inglês *Sex Hormone-Binding Globulin*
T - Trimestre
t-PA - Ativador do Plasminogénio Tecidual, do inglês *Tissue Plasminogen Activator*
UtA PI - Índice de Pulsatilidade da Artéria Uterina, do inglês *Uterine Artery Pulsatility Index*
VPN - Valor Preditivo Negativo
VPP - Valor Preditivo Positivo

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO 1
II. METODOLOGIA 4
III. DESENVOLVIMENTO 5
1- Fisiopatologia da DG 5
2- Fatores de risco maternos para DG 5
3- Diagnóstico de DG 7
4- Importância das medidas preventivas e da deteção precoce da DG 8
5- Biomarcadores como ferramentas preditivas de DG 9
6- Marcadores glicémicos 9
6.1- Glicemia plasmática em jejum 10
6.2- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) 10
7- Marcadores de resistência à insulina 12
7.1- Insulina plasmática de jejum 12
7.2- Globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG) 12
8-Marcadores inflamatórios 13
8.1- Proteína C Reativa (PCR) 13
8.2- Fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) 13
8.3- Interleucina-6 (IL-6) 14
9- Marcadores derivados de adipócitos 15
9.1- Visfatina 15
9.2- Adiponectina 15
9.3- Leptina 16
9.4- Lipocalina-2 16
10- Marcadores placentários 17
10.1- Folistatina 17
10.2- Fator de crescimento placentário (PlGF) 17
10.3- EG-VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular derivado da Glândula Endócrina) e PAPP-A (Proteína Plasmática A associada à gravidez) 18
11- Outros biomarcadores novos 19
11.1- Recetor solúvel da (Pró)renina [s(P)RR)] 19
11.2- Fetuína-A 19
11.3- Ativador do plasminogénio tecidual (t-PA) 20
12. Combinação de fatores preditivos de DG 21
IV. CONCLUSÃO 22
V. APÊNDICES 23
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 29

I. INTRODUÇÃO

A gravidez é reconhecida como um estado fisiológico e temporário de insulinorresistência, consequente da alta concentração de hormonas com ação diabetogénica como a progesterona, estrogénios, prolactina, cortisol e lactogénio placentário humano, verificando-se uma diminuição da sensibilidade dos recetores à insulina nos tecidos-alvo.[1] As alterações descritas têm como principal objetivo proporcionar um desvio preferencial de nutrientes, maioritariamente de glicose, para o feto. No entanto, pode ocorrer um estado transitório de intolerância à glicose, com desenvolvimento de insulinorresistência que supera a capacidade de compensação do pâncreas.[2]

A Diabetes Gestacional (DG) corresponde ao distúrbio metabólico mais comum da gravidez, e define-se como um subtipo de intolerância aos hidratos de carbono detetado pela primeira vez no decurso da gestação, resultando num estado de hiperglicemia de severidade variável.[1, 3, 4]

Estima-se que em 2017 cerca de 21,3 milhões (16,2%) de gestações tiveram algum subtipo de hiperglicemia na gravidez, das quais cerca de 86,4% corresponderam a DG, 6,2% foram diagnosticadas com Diabetes *Mellitus* (DM) antes do período gestacional e 7,4% foram resultado de outros subtipos de diabetes (incluindo DM tipo 1 e tipo 2) detetados pela primeira vez no decurso da gravidez (Tabela I).[5] Em Portugal, houve um aumento significativo do número de casos totais de DG nos últimos anos, sendo que em 2016 objetivou-se uma prevalência de 7,5%, com cerca de 5033 de casos diagnosticados (Tabela II).[6]

Verificam-se algumas diferenças regionais na prevalência da hiperglicemia na gravidez, com a região do sudeste asiático a registar a maior taxa (24,2%) em comparação com a região africana, que obteve uma prevalência de 10,4% (Tabela III). A grande maioria dos casos de hiperglicemia na gravidez, constituindo cerca de 88%, ocorre em países de baixo e médio rendimento, onde o acesso aos cuidados de saúde é muitas vezes limitado.[5]

A taxa de prevalência de hiperglicemia na gravidez, aumenta com a idade, sendo maior em mulheres com mais de 45 anos, embora se registe menor número de gestações nessa faixa etária. Paralelamente, as mulheres mais jovens apresentam maiores taxas de fecundidade, e cerca de metade de todos os casos de hiperglicemia na gravidez (10,4 milhões) observam-se em mulheres com idade inferior a 30 anos (Figura 1).[5]

Todavia a idade avançada não constitui o único fator de risco de DG, também o excesso de peso ou obesidade, ganho ponderal excessivo durante a gravidez, história familiar de DM, história prévia de DG e história de nado-morto ou parto de uma criança com anomalia congénita, contribuem para o aumento da prevalência desta patologia.[5]

Com efeito, o estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) estabeleceu uma relação entre os níveis elevados de glicose plasmática e a ocorrência de desfechos maternos e fetais adversos.[7] Assim, no que concerne ao parto, parece existir risco acrescido de ocorrência de parto prematuro[7] e cesariana, tanto eletiva como em contexto de urgência, em grávidas com DG. Por conseguinte, a distócia de ombros ou lesão do nervo braquial[7], a fratura da clavícula e lacerações do canal de parto constituem as complicações mais frequentes nos partos vaginais. Relativamente ao desenvolvimento de hipertensão gestacional[7] e pré-eclâmpsia, estas complicações são mais prevalentes neste subgrupo de grávidas. Além disso, recém-nascidos de mães com DG tiveram maior morbilidade neonatal associada, sendo que foram mais frequentemente admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais, por hipoglicemia, icterícia por hiperbilirrubinemia com necessidade de fototerapia, síndrome de dificuldade respiratória e sépsis.[8]

A DG resulta de um distúrbio transitório que ocorre durante a gravidez e habitualmente resolve no período pós-parto. No entanto, mulheres que estiveram sujeitas a um ambiente hiperglicémico durante a gravidez têm maior risco de desenvolver DG em gravidezes subsequentes, comparativamente a gestações normoglicémicas. Mais ainda, cerca de metade das mulheres com história de DG desenvolverão DM tipo 2, num período de 5 a 10 anos após o parto. Por conseguinte, o feto também apresenta maior risco de obesidade e de desenvolver DM tipo 2 numa fase posterior.[9-11]

Nesta linha orientadora, a instituição de um diagnóstico e tratamento precoce da hiperglicemia durante a gravidez diminui o risco de morbilidade e mortalidade perinatal, uma vez que há uma relação entre desfechos obstétricos e perinatais adversos e os níveis elevados de glicemia materna.[7, 12] O diagnóstico no 1º trimestre (T) permite uma intervenção terapêutica mais precoce, sobretudo não farmacológica, tendo impacto positivo no controlo metabólico. Ao invés, o diagnóstico mais tardio, realizado numa fase mais catabólica da gestação, pode dificultar o atingimento dos objetivos propostos apenas com implementação de medidas não farmacológicas.[8]

A presente revisão bibliográfica tem como principais objetivos rever os fatores preditivos do 1º T e identificar o seu papel no diagnóstico precoce de DG. Adicionalmente, pretende-se descrever o valor preditivo destes parâmetros na estratificação de risco de DG e consequentemente de complicações maternas, fetais e neonatais, no sentido da implementação de medidas profiláticas numa fase precoce.

Esta dissertação revela-se particularmente pertinente pela atualidade dos estudos realizados neste âmbito e pela importância da estratificação de risco de DG numa fase inicial, nomeadamente durante o 1º T de gestação, com a implementação de um modelo preditivo,

possibilitando um diagnóstico precoce e melhoria dos cuidados prestados, com posterior redução dos desfechos obstétricos e neonatais adversos subjacentes.

II. METODOLOGIA

Para a elaboração desta dissertação foi realizada uma pesquisa sistemática com recurso à base de dados eletrónica PubMed, tendo sido utilizadas as seguintes palavras-chave: "*gestational diabetes*", "*first trimester*", "*pregnancy*", "*prediction*", "*screening*" e "*biomarkers*".

A data de publicação dos artigos de investigação original, revisão bibliográfica e meta-análise utilizados compreende o período temporal de 1964 a 2019. A seleção inicial dos artigos foi efetuada pela relevância do resumo e objetivos estabelecidos. Foram ainda incluídas as referências bibliográficas presentes nos artigos pré-selecionados, por serem pertinentes para a presente dissertação. Como critério de inclusão/exclusão foi considerada a seleção de artigos na língua portuguesa e inglesa.

III. DESENVOLVIMENTO

1- Fisiopatologia da DG

A gravidez corresponde a um estado de múltiplas alterações metabólicas[13], estando associada a diversos mecanismos de adaptação que variam ao longo do tempo para assegurar o normal desenvolvimento fetal. O metabolismo materno sofre uma reestruturação, uma vez que diversos compostos como a glucose, esteróides, aminoácidos e lípidos são utilizados pela unidade fetoplacentar, de forma a garantir as necessidades fetais.[14] A concentração do lactogénio placentário humano, a principal hormona produzida pela placenta, aumenta exponencialmente durante a gravidez. Tem como principal função estimular a expressão das células beta maternas e consequentemente aumentar a produção de insulina, atuando em conjunto com a prolactina para aumentar a fosforilação das vias de sinalização intracelular e os fatores de transcrição específicos dos ilhéus de *Langerhans*.[15]

A fase inicial da gravidez é predominantemente anabólica e está associada à expansão do tecido adiposo materno. Numa fase mais tardia predomina o metabolismo catabólico, caracterizado pelo aumento da resistência à insulina, lipólise, hiperinsulinémia, hiperglicemia, aumento das concentrações de ácidos gordos no período pós-prandial e um declínio nas reservas de tecido adiposo materno.[16] Por conseguinte, o metabolismo materno desenvolve gradualmente insensibilidade à insulina, com aumento recíproco da sua secreção e redução da degradação de glicose para manter um estado normoglicémico.

Na DG, verifica-se uma deficiência relativa de insulina para ultrapassar esta resistência aumentada, resultando num estado de hiperglicemia sustentada.[13] Posto isto, há uma inibição da sinalização intracelular no músculo esquelético e no tecido adiposo, condicionando uma redução da translocação do transportador de glicose, levando a uma diminuição da sua captação.[13]

Além do consignado, observa-se uma alteração dos mecanismos associados à função trofoblástica, nomeadamente nos mecanismos de controlo do ciclo celular e apoptose, ocorrendo um aumento da taxa de proliferação celular e por conseguinte aumento da produção da massa placentária e da imaturidade das vilosidades.[17]

2- Fatores de risco maternos para DG

Na generalidade, as mulheres diagnosticadas com DG são multíparas[18, 19], apresentam uma faixa etária superior[18, 20-24], valor mais elevado de índice de massa corporal (IMC)[18-26], perfil

tensional mais elevado[19] e maior proporção de recém-nascidos grandes para a idade gestacional, quando comparadas com grávidas sem comorbilidades.[21]

Além do supracitado, as grávidas com diagnóstico de DG são maioritariamente da região do sudeste asiático.[26] Com efeito, há grupos étnicos específicos, como as populações da região do sudeste asiático, que apresentam menos células secretoras de insulina, especificamente as células beta pancreáticas, o que pode explicar em parte o aumento da incidência desta comorbilidade nestas populações.[27]

Mulheres com síndrome do ovário poliquístico[28], com história pessoal de DG[22-24, 26, 29] e/ou história familiar de DM[19, 22-24, 26] têm risco aumentado de desenvolver DG no 1º T.[30]

Verificam-se concentrações mais elevadas de colesterol total, triglicerídeos[20, 31] e LDL[20] e níveis mais reduzidos de HDL[32] em grávidas com o diagnóstico de DG, comparativamente a mulheres sem hiperglicemia na gravidez. Mais ainda, valores de triglicerídeos maternos elevados no 1º T, independentemente do valor de IMC, foram identificados como o marcador preditivo mais significativo dentro dos parâmetros constituintes do perfil lipídico.[31] Além disso, níveis diminutos de colesterol HDL constituem um preditor de DG e DM tipo 2[33], podendo este achado ser explicado pela associação inversa entre os níveis de colesterol HDL e de triglicerídeos, sendo que um perfil lipídico representado por triglicerídeos elevados e concentrações de colesterol HDL reduzidas é característico em mulheres com DG.

Corroborando a informação supracitada, um estudo[30] demonstrou que metade das grávidas de alto risco, nomeadamente, com IMC ≥30 kg/m^2 e/ou história prévia de DG, desenvolveram DG, e 37% destas foram diagnosticadas durante o 1º T de gravidez. Estes dados podem ser explicados pelo facto de haver diversas variáveis fisiológicas maternas, incluindo a idade, IMC e paridade, que contribuem para as alterações do metabolismo que ocorrem durante a gestação. Neste sentido, ocorrem mudanças no metabolismo materno, nomeadamente adaptações do perfil lipídico, em grávidas com valores de IMC mais elevados.[34] Por conseguinte, outros autores[35] evidenciaram que o risco de DG aumenta com a idade e o peso materno, em mulheres de origem afro-caribenha e asiática[24] comparativamente com a raça caucasiana, com história familiar de DM, com uma gravidez anterior complicada por DG ou macrossomia e técnicas de reprodução medicamente assistida.

De ressalvar que a idade materna, etnia, IMC pré-gestacional e história pessoal de DG, são fatores que podem identificar a maioria das mulheres de risco de desenvolver DG. Mais ainda, a medição da pressão arterial materna e dos parâmetros antropométricos como a altura e o peso corporal, realizada no 1º T melhora a predição de DG em mais de 80%.[36]

Com efeito, pode ser obtido um *screening* precoce e eficaz de DG com base nas características maternas e história obstétrica[35], tendo associada uma taxa de predição superior

quando combinados num modelo de regressão logística multivariado, ao invés de estudar cada variável preditiva de forma independente.[24]

3- Diagnóstico de DG

Apesar dos avanços no diagnóstico, vigilância e terapêutica deste grupo de grávidas, a DG continua associada a complicações materno-fetais importantes, sendo que existem aspetos que continuam a merecer reflexão. Esta patologia continua a representar um desafio, uma vez que ainda não existe consenso sobre a forma ideal de rastreio.[8]

Em 1964, O'Sullivan e Mahan[37] estabeleceram os primeiros critérios de diagnóstico de DG, recomendando a realização de uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO), com base no risco de desenvolvimento de DM tipo II após a gravidez.[38] Posteriormente, Carpenter e Coustan[39] adaptaram estes critérios, com valores de referência intermédios entre os de O'Sullivan e Mahan e os da *National Diabetes Data Group* (NDDG). Estes critérios foram implementados nos Estados Unidos da América e em alguns países da Europa, incluindo Portugal, consistindo numa abordagem baseada em duas etapas (*two-step*), incluindo uma prova de rastreio com 50 g de glicose oral, que caso fosse positiva, exigia a realização posterior de uma PTGO de diagnóstico com 100 g de glicose.[40]

Atualmente em Portugal, os critérios de diagnóstico de DG estão explanados no Consenso sobre DG[41], fundamentado nos resultados do estudo HAPO[7] e na Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez (IADPSG)[42] que demonstraram a existência de uma relação linear entre os valores de glicemia materna e as comorbilidades materna, fetal e neonatal. Estes critérios também serviram de suporte para a realização da Norma nº 7/2011, intitulada de "Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional".[43]

Deste modo, na primeira visita pré-natal está preconizada a avaliação da glicemia plasmática em jejum (de 8 a 12 horas) a todas as grávidas, e caso este valor seja ≥92 mg/dl (5,1 mmol/l), mas <126 mg/dl (7 mmol/l), está realizado o diagnóstico de DG. No entanto, se níveis de glicemia plasmática em jejum ≥126 mg/dl ou um valor de glicemia plasmática ocasional >200 mg/dl (11,1 mmol/l) confirmado com um valor de glicemia em jejum ≥126 mg/dl, deve ser considerado o diagnóstico de DM prévia à gravidez. Grávidas com níveis <92 mg/dl, devem ser reavaliadas entre as 24 e 28 semanas de gestação através da realização de uma PTGO com uma solução de 75 g de glicose diluída em 250-300 ml de água, sendo que um valor igual ou superior aos valores de referência é suficiente para se estabelecer o diagnóstico (Tabela IV e Tabela V).[41]

É fundamental cumprir diversos critérios para a adequada realização da PTGO, nomeadamente deve ser efetuada de manhã, após um período de 8 a 12 horas de jejum. É essencial

que a grávida realize uma dieta não restritiva contendo uma quantidade de hidratos de carbono de pelo menos 150 g e pratique atividade física regular, nos 3 dias anteriores à prova. Para a execução do teste é necessário proceder a colheitas seriadas de sangue às 0h, 1h e 2h para determinação da glicemia plasmática. Além do supramencionado a grávida deve cumprir repouso durante a realização da prova.[41]

De destacar que a PTGO de diagnóstico não deve ser efetuada antes das 24 semanas de gestação, pela ausência de consistência dos resultados validados nesse período. Segundo alguns autores[21], que analisaram uma população de grávidas de baixo risco, a realização da PTGO entre as 14 e as 16 semanas de gestação não demonstrou eficácia suficiente para ser utilizada como teste de rastreio ou meio complementar de diagnóstico para identificar as mulheres com maior risco de desenvolver DG numa fase posterior da gestação. Do mesmo modo, a PTGO não deve ser repetida depois das 28 semanas, apenas excecionalmente em gravidezes não vigiadas até essa idade gestacional.[7, 42]

No período pós-parto, nomeadamente entre a 6ª e 8ª semana, todas as puérperas com diagnóstico prévio de DG devem realizar uma PTGO de reclassificação, com 75 g de glicose.

4- Importância das medidas preventivas e da deteção precoce da DG

O excesso de peso e a obesidade são fatores de risco de DG, sendo que hábitos de vida saudáveis, nomeadamente a instituição de uma dieta equilibrada e prática de exercício físico regular no período pré-concecional e durante a gravidez são eficazes na prevenção e controlo da doença.[44] A adoção de medidas modificadoras do estilo de vida, em grávidas obesas ou com sobrepeso, traduz-se numa redução significativa do risco de desenvolvimento de hiperglicemia na gravidez[45] e consequentemente diminuição do risco de ganho ponderal gestacional e macrossomia.[46]

As mulheres em idade fértil com o diagnóstico de diabetes devem beneficiar de aconselhamento pré-concecional e todas as mulheres que apresentem algum subtipo de hiperglicemia na gravidez, para além de necessitarem de monitorização específica e adaptada às suas necessidades durante o período gestacional, também carecem de gestão pós-natal adequada.[5]

Evidências atuais sugerem que a deteção e o tratamento precoce da DG são fundamentais no sentido de aumentar a oportunidade de intervenção de modo a melhorar os *outcomes* materno, fetal e neonatal.[12, 21] Nesta linha de pensamento, é primordial identificar precocemente as grávidas de alto risco, uma vez que uma intervenção dietética adequada, prática

de atividade física e medidas farmacológicas adaptadas podem ser estabelecidas numa fase precoce, com resultados positivos na prevenção desta patologia.[47]

Assim, o desenvolvimento e a implementação de uma ferramenta preditiva de DG aplicada no início da gravidez facilita a identificação de mulheres de alto risco com base em características clínicas estabelecidas, podendo auxiliar na orientação de estratégias de prevenção.[23]

No entanto, a heterogeneidade subjacente a esta patologia é responsável pela dificuldade em estabelecer um teste de *screening* preditor de DG, sendo que os critérios de diagnóstico e aplicabilidade prática do rastreio no 1º T de gestação são ainda controversos[30].

5- Biomarcadores como ferramentas preditivas de DG

Um marcador biológico, ou biomarcador consiste num parâmetro biológico que pode ser mensurado e quantificado, podendo representar um mecanismo fisiológico, um mecanismo fisiopatológico ou uma resposta farmacológica derivada de uma determinada intervenção terapêutica.[48]

Grávidas que subsequentemente desenvolveram DG durante o 1º T expressam biomarcadores plasmáticos específicos e diferenciais, comparativamente a mulheres com gestação normoglicémica. Quando incluídos num modelo que contempla múltiplas variáveis, os biomarcadores sanguíneos do 1º T podem ter vantagem na diferenciação entre grávidas sem comorbilidade e grávidas com DG pré-sintomática.[20] Deste modo, a combinação destes marcadores biológicos num modelo preditivo pode permitir a identificação desta patologia numa fase subclínica e prevenir a sua progressão.[29]

Está recomendada a realização de investigações futuras no sentido de explorar e validar o papel desses marcadores na patogénese e tratamento da DG, avaliar a eficácia e custo-benefício de estratégias preventivas após predição de risco desta comorbilidade.[31]

6- Marcadores glicémicos

A DG traduz-se numa condição metabólica de secreção insuficiente e resistência aumentada à insulina durante a gestação, resultando no aumento dos níveis circulantes de glicose.[49]

6.1- Glicemia plasmática em jejum

A avaliação da glicemia plasmática em jejum é um teste de *screening* barato, simples de realizar, confiável e apresenta pouca variabilidade no decurso da gravidez.[18]

Diversos estudos[50, 51] que investigaram o papel da glicemia em jejum no início da gravidez, demonstraram alta sensibilidade (80%), mas baixa especificidade (altas taxas de falsos positivos) para prever o desenvolvimento de DG numa fase posterior da gestação. Deste modo, concluíram que a mensuração deste parâmetro analítico no início da gravidez constitui um teste preditivo ineficaz de avaliação de risco de DG. Um estudo posterior, também foi concordante com estes resultados ao revelar que a glicemia em jejum teve uma sensibilidade de 70 a 75%, com especificidade em torno de 50% e valor preditivo positivo (VPP) entre os 20-30%.[21]

Ao contrário dos resultados supramencionados, foi verificada a associação entre níveis elevados de glicemia em jejum no 1º T e um risco acrescido de desenvolver DG.[18] De acordo com outros autores, foi objetivado que no subgrupo de mulheres obesas primíparas, a glicemia em jejum demonstrou ter VPP de DG.[30] Mais ainda, Lopez Caudana *et al.* reportaram que a glicemia em jejum é o melhor preditor de DG quando avaliada numa fase precoce da gravidez.[52] Além disso, foram detetadas concentrações plasmáticas elevadas de glicemia em jejum, durante o 1º T de gestação, em grávidas diagnosticadas com esta patologia numa fase posterior da gravidez, nomeadamente às 24-28 semanas de gestação.[16] O estudo HAPO[7] demonstrou uma correlação entre os níveis elevados de glicose plasmática em jejum, o peso ao nascimento e valores de peptídeo C sérico sanguíneo acima do percentil 90 em grávidas com DG, evidenciando que este marcador também tem valor preditivo de *outcomes* fetais adversos.

De referir ainda que mulheres com níveis baixos de glicemia em jejum no 1º T têm um risco diminuto de desenvolver esta comorbilidade numa fase mais tardia, ou seja, um nível de glicemia em jejum <80 mg/dl tem um valor preditivo negativo (VPN) de sensivelmente 99%.[51]

Neste seguimento, a inclusão da avaliação da glicemia plasmática em jejum nos critérios de diagnóstico de DG, acrescenta valor preditivo potencial na avaliação de risco de DG.[53]

6.2- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c)

O mecanismo de glicação da hemoglobina varia em função da concentração da glicose a que os eritrócitos estão expostos, sendo integrada ao longo do tempo de vida destas células.[54] A HbA1c é um biomarcador de grande utilidade clínica, traduzindo a glicemia média nas últimas 8 a 12 semanas, considerando que o tempo de semivida dos eritrócitos é de 120 dias.[55]

A avaliação da concentração de HbA1c tem múltiplas vantagens potenciais durante o período gestacional, sendo que no 1º T é menos influenciada por alterações fisiológicas da gravidez e reflete principalmente a exposição glicémica prévia à gestação.[56] Os níveis decrescem ligeiramente do 1º para o 2º T e depois tendem a aumentar no 3º T. Neste sentido, um valor elevado de HbA1c no 1º T sugere comprometimento da homeostasia da glicose no início da gravidez ou no período pré-concecional.[57, 58]

Em concordância com os critérios da ADA, a IADPSG preconizou que mulheres com uma concentração de HbA1c ≥6,5% no 1º T devem ser diagnosticadas e tratadas como diabetes prévia à gravidez.[42]

De acordo com Arbib *et al.* existe uma correlação entre os níveis de HbA1c e o risco de complicações obstétricas, especificamente de DG. Com efeito, foi descrita uma diferença considerável na concentração de HbA1c no 1º T entre grávidas com e sem DG, sendo que níveis elevados deste parâmetro analítico estão significativamente associados ao desenvolvimento desta patologia. Segundo os mesmos autores uma concentração de HbA1c ≥5,45% prediz o desenvolvimento de DG com uma sensibilidade de 83,3%, especificidade de 69%, VPP de 53% e VPN de 90,8%, respetivamente.[59]

Outras investigações[58] salientam a pertinência da mensuração da HbA1c numa fase precoce, nomeadamente antes das 16 semanas de gestação, em mulheres com fatores de risco, uma vez que esse marcador tem demonstrado valor preditivo na avaliação de risco de DG. Do mesmo modo, um estudo[60] corroborou que os valores de HbA1c no 1º T são significativamente mais elevados em grávidas com pelo menos um fator de risco que predispõe ao desenvolvimento de DG. Além disso, níveis de HbA1c ≥6,0% (42 mmol/mol) mostraram um VPP, enquanto que as gestações que apresentaram níveis de HbA1c <4,5% (26 mmol/mol), durante o 1º T, não tiveram DG como desfecho obstétrico adverso. Nesta linha de pensamento, a avaliação dos níveis de HbA1c no 1º T, usando como *cut-offs* os valores de 4,5% e 6,0% pode orientar para a necessidade de uma intervenção precoce, de modo a reduzir os *outcomes* obstétricos adversos e economizar recursos.[60]

Confirmando o valor preditivo precoce deste marcador, foi descrita uma associação linear significativa entre os valores de HbA1c (avaliada entre as 8 e 13 semanas de gestação) e o risco de desenvolver DG. Neste sentido, grávidas com um valor de HbA1c de 5,7% (39 mmol/mol), em comparação com um valor de 5,2% (33 mmol/mol) tiveram um risco cerca de três vezes superior de adquirir este distúrbio metabólico.[57]

Nesta linha orientadora, a mensuração do valor de HbA1c no 1º T demonstra potencial aplicabilidade clínica não só na identificação precoce de mulheres de alto risco de desenvolver DG[57], mesmo que não tenham qualquer fator de risco identificável[61], como também na previsão das complicações associadas a esta patologia. No entanto, são necessários mais estudos para investigar

a utilidade clínica da avaliação deste biomarcador no 1º T, como teste de deteção precoce de mulheres com risco aumento de distúrbios metabólicos, uma vez que intervenções apropriadas e implementadas no início da gravidez podem ter uma influência positiva nos desfechos obstétricos adversos.[60]

7- Marcadores de resistência à insulina

Como expectável, encontramos neste subgrupo de grávidas maior resistência e menor sensibilidade à insulina, por inibição da função das células beta pancreáticas, avaliada pelo índice de sensibilidade à secreção de insulina.[21]

7.1- Insulina plasmática de jejum

Grewal *et al.*[62] constataram que um valor de insulina plasmática em jejum maior que 7,45µU/mL, avaliado no 1º T de gestação, tem valor preditivo de DG, com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 57,4%. Neste seguimento, a hiperinsulinemia detetada no decurso do 1º T precede o desenvolvimento desta patologia, entre as 24 e 28 semanas de gestação, podendo este biomarcador prever o risco de DG numa fase mais tardia.[62]

Bito *et al.* avaliaram os valores de glicose e insulina plasmática em jejum, antes da 16ª semana de gestação, em grávidas com um ou mais fatores de risco para DG, de modo a investigar o valor preditivo destes biomarcadores nesta patologia. Observaram que os níveis de insulina sérica avaliada em jejum e após 120 minutos apresentaram uma sensibilidade de 69,2% e 92,3% e especificidade de 96,4% e 85,7%, respetivamente.[63]

Na mesma linha de pensamento, foram comprovadas concentrações plasmáticas de insulina em jejum no 1º T mais elevadas em mulheres que desenvolveram esta comorbilidade.[20, 64]

No entanto, contrariamente aos estudos supracitados, uma investigação demonstrou que os índices de sensibilidade à insulina medidos durante o 1º T de gestação não têm valor preditivo para o desenvolvimento de DG numa fase posterior da gravidez.[16]

7.2- Globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG)

A SHBG é indispensável para a regulação do transporte e da distribuição de esteróides sexuais. A SHBG plasmática é produzida no fígado sob controlo hormonal e nutricional, sendo que as hormonas tiroideias e os estrogénios estimulam a sua secreção. Por outro lado, a lipogénese induzida por monossacarídeos, como a glicose e a frutose, diminui a expressão deste biomarcador.

Devido ao efeito inibitório da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 na secreção de SHBG, foi proposto que a avaliação dos níveis desta globulina poderia constituir um marcador de resistência à insulina e/ou hiperinsulinismo.[65]

Níveis elevados de triglicerídeos na gravidez podem explicar o papel potencial que a lipogénese desempenha na supressão dos níveis de SHBG e no desenvolvimento de insulinorresistência. Além disso, a hiperinsulinemia induzida pela resistência à insulina observada durante a gravidez provavelmente causa diminuição dos níveis de SHBG.[65]

Por conseguinte, concentrações diminuídas de SHBG no início da gravidez foram significativamente associadas a uma maior probabilidade de desenvolver DG no final da gestação[24, 66-68]. Com efeito, níveis plasmáticos de SHBG diminuídos durante o 1º T podem predizer o desenvolvimento de DG, destacando o valor preditivo potencial deste marcador.[66, 69]

8-Marcadores inflamatórios

A inflamação sistémica tem sido associada a um risco aumentado de DG[70], sendo que o aumento dos processos inflamatórios no início da gestação constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento desta comorbilidade.[71]

8.1- Proteína C Reativa (PCR)

A PCR é um marcador inflamatório produzido pelo fígado sob estimulação de citocinas.[26]

Três estudos de caso-controlo relataram que, na DG, a PCR encontrava-se aumentada em 45% a 67% dos casos.[33, 71, 72] Concentrações elevadas deste parâmetro inflamatório detetadas no 1º T de gestação foram observadas em grávidas diagnosticadas com DG numa fase posterior da gravidez, designadamente entre as 24 e as 28 semanas de gestação.[16] Assim, podemos inferir que há uma relação entre os níveis séricos de PCR e a predição de risco deste distúrbio metabólico.[16,33,51]

Em detrimento, há estudos que contrariam estes resultados, não destacando nenhuma correlação entre os níveis séricos desde parâmetro analítico e a previsão de risco de DG.[26, 73]

8.2- Fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)

O TNF-α é uma citocina pro-inflamatória produzida pelos monócitos e macrófagos no tecido adiposo, desempenhando um papel importante nos mecanismos de diferenciação celular e *stress* oxidativo. Além disso, diminui a expressão do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) no tecido adiposo, no músculo esquelético e no músculo cardíaco. A atividade pro-inflamatória desta citocina nas células beta pancreáticas desempenha um papel no desenvolvimento de DM, estando

envolvida em processos de insulinorresistência. Todavia na gravidez, o TNF-α é produzido não só pelo tecido adiposo, como também pela placenta, sendo considerado um potencial mediador da resistência à insulina no decurso da gravidez.[74]

Na meta-análise de Xu *et al.*, os autores verificaram valores de TNF-α significativamente mais elevados em grávidas com o diagnóstico de DG, quando comparadas com grávidas normoglicémicas.[75] Assim, um estudo caso-controlo comprovou que níveis plasmáticos maternos de TNF-α aumentados, mensurados entre as 11 e as 13 semanas de gestação, foram associados a subsequente desenvolvimento de DG.[26] Do mesmo modo, outros autores consignaram que a concentração de TNF-α estava elevada em cerca de 54% dos casos que posteriormente desenvolveram esta patologia.[76]

Pelo contrário, há autores que não encontram diferenças significativas e valor preditivo deste biomarcador.[64, 77]

8.3- Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 consiste numa citocina pleiotrópica que é secretada por células T e macrófagos, atuando numa ampla variedade de células e tecidos, estando implicada na ativação da resposta inflamatória e no desenvolvimento de resistência à insulina[78]. Em adição, desempenha um papel importante na regulação do metabolismo e homeostasia da glicose durante a gravidez.[79, 80] A IL-6 inibe diretamente a fosforilação da tirosina mediada pela insulina e também estimula a secreção de cortisol e hormona de crescimento que contribuem para a resistência à insulina e consequentemente hiperglicemia.[81, 82] As concentrações de IL-6 estão diretamente relacionadas com a percentagem de massa gorda corporal, valor de IMC, grau de sensibilidade à insulina e níveis de glicose plasmática durante a gravidez.[83]

A DG está associada a níveis de IL-6 mais elevados[79, 83] em comparação com gestações sem distúrbio metabólico de intolerância aos hidratos de carbono, confirmando a pertinência deste biomarcador inflamatório na patofisiologia da DG.[84] Um estudo[85] realizado posteriormente observou concentrações aumentadas de IL-6 entre as 11 e as 14 semanas de gestação em grávidas com DG, podendo este marcador ser considerado um preditor numa fase precoce da gravidez. De acordo com os mesmos autores, a combinação de características maternas com a avaliação dos níveis séricos de IL-6 pode fornecer um teste de *screening* do 1º T eficaz[85], uma vez que aumenta o valor preditivo deste biomarcador.

9- Marcadores derivados de adipócitos

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino que exerce, quando em excesso, efeitos adversos nas vias metabólicas, vasculares e inflamatórias em múltiplos sistemas, afetando, assim, o *outcome* obstétrico.[86]

9.1- Visfatina

A visfatina é produzida no tecido adiposo e tem como função ativar os recetores de insulina, sendo que foram descritas concentrações circulantes aumentadas em estados metabólicos de insulinorresistência, incluindo a obesidade e DM tipo 2.[87] Todavia, há evidência científica que reforça o facto da visfatina plasmática durante a gravidez não ser apenas derivada do tecido adiposo visceral, mas também da placenta, sendo que a concentração sérica aumentada observada nos casos de DG pode ser consequência da secreção placentária aumentada.[88]

Foi demonstrado que nas gestações que complicaram com DG, a concentração sérica de visfatina estava aumentada, entre as 11 e as 13 semanas de gravidez. Assim, este biomarcador pode ser combinado com fatores maternos para fornecer um teste de rastreio precoce eficaz para esta patologia.[89] Outros autores corroboram a hipótese dos níveis plasmáticos de visfatina estarem aumentados em gestações que desenvolveram este distúrbio metabólico.[90-92] Não obstante, há estudos que indicam que grávidas que desenvolveram DG apresentavam concentrações plasmáticas deste biomarcador diminuídas.[93, 94]

9.2- Adiponectina

A adiponectina é a hormona derivada dos adipócitos mais abundante com propriedades anti-inflamatórias e cujos níveis séricos estão estritamente e inversamente relacionados com a concentração e resistência à insulina.[95] Esta proteína está também inversamente associada ao valor de IMC, massa adiposa abdominal, perfil lípido, hiperglicemia, resistência à insulina, encontrando-se reduzida na obesidade e na DM tipo 2.[96, 97]

O decréscimo dos níveis séricos de adiponectina verificado no 1º T de gestação está associado a um maior risco de DG.[17, 89, 98-100] Outro estudo[31], foi concordante com os resultados mencionados, demonstrando menores valores plasmáticos de adiponectina em mulheres que desenvolveram esta comorbilidade. Com efeito, a deteção precoce de níveis reduzidos de adiponectina pode aumentar a sensibilidade das ferramentas preditivas em mulheres com alto risco de DG.[29] Na mesma linha de pensamento, nas gestações que subsequentemente desenvolveram

esta patologia, os níveis séricos de adiponectina avaliados às 11-13 semanas de gestação estavam significativamente reduzidos, sendo que a combinação deste biomarcador com as características maternas e história obstétrica podem definir um risco específico de DG.[24, 89]

9.3- Leptina

A leptina é uma proteína expressada pela placenta e além de ter uma atividade central no sentido de suprimir o apetite, atua também perifericamente de modo a promover os efeitos da insulina. Deste modo, controla os mecanismos de secreção de insulina, degradação de glicose, síntese de glicogénio e o metabolismo dos ácidos gordos.[101] No entanto, o papel deste biomarcador na fisiologia da gravidez ainda não está completamente clarificado.[102] Como referido, a leptina é uma proteína que desempenha uma função importante nos mecanismos de regulação do metabolismo energético, sendo que os seus níveis estão correlacionados com a quantidade de tecido adiposo visceral presente no 1º T de gravidez, uma vez que este marcador biológico é libertado na circulação pelo tecido adiposo em proporção às reservas lipídicas.[103]

Foram calculadas concentrações mais elevados de leptina em mulheres que desenvolveram DG.[31, 104] Da mesma forma, foi verificado que os níveis de leptina no 1º e 2º T da gestação eram superiores na população de grávidas com DG comparativamente a grávidas sem comorbilidades.[105] A hiperleptinemia avaliada até às 16 semanas de gestação demonstrou valor preditivo de risco de DG numa fase posterior da gravidez. Foi averiguada uma relação linear entre a concentração deste biomarcador e o risco de DG, sendo que por cada aumento de 10 ng/mL nos níveis plasmáticos de leptina, o risco de DG acresce cerca de 20%, independentemente da adiposidade materna pré-gestacional.[106]

9.4- Lipocalina-2

A lipocalina-2 é uma nova adipocitocina pró-inflamatória que é expressada em múltiplos tecidos, incluindo no tecido trofoblástico e adiposo.[107, 108] Na população geral, a lipocalina-2 está correlacionada com diversas comorbilidades, nomeadamente obesidade, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, ou seja, marcadores de resistência à insulina e declínio da função das células beta pancreáticas.[107]

Níveis elevados de lipocalina-2 foram objetivados em mulheres que desenvolveram DG.[31] Além disso, foram demonstradas concentrações plasmáticas deste marcador biológico no 1º T cerca de três vezes superiores em mulheres caucasianas que desenvolveram esta patologia

comparativamente a grávidas saudáveis. Estes resultados podem ser explicados pelo estado metabólico de insulinorresistência materna.[108]

10- Marcadores placentários

10.1- Folistatina

A folistatina é expressada pela placenta[109], tendo um papel preponderante no metabolismo materno e fetal, nomeadamente nos processos de crescimento fetal e de adiposidade neonatal.[110]

Concentrações plasmáticas e placentárias de folistatina parecem estar reduzidas em grávidas com DG quando comparadas com grávidas sem distúrbio metabólico.[111] Níveis diminutos deste biomarcador no 1º T estão associados ao desenvolvimento de intolerância à glicose e DG numa fase mais tardia da gravidez, sendo que pode estar envolvido nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta comorbilidade obstétrica, promovendo um estado metabólico de insulinorresistência.[112]

Todavia, foram estudados os níveis de folistatina no soro materno durante o 1º T, para identificação precoce de mulheres de alto risco e para subsequente diagnóstico de DG de modo a reduzir as complicações perinatais, e apesar de se terem verificado níveis diminuídos deste biomarcador, os resultados não foram estaticamente significativos para apoiar a utilização dos níveis séricos de folistatina como preditor de DG.[113]

10.2- Fator de crescimento placentário (PlGF)

O PlGF é uma proteína angiogénica derivada da placenta que está envolvida em mecanismos de angionénese e regulação do desenvolvimento vascular placentário.[114] Está descrita uma relação entre a expressão alterada de moléculas angiogénicas e o aumento do número de microvilosidades e do grau de vascularização, em grávidas com DG.[115, 116] Além disso, níveis aumentados do PlGF também podem refletir um mecanismo angiogénico compensatório para manter a homeostasia em resposta à hipóxia placentária induzida pela hiperglicemia.[117]

Ong *et al*.[118] evidenciaram que no 1º T de gravidez o nível de PlGF materno estava significativamente aumentado.[118] Outra investigação revelou que níveis séricos maternos de PlGF avaliados entre as 11 e as 14 semanas de gestação estavam aumentados em grávidas que mais tarde desenvolveram DG. Neste sentido, podemos inferir que o PlGF tem sido um marcador sérico do 1º T promissor, que caso os níveis plasmáticos estejam aumentados pode funcionar como um preditor desta patologia obstétrica.[119]

10.3- EG-VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular derivado da Glândula Endócrina) e PAPP-A (Proteína Plasmática A associada à gravidez)

O EG-VEGF é a principal proquineticina produzida durante a gravidez[120] pelos sinciciotrofoblastos, estando a sua expressão associada ao grau de diferenciação trofoblástica, ocorrendo um pico de concentração plasmática entre a 8ª e a 11ª semana de gestação e posteriormente um decréscimo rápido da sua expressão no final do 1º T.[121] Este fator possui diversas funções metabólicas, estando envolvido nos mecanismos de transporte paracelular, permeabilidade intracelular e transporte materno-fetal de nutrientes e solutos.[122] O EG-VEGF protege a unidade feto-placentária contra o *stress* oxidativo, impedindo a invasão de trofoblastos extravilosos, tendo efeitos sobre a angiogénese placentária.[123]

Uma investigação[124] evidenciou que os níveis de EG-VEGF e o rácio EG-VEGF/PAPP-A avaliados no 1º T de gestação em grávidas que subsequentemente desenvolveram DG foram menores relativamente aos valores objetivados em grávidas saudáveis. Estes resultados podem ser explicados pela ação da diminuição dos peptídeos procinéticos endógenos na redução da motilidade e contratilidade gastrointestinal[125], contribuindo para as alterações no metabolismo da glicose e com posterior desenvolvimento de intolerância à mesma.[124]

Da mesma forma, a PAPP-A, secretada pelos sinciciotrofoblastos, desempenha também um papel central no desenvolvimento placentário e no crescimento fetal.[124] A PAPP-A ao promover a placentação está implicada no metabolismo da glicose durante a gestação, aumentando a biodisponibilidade de fatores de crescimento semelhantes à insulina.[126] Esta proteína é produzida pelas células trofoblásticas, modulando a atividade do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1. Postula-se que níveis reduzidos de PAPP-A podem causar hiperinsulinemia e resistência à insulina.[17] Níveis diminuídos de PAPP-A em gestações complicadas com diabetes pode, portanto, refletir uma insuficiência placentária, uma vez que anomalias no metabolismo da glicose afetam a invasão trofoblástica.[127] De referir que a concentração sérica de PAPP-A é afetada pela idade gestacional e características maternas, incluindo raça, IMC, hábitos tabágicos, DM e método de conceção.[128-130]

A evidência demonstrou que níveis de PAPP-A no 1º T de gravidez estão reduzidos em mulheres que desenvolveram DG numa etapa posterior da gestação.[17, 131, 132]

Outros autores observaram que os marcadores existentes de aneuploidia e pré-eclâmpsia no 1º T, nomeadamente a PAPP-A e o índice de pulsatilidade da artéria uterina (UtA PI) foram significativamente menores em grávidas que desenvolveram DG comparativamente com o subgrupo de grávidas saudáveis.[19, 31] Neste sentido, a PAPP-A[133], a Gonadotrofina Coriónica

Humana-fração beta, os marcadores de rastreio de pressão arterial média materna[134] e o UtA PI[135] podem ter plausibilidade biológica não só como marcadores de deteção precoce de aneuploidias e pré-eclâmpsia, como também na deteção de DG e, portanto, também podem ser importantes na predição desta patologia. Há também uma razão pragmática para a inclusão desses marcadores num modelo preditivo do 1º T de DG, na medida em que já fazem parte do rastreio bioquímico realizado por rotina durante o decurso da gravidez, não havendo custo adicional envolvido, proporcionando uma abordagem consolidada e custo-efetiva para o rastreio de complicações na gravidez num período precoce.[19]

Não obstante, são necessárias mais investigações para validar o valor preditivo destes biomarcadores na avaliação de risco de DG.

11- Outros biomarcadores novos

11.1- Recetor solúvel da (Pró)renina [s(P)RR)]

O s(P)RR) equivale a um biomarcador que reflete o estado de ativação do sistema de renina-angiotensina-aldosterona, um sistema associado a complicações adversas em doentes diabéticos e hipertensos. As concentrações s(P)RR podem ser facilmente mensuradas a partir de amostras de plasma sanguíneo.[136, 137]

A glicemia em jejum está inversamente relacionada com a atividade da renina plasmática, e proporcionalmente correlacionada com a concentração plasmática de aldosterona durante o período gestacional. Além disso, a aldosterona plasmática é significativamente mais elevada em grávidas com o diagnóstico de DG, em comparação com mulheres que apresentam tolerância normal à glicose durante a gestação.[138]

Watanabe *et al.*[139] reportaram que níveis aumentados de s(P)RR no 1º T de gravidez estavam significativamente associados a uma maior probabilidade de desenvolvimento de DG no final da gestação. Isto salienta o valor preditivo potencial da mensuração das concentrações desde marcador durante o 1º T na avaliação de risco desta patologia obstétrica.[139]

11.2- Fetuína-A

Fetuína-A é um novo biomarcador glicoprotéico que é sintetizado principalmente no fígado e está associado a mecanismos de resistência à insulina e a síndromes metabólicos. Estimula a produção de citocinas inflamatórias pelos adipócitos e macrófagos e por conseguinte atua como

um biomarcador de processos inflamatórios crónicos.[140-142] Tem a capacidade de aumentar a resistência à insulina inibindo o seu recetor, com atividade de tirosina cinase, mediando a sinalização do recetor *Toll-like* 4.[143]

Tendo em consideração o efeito inibitório da fetuína-A na sinalização da tirosina cinase, podemos sugerir que desempenha um papel importante nos mecanismos metabólicos associados à DG, inclusive nos processo de controlo glicémico e alterações do perfil lipídico, contribuindo para o desenvolvimento de insulinorresistência.[144] Além disso, está demonstrada uma correlação entre os níveis plasmáticos de fetuína-A e os marcadores inflamatórios sistémicos em doentes com DM tipo 2.[145]

A taxa de variação da concentração plasmática materna de fetuína-A aumenta ao longo do tempo de gestação.[146] Os níveis séricos de fetuína-A estão significativamente aumentados em grávidas com DG em comparação com grávidas saudáveis[144, 147], diminuindo no período pós-parto.[144] Kalabay *et al.*[147] também revelou que além dos níveis desta glicoproteína estarem aumentados na gravidez, há uma relação entre a fetuína-A e alguns parâmetros mensuráveis de resistência à insulina, como o peptídeo C e a proporção peptídeo C/glicemia.

Segundo os autores supracitados, foram objetivadas concentrações elevadas de fetuína-A no 2º e 3º T de gestações em grávidas com DG. Com efeito, existe uma relação entre as concentrações desta glicoproteína e os parâmetros indiretos de resistência à insulina.[144, 147]

Em oposição, um estudo demonstrou que os níveis maternos de fetuína-A estão significativamente reduzidos em grávidas com DG comparativamente a grávidas sem comorbilidades. Concluíram que níveis diminuídos de fetuína-A, entre a 11ª e 14ª semana de gestação, estão associados ao desenvolvimento subsequente de DG, salientando a importância deste marcador promissor para a deteção e intervenção precoce desta patologia.[148] Outros autores[149], não objetivaram diferenças nos níveis de fetuína-A durante a realização da PTGO, no 3º T de gestação e no período pós-parto.

11.3- Ativador do plasminogénio tecidual (t-PA)

O t-PA é uma proteína reguladora envolvida nos mecanismos de trombólise intravascular, controlando a conversão do plasminogénio em plasmina, estando envolvida em mecanismos de ativação endotelial. Além disso, há estudos que indicam a sua utilidade clínica como fator preditor de DM tipo 2.[150]

Foram encontradas concentrações plasmáticas de t-PA significativamente elevadas durante o 1º T, em grávidas que posteriormente desenvolveram DG.[20] Estes resultados foram apoiados pelo estudo de Savvidou *et al.*[33], que também relatou níveis mais elevados de proteína

reguladora t-PA em grávidas que desenvolveram esta comorbilidade obstétrica, comparativamente a grávidas saudáveis.

12. Combinação de fatores preditivos de DG

A previsão antecipada do risco de desenvolver DG pode melhorar potencialmente a eficácia das estratégias preventivas, através de uma melhor identificação e seleção de grávidas de alto risco.[31] Neste sentido, classificações anteriores e modelos preditivos exploraram a possibilidade de combinar biomarcadores para aumentar a predição de desfechos obstétricos adversos, nomeadamente a probabilidade de desenvolvimento de DG.[20]

Um modelo com múltiplas variáveis de predição de risco integrando fatores de risco maternos e biomarcadores, pode predizer a apresentação de DG numa fase precoce da gestação.[31] A identificação de mulheres com alto risco de DG contribui para um diagnóstico mais precoce da doença e consequentemente para melhorar os *outcomes* da gravidez.[119]

No 1º T de gestação existem biomarcadores sanguíneos que são diferencialmente expressos em grávidas pré-sintomáticas que subsequentemente desenvolvem DG, comparativamente a grávidas com gestações normoglicémicas. Se forem incluídos e combinados num modelo de *screening* com múltiplas variáveis, esses biomarcadores podem ser úteis na predição de risco de DG. [20]

Outros autores[33] demonstraram que o risco de desenvolvimento de DG pode ser estimado no 1º T de gestação, com base numa combinação das características maternas (clínicas e demográficas) com determinados marcadores bioquímicos, sendo possível a sua aplicabilidade clínica nos algoritmos de risco de DG.

Recomenda-se a realização de investigações futuras com o desígnio de precisar se os protocolos de *screening* utilizados atualmente na prática clínica podem ser melhorados com a inclusão de novos biomarcadores implicados na fisiopatologia da DG, ou seja, avaliar se estes marcadores de rastreio do 1º T têm valor preditivo de risco de DG e de desfechos maternos, fetais e neonatais adversos. Em adição, é necessário validar a eficácia dos modelos combinados na deteção precoce com o propósito de implementar estratégias de prevenção e intervenção em grávidas de alto de risco de DG.[19]

IV. CONCLUSÃO

A DG é causada por uma interação de vários fatores e o rastreio precoce é fundamental para o diagnóstico e tratamento desta comorbilidade.[151] Mulheres com hiperglicemia detetada durante a gravidez têm maior risco de desfechos obstétricos, fetais e neonatais adversos. Contudo, a identificação precoce desta patologia combinada com um bom controlo metabólico durante a gestação pode reduzir substancialmente a ocorrência dessas complicações.[5] É fundamental o controlo e monitorização dos níveis plasmáticos de glicose através da adoção de um plano nutricional adequado e prática regular de atividade física.[152] Em alguns casos, é imprescindível a prescrição de medidas farmacológicas, nomeadamente insulinoterapia e/ou antidiabéticos orais.[5] No entanto, a DG também está relacionada com consequências a longo prazo não só para a mãe como para o recém-nascido, incluindo o desenvolvimento de síndrome metabólico, DM tipo 2[23] e doença cardiovascular.[119] Consequentemente, a disfunção precoce das células beta e a ocorrência de DG estão associadas a maior risco de DM tipo II durante os 5 anos pós-parto.[21]

A utilização de um modelo combinado preditivo, durante o 1º T, de *outcomes* maternos adversos, incluindo a DG tem o benefício adicional de fornecer um programa consolidado de *screening* precoce, facilitando a estratificação de risco e direcionando recursos e estratégias preventivas para mulheres com maior risco de complicações na gravidez.[19]

É importante salientar que ainda existe a necessidade de uma intervenção adequada, comprovada e com boa relação custo-benefício para prevenir a DG em mulheres de alto risco, estando recomendada a realização de mais estudos para determinar o melhor *cut-off* ou escalas de estratificação de risco que incluam marcadores preditores de DG.[59]

Neste sentido, tem sido amplamente estudado o papel de diversos marcadores bioquímicos (glicémicos, de resistência à insulina, inflamatórios, derivados de adipócitos, placentários e outros) na fisiopatologia e na predição de risco de DG. A combinação das características maternas com determinados biomarcadores num modelo preditivo, pode permitir a deteção desta patologia numa fase subclínica e prevenir as complicações obstétricas, fetais e neonatais adversas.

Todavia, a evidência atual ainda não é suficiente para validar a aplicação combinada dos marcadores consignados na presente revisão bibliográfica como teste de *screening* no 1º T num único modelo de estratificação de risco que inclua múltiplas variáveis, devendo esta problemática ser abordada em futuras investigações. Para finalizar, é fundamental ressalvar que para além do enfoque na importância da predição e diagnóstico precoce desta patologia, devemos debruçarmo-nos sobre o papel primordial das medidas preventivas.

V. APÊNDICES

APÊNDICE 1

Tabela I. Estimativa global de hiperglicemia na gravidez, em 2017. Adaptado de International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.

Prevalência global	16,4%
Número de gestações com hiperglicemia na gravidez	21,3 milhões
Proporção de casos de DG	86,4%
Proporção de casos de outros tipos de diabetes detetados pela primeira vez no decorrer da gravidez	7,4%
Proporção de casos de diabetes diagnosticados previamente à gravidez	6,2%

APÊNDICE 2

Tabela II. Prevalência de DG, em Portugal Continental, no período temporal de 2010 até 2016. Adaptado de Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Diabetes 2017. Lisboa: DGS; 2017.

	2010	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Casos totais	3576	3809	4382	3720	4327	4847	5033
Prevalência de DG	4,4%	4,9%	4,8%	5,8%	6,7%	7,2%	7,5%

APÊNDICE 3

Tabela III. Hiperglicemia na gravidez em mulheres entre os 20-40 anos por região, em 2017. Adaptado de International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.

Região	Prevalência	Prevalência ajustada à idade	Número de filhos vivos afetados
África	10,4%	9,5%	3,4 milhões
Europa	16,2%	13,7%	1,7 milhões
Médio Oriente e Norte de África	21,8%	17,9%	3,8 milhões
América do Norte e Caraíbas	14,6%	12,0%	1 milhão
América do Sul e América Central	13,1%	11,6%	0,9 milhões
Sudeste Asiático	24,2%	26,6%	6,9 milhões
Pacífico Ocidental	12,6%	12,3%	3,6 milhões

APÊNDICE 4

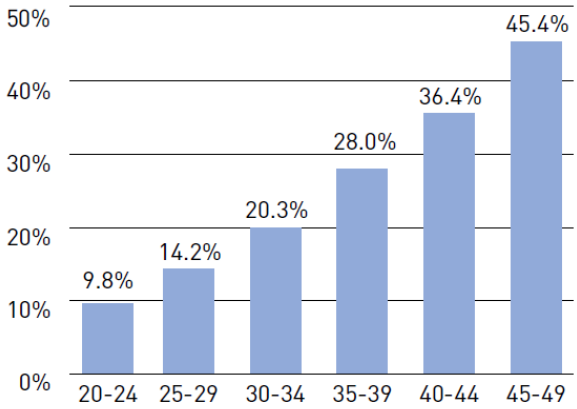


Figura 1. Hiperglicemia na gravidez por faixa etária, em 2017. Adaptado de International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.

APÊNDICE 5

Tabela IV. Diagnóstico da Hiperglicemia na Gravidez e seus subtipos baseados na PTGO (24-28 semanas). Adaptado de Almeida MC, Dores J, Ruas L. Consensus on Gestational Diabetes: 2017 Update. Revista Portuguesa de Diabetes. 2017;12(1):24-38.

	Hora	**0**	**1**	**2**
	Normal	<92 mg/dl	<180 mg/dl	<153 mg/dl
Hiperglicemia na Gravidez	**DG**	92 – 125 mg/dl	≥180 mg/dl	153 – 199 mg/dl
	Diabetes na Gravidez	≥126 mg/dl	-	≥200 mg/dl

APÊNDICE 6

Tabela V – Estratégia de diagnóstico e deteção de anomalias da glicemia no decurso da gestação. Adaptado de Almeida MC, Dores J, Ruas L. Consensus on Gestational Diabetes: 2017 Update. Revista Portuguesa de Diabetes. 2017;12(1):24-38.

Primeira visita pré-natal
Avaliação da glicemia plasmática em jejum a todas as mulheres: 1- Glicemia em jejum ≥126 mg/dl ou ocasional >200 mg/dl + confirmação (diagnosticar como diabetes na gravidez, tratar e seguir como diabetes prévia) 2- Glicemia em jejum ≥92 mg/dl e <126 mg/dl (diagnosticar como DG)
Realização da PTGO às 24-28 semanas de gestação
1- Glicemia em jejum ≥126 mg/dl ou na segunda hora ≥200 mg/dl (diagnosticar como diabetes na gravidez, tratar e seguir como diabetes prévia à gravidez) 2- Um ou mais valores alterados, mas inferiores aos do ponto anterior (diagnosticar DG) 3- Todos os valores normais (ver Tabela IV)

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. Diabetes research and clinical practice. 2014;103(3):341-63.
2. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Brazert J, Sodowski K. Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society. 2008;59 Suppl 4:5-18.
3. Association American Diabetes. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care. 2019;42(Suppl 1):S173-s81.
4. Association American Diabetes. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care. 2019;42(Suppl 1):S165-s72.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.
6. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Diabetes 2017. Lisboa: DGS; 2017.
7. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The New England journal of medicine. 2008;358(19):1991-2002.
8. Miranda A, Fernandes V, Marques M, Castro L, Fernandes O, Pereira ML. Gestational Diabetes: Maternal, Fetal and Neonatal Outcomes Evaluation. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2017;12(1):33-44.
9. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England). 2009;373(9677):1773-9.
10. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. Diabetes care. 2008;31(12):2288-93.
11. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(10):3718-24.
12. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. The New England journal of medicine. 2005;352(24):2477-86.
13. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes care. 2007;30 Suppl 2:S112-9.
14. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2009;14(2):66-71.
15. Lombardo MF, De Angelis F, Bova L, et al. Human placental lactogen (hPL-A) activates signaling pathways linked to cell survival and improves insulin secretion in human pancreatic islets. Islets. 2011;3(5):250-8.
16. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, Seckin KD, Erkaya S, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2015;28(16):1957-62.
17. Farina A, Eklund E, Bernabini D, et al. A First-Trimester Biomarker Panel for Predicting the Development of Gestational Diabetes. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif). 2017;24(6):954-9.
18. Hao M, Lin L. Fasting plasma glucose and body mass index during the first trimester of pregnancy as predictors of gestational diabetes mellitus in a Chinese population. Endocrine journal. 2017;64(5):561-9.

19. Sweeting AN, Wong J, Appelblom H, et al. A first trimester prediction model for gestational diabetes utilizing aneuploidy and pre-eclampsia screening markers. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2018;31(16):2122-30.
20. Correa PJ, Venegas P, Palmeiro Y, et al. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus using plasma biomarkers: a case-control study. Journal of perinatal medicine. 2019;47(2):161-8.
21. Lekva T, Godang K, Michelsen AE, et al. Prediction of Gestational Diabetes Mellitus and Pre-diabetes 5 Years Postpartum using 75 g Oral Glucose Tolerance Test at 14-16 Weeks' Gestation. Scientific reports. 2018;8(1):13392.
22. Sweeting AN, Appelblom H, Ross GP, et al. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus: A clinical model based on maternal demographic parameters. Diabetes research and clinical practice. 2017;127:44-50.
23. Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, Paul E, Allan CA. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2011;51(6):499-504.
24. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. Prenatal diagnosis. 2011;31(2):135-41.
25. Popova PV, Grineva EN, Gerasimov AS, Kravchuk EN, Ryazantseva EM, Shelepova ES. The new combination of risk factors determining a high risk of gestational diabetes mellitus. Minerva endocrinologica. 2015;40(4):239-47.
26. Syngelaki A, Visser GH, Krithinakis K, Wright A, Nicolaides KH. First trimester screening for gestational diabetes mellitus by maternal factors and markers of inflammation. Metabolism: clinical and experimental. 2016;65(3):131-7.
27. Inaishi J, Saisho Y. Ethnic Similarities and Differences in the Relationship between Beta Cell Mass and Diabetes. Journal of clinical medicine. 2017;6(12).
28. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2011;343:d6309.
29. Abell SK, Shorakae S, Harrison CL, et al. The association between dysregulated adipocytokines in early pregnancy and development of gestational diabetes. Diabetes/metabolism research and reviews. 2017;33(8).
30. Huvinen E, Eriksson JG, Stach-Lempinen B, Tiitinen A, Koivusalo SB. Heterogeneity of gestational diabetes (GDM) and challenges in developing a GDM risk score. Acta diabetologica. 2018;55(12):1251-9.
31. Sweeting AN, Wong J, Appelblom H, et al. A Novel Early Pregnancy Risk Prediction Model for Gestational Diabetes Mellitus. Fetal diagnosis and therapy. 2019;45(2):76-84.
32. Li G, Kong L, Zhang L, et al. Early Pregnancy Maternal Lipid Profiles and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus Stratified for Body Mass Index. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif). 2015;22(6):712-7.
33. Savvidou M, Nelson SM, Makgoba M, Messow CM, Sattar N, Nicolaides K. First-trimester prediction of gestational diabetes mellitus: examining the potential of combining maternal characteristics and laboratory measures. Diabetes. 2010;59(12):3017-22.
34. Sandler V, Reisetter AC, Bain JR, et al. Associations of maternal BMI and insulin resistance with the maternal metabolome and newborn outcomes. Diabetologia. 2017;60(3):518-30.
35. Syngelaki A, Pastides A, Kotecha R, Wright A, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. Fetal diagnosis and therapy. 2015;38(1):14-21.
36. Gabbay-Benziv R, Doyle LE, Blitzer M, Baschat AA. First trimester prediction of maternal glycemic status. Journal of perinatal medicine. 2015;43(3):283-9.

37. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes. 1964;13:278-85.
38. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. American journal of obstetrics and gynecology. 1973;116(7):895-900.
39. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. American journal of obstetrics and gynecology. 1982;144(7):768-73.
40. Ferreira AF, Silva CM, Antunes D, Sousa F, Lobo AC, Moura P. [Gestational Diabetes Mellitus: Is There an Advantage in Using the Current Diagnostic Criteria?]. Acta medica portuguesa. 2018;31(7-8):416-24.
41. Almeida MC, Dores J, Ruas L. Consensus on Gestational Diabetes: 2017 Update. Revista Portuguesa de Diabetes. 2017;12(1):24-38.
42. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes care. 2010;33(3):676-82.
43. Direcção Geral da Saúde. Diagnóstico e Conduta na Diabetes Gestacional. Norma nº 7/2011.
44. Alptekin H, Cizmecioglu A, Isik H, Cengiz T, Yildiz M, Iyisoy MS. Predicting gestational diabetes mellitus during the first trimester using anthropometric measurements and HOMA-IR. Journal of endocrinological investigation. 2016;39(5):577-83.
45. Koivusalo SB, Rono K, Klemetti MM, et al. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial. Diabetes care. 2016;39(1):24-30.
46. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. BMJ (Clinical research ed). 2014;348:g1285.
47. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. Diabetes care. 2009;32(9):1639-43.
48. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clinical pharmacology and therapeutics. 2001;69(3):89-95.
49. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(2):568-73.
50. Sacks DA, Chen W, Wolde-Tsadik G, Buchanan TA. Fasting plasma glucose test at the first prenatal visit as a screen for gestational diabetes. Obstetrics and gynecology. 2003;101(6):1197-203.
51. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2010;152(2):163-7.
52. Lopez Caudana AE, Lopez Ridaura R, Gonzalez Villalpando C, et al. Prediction of alterations in glucose metabolism by glucose and insulin measurements in early pregnancy. Archives of medical research. 2011;42(1):70-6.
53. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J. Gestational diabetes: utility of fasting plasma glucose as a screening test depends on the diagnostic criteria. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2006;23(12):1319-26.
54. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 2011.
55. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes care. 2004;27(7):1761-73.
56. Osmundson SS, Zhao BS, Kunz L, et al. First Trimester Hemoglobin A1c Prediction of Gestational Diabetes. American journal of perinatology. 2016;33(10):977-82.
57. Hinkle SN, Tsai MY, Rawal S, Albert PS, Zhang C. HbA1c Measured in the First Trimester of Pregnancy and the Association with Gestational Diabetes. Scientific reports. 2018;8(1):12249.

58. Hughes RC, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c >/=5.9% (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. Diabetes care. 2014;37(11):2953-9.
59. Arbib N, Shmueli A, Salman L, Krispin E, Toledano Y, Hadar E. First trimester glycosylated hemoglobin as a predictor of gestational diabetes mellitus. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2019;145(2):158-63.
60. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2016;95(1):93-7.
61. Pezeshki B, Chiti H, Arasteh P, Mazloomzadeh S. Early screening of gestational diabetes mellitus using hemoglobin A1C: Revising current screening guidelines. Caspian journal of internal medicine. 2019;10(1):16-24.
62. Grewal E, Kansara S, Kachhawa G, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus at 24 to 28 weeks of gestation by using first-trimester insulin sensitivity indices in Asian Indian subjects. Metabolism: clinical and experimental. 2012;61(5):715-20.
63. Bito T, Foldesi I, Nyari T, Pal A. Prediction of gestational diabetes mellitus in a high-risk group by insulin measurement in early pregnancy. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2005;22(10):1434-9.
64. Georgiou HM, Lappas M, Georgiou GM, et al. Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus. Acta diabetologica. 2008;45(3):157-65.
65. Caglar GS, Ozdemir ED, Cengiz SD, Demirtas S. Sex-hormone-binding globulin early in pregnancy for the prediction of severe gestational diabetes mellitus and related complications. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2012;38(11):1286-93.
66. Zhang T, Du T, Li W, Yang S, Liang W. Sex hormone-binding globulin levels during the first trimester may predict gestational diabetes mellitus development. Biomarkers in medicine. 2018;12(3):239-44.
67. Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. American journal of obstetrics and gynecology. 2003;189(1):171-6.
68. Theriault S, Giguere Y, Masse J, Girouard J, Forest JC. Early prediction of gestational diabetes: a practical model combining clinical and biochemical markers. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2016;54(3):509-18.
69. Migda M, Migda MS, Migda B, Krzyzanowska P, Wender-Ozegowska E. Components of metabolic syndrome in the first trimester of pregnancy as predictors of adverse perinatal outcome. Ginekologia polska. 2016;87(9):644-50.
70. Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. Paediatric and perinatal epidemiology. 2004;18(5):377-84.
71. Maged AM, Moety GA, Mostafa WA, Hamed DA. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2014;27(11):1108-12.
72. Rasanen JP, Snyder CK, Rao PV, et al. Glycosylated fibronectin as a first-trimester biomarker for prediction of gestational diabetes. Obstetrics and gynecology. 2013;122(3):586-94.
73. Smirnakis KV, Plati A, Wolf M, Thadhani R, Ecker JL. Predicting gestational diabetes: choosing the optimal early serum marker. American journal of obstetrics and gynecology. 2007;196(4):410.e1-6; discussion .e6-7.
74. Swirska J, Zwolak A, Dudzinska M, Matyjaszek-Matuszek B, Paszkowski T. Gestational diabetes mellitus - literature review on selected cytokines and hormones of confirmed or possible role in its pathogenesis. Ginekologia polska. 2018;89(9):522-7.

75. Xu J, Zhao YH, Chen YP, et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. TheScientificWorldJournal. 2014;2014:926932.
76. Liu T, Fang Z, Yang D, Liu Q. [Correlation between the inflammatory factors and adipocytokines with gestational diabetes mellitus and their change in puerperium]. Zhonghua fu chan ke za zhi. 2012;47(6):436-9.
77. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes. 2002;51(7):2207-13.
78. Sarvas JL, Khaper N, Lees SJ. The IL-6 Paradox: Context Dependent Interplay of SOCS3 and AMPK. Journal of diabetes & metabolism. 2013;Suppl 13.
79. Nergiz S, Altinkaya OS, Kucuk M, et al. Circulating galanin and IL-6 concentrations in gestational diabetes mellitus. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2014;30(3):236-40.
80. Mac-Marcjanek K, Zieleniak A, Wozniak L, et al. Comparison of leukocyte IL6 expression in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosed by the Polish Diabetes Association (PDA) 2011 and 2014 criteria. Endokrynologia Polska. 2017;68(3):317-25.
81. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. Diabetes. 2002;51(12):3391-9.
82. Kumar PA, Chitra PS, Lu C, Sobhanaditya J, Menon R. Growth hormone (GH) differentially regulates NF-kB activity in preadipocytes and macrophages: implications for GH's role in adipose tissue homeostasis in obesity. Journal of physiology and biochemistry. 2014;70(2):433-40.
83. Morisset AS, Dube MC, Cote JA, Robitaille J, Weisnagel SJ, Tchernof A. Circulating interleukin-6 concentrations during and after gestational diabetes mellitus. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2011;90(5):524-30.
84. Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2009;25(4):258-63.
85. Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, et al. Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2016;48(1):35-41.
86. Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, et al. The IL-6/IL-6R/sgp130 system and Th17 associated cytokines in patients with gestational diabetes. Endokrynologia Polska. 2014;65(3):169-75.
87. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(1):295-9.
88. Ma Y, Cheng Y, Wang J, Cheng H, Zhou S, Li X. The changes of visfatin in serum and its expression in fat and placental tissue in pregnant women with gestational diabetes. Diabetes research and clinical practice. 2010;90(1):60-5.
89. Ferreira AF, Rezende JC, Vaikousi E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum visfatin at 11-13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. Clinical chemistry. 2011;57(4):609-13.
90. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. Clinical science (London, England : 1979). 2006;110(5):605-9.
91. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. Diabetologia. 2007;50(5):1033-7.
92. Coskun A, Ozkaya M, Kiran G, Kilinc M, Arikan DC. Plasma visfatin levels in pregnant women with normal glucose tolerance, gestational diabetes and pre-gestational diabetes mellitus. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2010;23(9):1014-8.

93. Akturk M, Altinova AE, Mert I, et al. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. Journal of endocrinological investigation. 2008;31(7):610-3.
94. Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, et al. Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. Diabetes research and clinical practice. 2009;84(1):68-75.
95. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. Clinical endocrinology. 2008;69(3):407-11.
96. Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygur D, Seckin KD, Karsli MF, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester, comparison of fasting plasma glucose, two-step and one-step methods: a prospective randomized controlled trial. Endocrine. 2014;46(3):512-8.
97. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(5):1930-5.
98. 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(5):2306-11.
99. Paradisi G, Ianniello F, Tomei C, et al. Longitudinal changes of adiponectin, carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women at high risk for gestational diabetes. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2010;26(7):539-45.
100. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, 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(6):1577-83.
101. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. Clinical endocrinology. 2012;76(1):2-11.
102. Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2016;45(3):633-45.
103. Fattah C, Barry S, O'Connor N, Farah N, Stuart B, Turner MJ. Maternal leptin and body composition in the first trimester of pregnancy. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2011;27(4):263-6.
104. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. Diabetologia. 2001;44(2):164-72.
105. 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: clinical and experimental. 2015;64(6):756-64.
106. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Obstetrics and gynecology. 2004;103(3):519-25.
107. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. Clinical chemistry. 2007;53(1):34-41.
108. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Recupero S, Di Benedetto A. First trimester serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gestational diabetes. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2009;26(12):1293-5.
109. Sidis Y, Mukherjee A, Keutmann H, Delbaere A, Sadatsuki M, Schneyer A. Biological activity of follistatin isoforms and follistatin-like-3 is dependent on differential cell surface binding and specificity for activin, myostatin, and bone morphogenetic proteins. Endocrinology. 2006;147(7):3586-97.

110. Naf S, Escote X, Ballesteros M, et al. Serum activin A and follistatin levels in gestational diabetes and the association of the Activin A-Follistatin system with anthropometric parameters in offspring. PloS one. 2014;9(4):e92175.
111. Hu D, Tian T, Guo J, Wang H, Chen D, Dong M. Decreased maternal and placental concentrations of follistatin-like 3 in gestational diabetes. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2012;413(5-6):533-6.
112. Thadhani R, Powe CE, Tjoa ML, et al. First-trimester follistatin-like-3 levels in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes mellitus. Diabetes care. 2010;33(3):664-9.
113. Karageyim Karsidag AY, Purut YE, Buyukbayrak EE, Orcun A, Menke M. Can first trimester maternal serum follistatin like 3 levels predict developing gestational diabetes mellitus? The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2017;30(16):1968-71.
114. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. The Journal of clinical investigation. 2003;111(5):649-58.
115. Calderon IM, Damasceno DC, Amorin RL, Costa RA, Brasil MA, Rudge MV. Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes. Diabetes research and clinical practice. 2007;78(1):65-71.
116. Chang SC, Vivian Yang WC. Hyperglycemia induces altered expressions of angiogenesis associated molecules in the trophoblast. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2013;2013:457971.
117. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. Nature medicine. 2001;7(5):575-83.
118. Ong CY, Lao TT, Spencer K, Nicolaides KH. Maternal serum level of placental growth factor in diabetic pregnancies. The Journal of reproductive medicine. 2004;49(6):477-80.
119. Eleftheriades M, Papastefanou I, Lambrinoudaki I, et al. Elevated placental growth factor concentrations at 11-14 weeks of gestation to predict gestational diabetes mellitus. Metabolism: clinical and experimental. 2014;63(11):1419-25.
120. Brouillet S, Murthi P, Hoffmann P, et al. EG-VEGF controls placental growth and survival in normal and pathological pregnancies: case of fetal growth restriction (FGR). Cellular and molecular life sciences : CMLS. 2013;70(3):511-25.
121. Hoffmann P, Feige JJ, Alfaidy N. Expression and oxygen regulation of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor/prokineticin-1 and its receptors in human placenta during early pregnancy. Endocrinology. 2006;147(4):1675-84.
122. Brouillet S, Hoffmann P, Benharouga M, et al. Molecular characterization of EG-VEGF-mediated angiogenesis: differential effects on microvascular and macrovascular endothelial cells. Molecular biology of the cell. 2010;21(16):2832-43.
123. Hoffmann P, Saoudi Y, Benharouga M, et al. Role of EG-VEGF in human placentation: Physiological and pathological implications. Journal of cellular and molecular medicine. 2009;13(8b):2224-35.
124. Inan C, Varol FG, Erzincan SG, Uzun I, Sutcu H, Sayin NC. Use of prokineticin-1 (PROK1), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and PROK1/PAPP-A ratio to predict adverse pregnancy outcomes in the first trimester: a prospective study. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2018;31(20):2685-92.
125. Wade PR, Palmer JM, Mabus J, et al. Prokineticin-1 evokes secretory and contractile activity in rat small intestine. Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2010;22(5):e152-61.

126. Gaidamauskas E, Gyrup C, Boldt HB, et al. IGF dependent modulation of IGF binding protein (IGFBP) proteolysis by pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): multiple PAPP-A-IGFBP interaction sites. Biochimica et biophysica acta. 2013;1830(3):2701-9.
127. Belkacemi L, Lash GE, Macdonald-Goodfellow SK, Caldwell JD, Graham CH. Inhibition of human trophoblast invasiveness by high glucose concentrations. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(8):4846-51.
128. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;31(5):493-502.
129. Wright D, Spencer K, Kagan KK, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2010;36(4):404-11.
130. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2012;119(4):410-6.
131. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. Diabetes research and clinical practice. 2013;100(3):340-7.
132. Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. Annals of clinical biochemistry. 2013;50(Pt 6):603-10.
133. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. Prenatal diagnosis. 2011;31(6):523-8.
134. Lao TT, Ho LF. First-trimester blood pressure and gestational diabetes in high-risk Chinese women. Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 2003;10(2):94-8.
135. Kim YH, Lee HJ, Shin JE, et al. The predictive value of the uterine artery pulsatility index during the early third trimester for the occurrence of adverse pregnancy outcomes depending on the maternal obesity. Obesity research & clinical practice. 2015;9(4):374-81.
136. Cousin C, Bracquart D, Contrepas A, Corvol P, Muller L, Nguyen G. Soluble form of the (pro)renin receptor generated by intracellular cleavage by furin is secreted in plasma. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2009;53(6):1077-82.
137. Yoshikawa A, Aizaki Y, Kusano K, et al. The (pro)renin receptor is cleaved by ADAM19 in the Golgi leading to its secretion into extracellular space. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2011;34(5):599-605.
138. Chen YP, Li J, Wang ZN, et al. Renin angiotensin aldosterone system and glycemia in pregnancy. Clinical laboratory. 2012;58(5-6):527-33.
139. Watanabe N, Morimoto S, Fujiwara T, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by soluble (pro)renin receptor during the first trimester. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(6):2528-35.
140. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. Circulation. 2006;113(14):1760-7.
141. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes care. 2006;29(2):468.
142. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. Diabetes. 2008;57(10):2762-7.
143. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. Nature medicine. 2012;18(8):1279-85.

144. Iyidir OT, Degertekin CK, Yilmaz BA, et al. Serum levels of fetuin A are increased in women with gestational diabetes mellitus. Archives of gynecology and obstetrics. 2015;291(4):933-7.
145. Sindhu S, Akhter N, Shenouda S, Wilson A, Ahmad R. Plasma fetuin-A/alpha2-HS-glycoprotein correlates negatively with inflammatory cytokines, chemokines and activation biomarkers in individuals with type-2 diabetes. BMC immunology. 2016;17(1):33.
146. Chaemsaithong P, Romero R, Tarca AL, et al. Maternal plasma fetuin-A concentration is lower in patients who subsequently developed preterm preeclampsia than in uncomplicated pregnancy: a longitudinal study. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2015;28(11):1260-9.
147. Kalabay L, Cseh K, Pajor A, et al. Correlation of maternal serum fetuin/alpha2-HS-glycoprotein concentration with maternal insulin resistance and anthropometric parameters of neonates in normal pregnancy and gestational diabetes. European journal of endocrinology. 2002;147(2):243-8.
148. Kansu-Celik H, Ozgu-Erdinc AS, Kisa B, Findik RB, Yilmaz C, Tasci Y. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of maternal fetuin-A, N-terminal proatrial natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and fasting glucose levels. Archives of endocrinology and metabolism. 2019.
149. Farhan S, Handisurya A, Todoric J, et al. Fetuin-A Characteristics during and after Pregnancy: Result from a Case Control Pilot Study. International journal of endocrinology. 2012;2012:896736.
150. Eliasson MC, Jansson JH, Lindahl B, Stegmayr B. High levels of tissue plasminogen activator (tPA) antigen precede the development of type 2 diabetes in a longitudinal population study. The Northern Sweden MONICA study. Cardiovascular diabetology. 2003;2:19.
151. Dong PP. Association of vascular endothelial growth factor expression and polymorphisms with the risk of gestational diabetes mellitus. Journal of clinical laboratory analysis. 2019;33(2):e22686.
152. Crncevic-Orlic Z, Ruzic A, Miletic B, et al. Predictive parameters of gestational diabetes mellitus. Collegium antropologicum. 2007;31(3):771-4.