

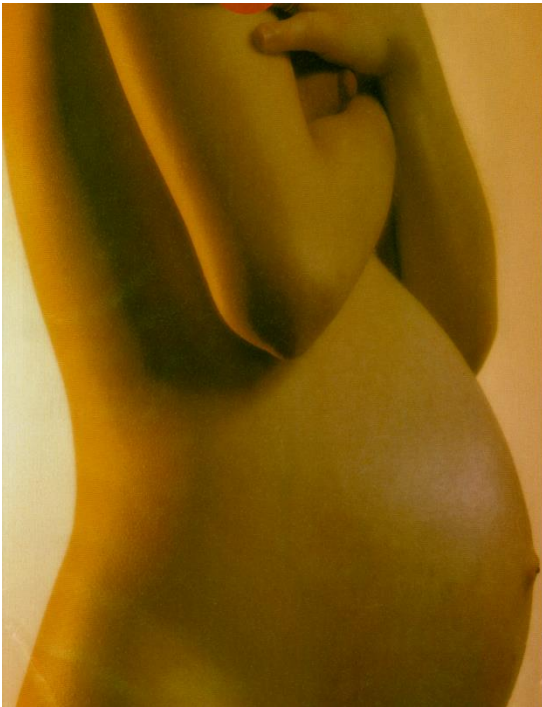
DIABETE GESTAZIONALE

Dott.ssa Alessandra Dei Cas

**Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche. UO di
Endocrinologia**

Università di Parma

Diabete Gestazionale - Definizione



• ***Alterazione del metabolismo glucidico ad entità variabile ad insorgenza o primo riconoscimento durante la gravidanza***

(Metzger BE. Diabetes, 1991)

• ***Rappresenta la più comune alterazione metabolica della gravidanza***

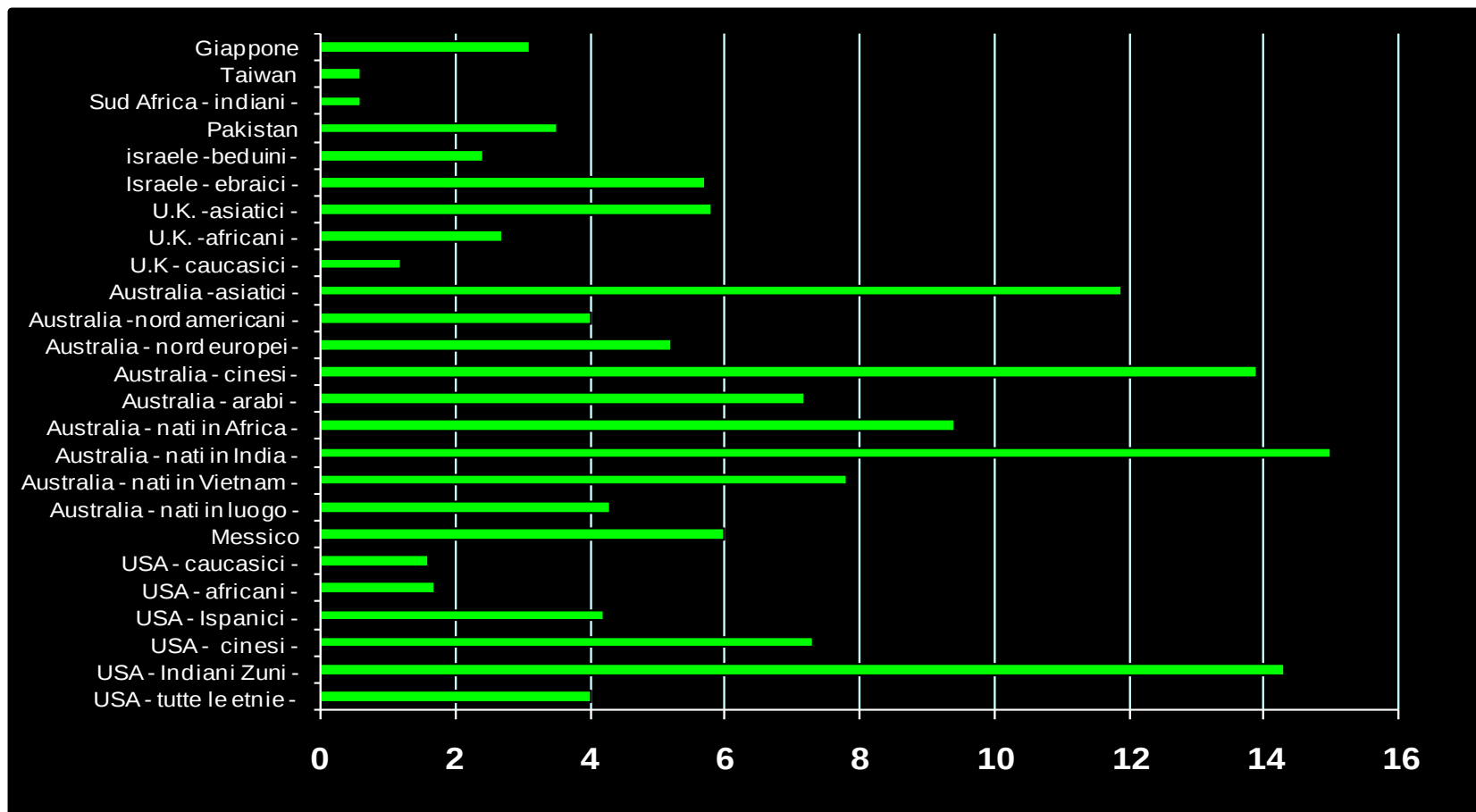
1. diabete pre-esistenti alla gravidanza (Diabete tipo 1 o Diabete tipo2)

2. diabete di nuova insorgenza durante la gravidanza stessa (Diabete Gestazionale)

EPIDEMIOLOGIA

- Il diabete gestazionale è una complicanza frequente della gravidanza (prevalenza 15%).
- Tra le tipologie di diabete in gravidanza è quella di gran lunga più comune (>90%).
- L'incidenza varia con l'etnia, ma è in aumento in tutti i gruppi etnici

Diabete Gestazionale - Prevalenza



La prevalenza media del GDM varia tra il 3-5% con punte fino al 14% negli USA-135,000 donne/anno

(Jovanovic, JAMA 2001).

Diabete Gestazionale - Prevalenza

Varia in relazione ai gruppi etnici ed è influenzata da:

- Razza
- Età
- Numero di Precedenti Gravidanze
- Storia Familiare Positiva per Diabete
- Obesità Pre-gravidica
- Eccessivo Incremento ponderale

Un sensibile incremento della frequenza del GDM è registrato in tutti i gruppi etnici.

Incidenza del GDM in Nord California: 5.1% (1991) vs 7.9% (1997) (Ferrara, Obstet Gynecol, 2004)

PATOGENESI

La gravidanza è caratterizzata da un complesso rimaneggiamento endocrino metabolico.

Questi adattamenti sono necessari per garantire l'apporto di nutrienti al feto e per un'adeguata preparazione del corpo materno al parto e alla lattazione

Modificazioni Metaboliche in Gravidanza

- **Metabolismo Glucidico**

Riduzione della sensibilità insulinica

Aumento della risposta β -cellulare

Modesto aumento delle glicemie postprandiali

- **Metabolismo Lipidico**

Alterazione dei livelli circolanti di FFA, Tgl, Col, Fosfolipidi

Formazione di corpi chetonici ("digiuno accelerato")

- **Metabolismo Proteico**

Aumento degli AA circolanti

Insulino resistenza

La produzione di ormoni della gravidanza (HPL, progesterone, estrogeni, PRL e cortisolo) determinano uno stato di resistenza tissutale all'insulina sia a livello epatico che del muscolo e del tessuto adiposo.

Durante il III trimestre la resistenza all'insulina aumenta del 50%.

Le cellule beta del pancreas materno aumentano la secrezione di insulina di almeno 3 volte per compensare l'aumento della resistenza all'insulina.

MODIFICAZIONI METABOLICHE IN GRAVIDANZA

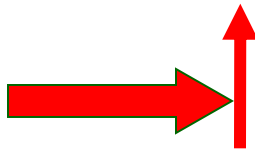
↑ *LATTOGENI PLACENTARI*

↑ *PROGESTERONE*

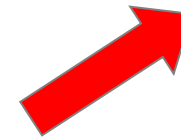
↑ *CORTISOLO*

↑ *ESTROGENI*

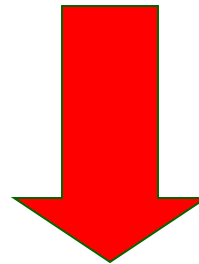
MADRE



INSULINO-RESISTENZA



Compenso
 β -cellulare efficace
NTG

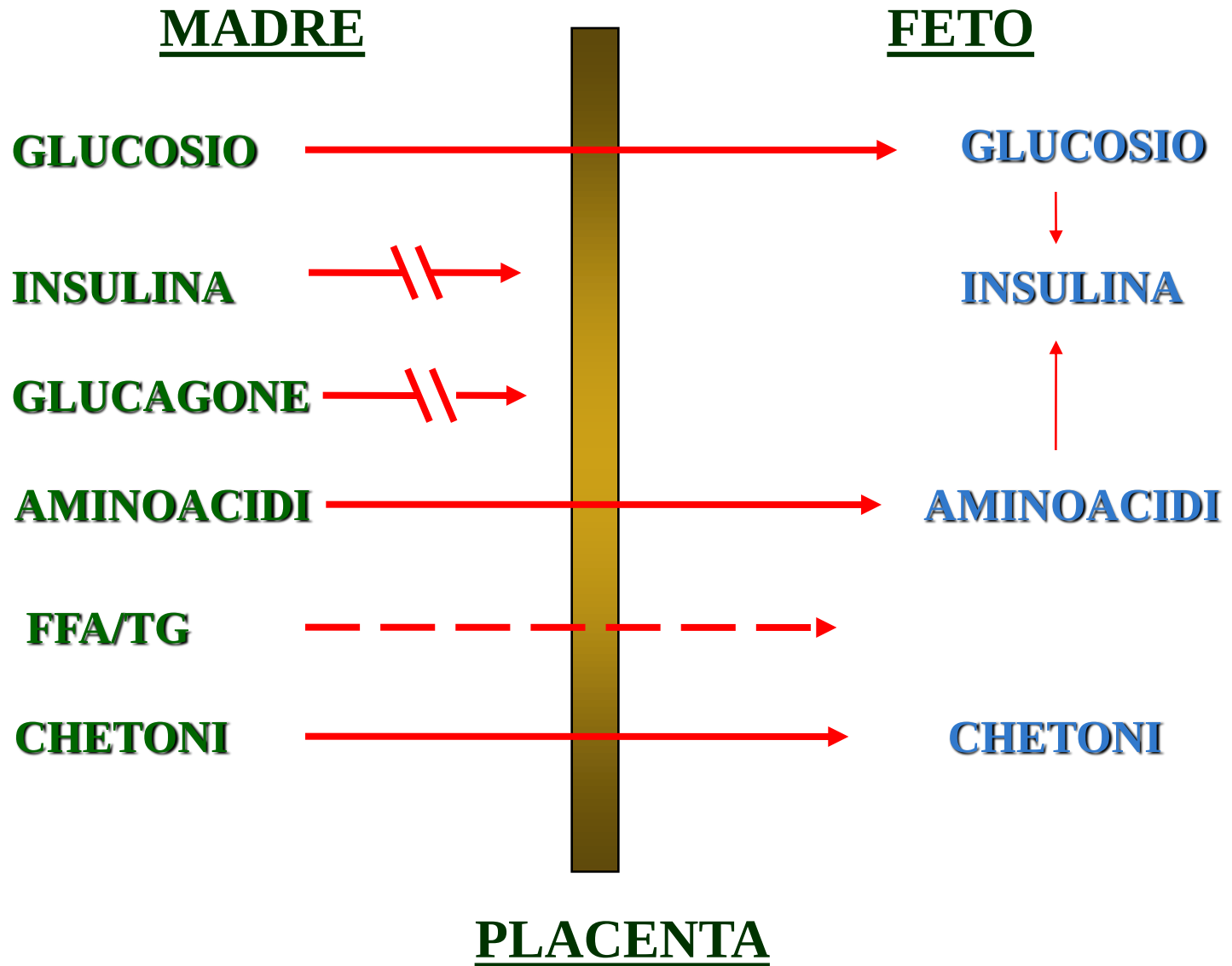


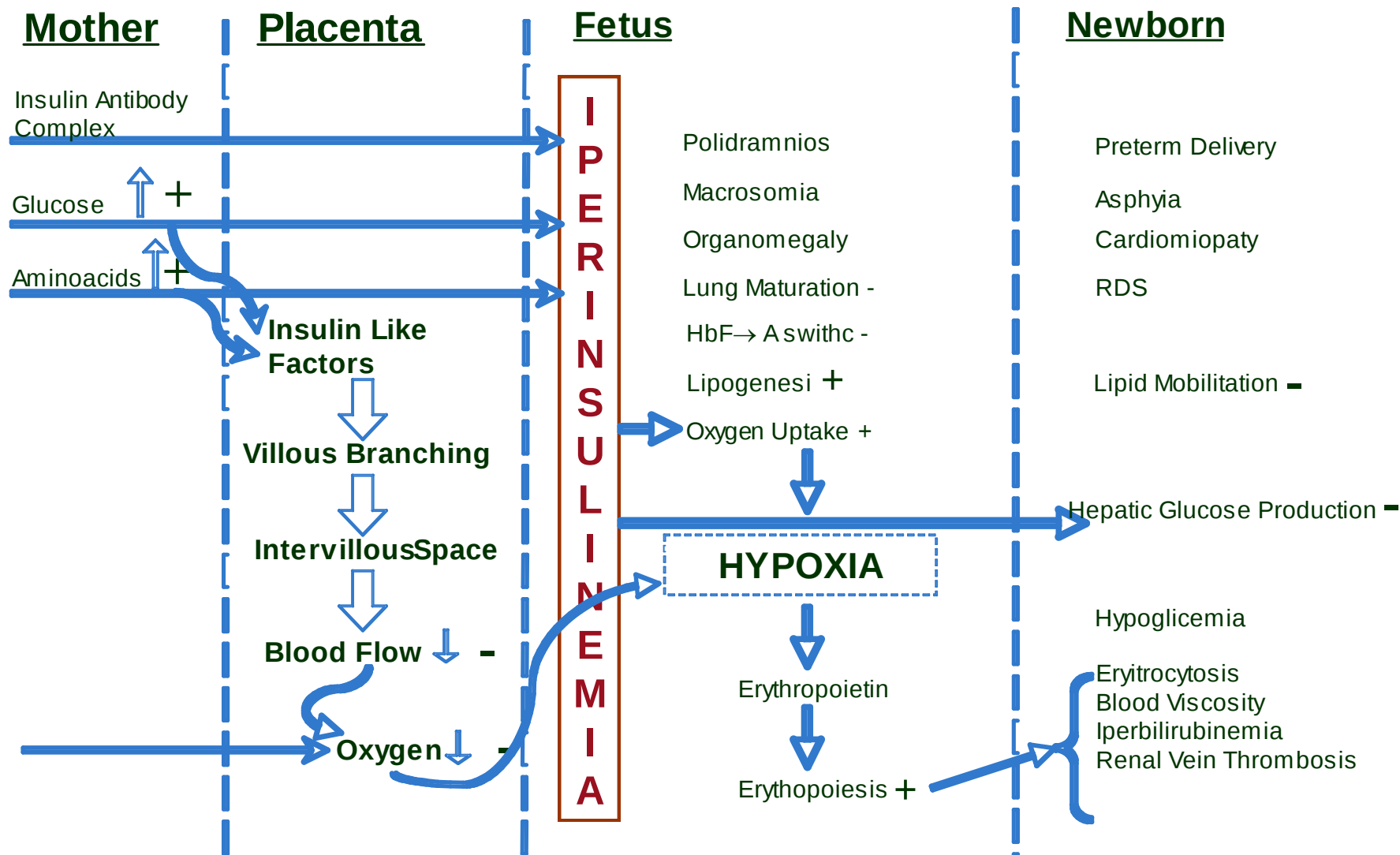
Deficit β -cellulare
GDM

FETO



FLUSSO NUTRIENTI
(AA, FFA, Glucosio etc.)







A. Diagnosi di Diabete manifesto in gravidanza

Glicemia a digiuno (FPG)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) <i>2 riscontri</i>
Glicemia Random (RPG)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) da riconfermare con glicemia plasmatica a digiuno (≥ 126 mg/dl)

Criteri di diagnosi del GDM

Controllo della glicemia alla prima visita in gravidanza, per escludere un diabete pre-gravidico

OGTT a 16-18 wk in presenza di importanti fattori di rischio:

- GDM ad una gravidanza precedente
- obesità pre-gravidica
- glicemia 100-125 mg/dl

OGTT a 24-26 settimane se è presente almeno uno dei fattori di rischio:

- obesità
- età >35 anni
- familiarità 1° grado per diabete tipo 2
- anamnesi di alterazioni glicometaboliche precedenti
- anamnesi di poliabortività o morte perinatale
- anamnesi di macrosomia fetale
- PCOS
- gruppo etnico con alta prevalenza diabete
- gemellarità

B. Diagnosi di Diabete Gestazionale mediante OGTT da eseguire alla 24^{ma}-28^{ma} settimana *

Glicemia	Valori soglia di concentrazioni di glucosio ⁺	
	mg/dl	mmol/l
FPG	92	5,1
1-hr PG	180	10,0
2-hr PG	153	8,5

**Carico glucidico: si raccomanda di somministrare 75 grammi di glucosio anidro sciolti in 300 ml di acqua.*

C. Strategie proposte per la diagnosi delle condizioni di iperglicemia in gravidanza

Prima Visita in Gravidanza

Valutare FPG o RPG in tutte le donne

Se i risultati indicano un diabete manifesto:

Trattamento e follow-up come per diabete pre-gestazionale

Se i risultati non indicano un diabete manifesto, ma:

* FPG ≥ 92 e <126 mg/dl: diagnosi di diabete gestazionale

* FPG < 92 mg/dl: eseguire OGTT tra 24^{ma}-28^{ma} settimana

24^{ma} – 28^{ma} settimana di Gestazione

OGTT 2 ore 75 g: In tutte le donne non precedentemente diagnosticate come GDM o diabete manifesto nel corso dell'attuale gravidanza.

- GDM se 1 o più valori superano la soglia diagnostica
- Normale se tutti i valori dell'OGTT sono inferiori alla soglia diagnostica

OBIETTIVI GLICEMICI IN GRAVIDANZA

- Glicemia a digiuno
<95 mg/dl
- Glicemia post-prandiale
1h: <140 mg/dl; 2h: <120 mg/dl
- HbA1c
<6.0%

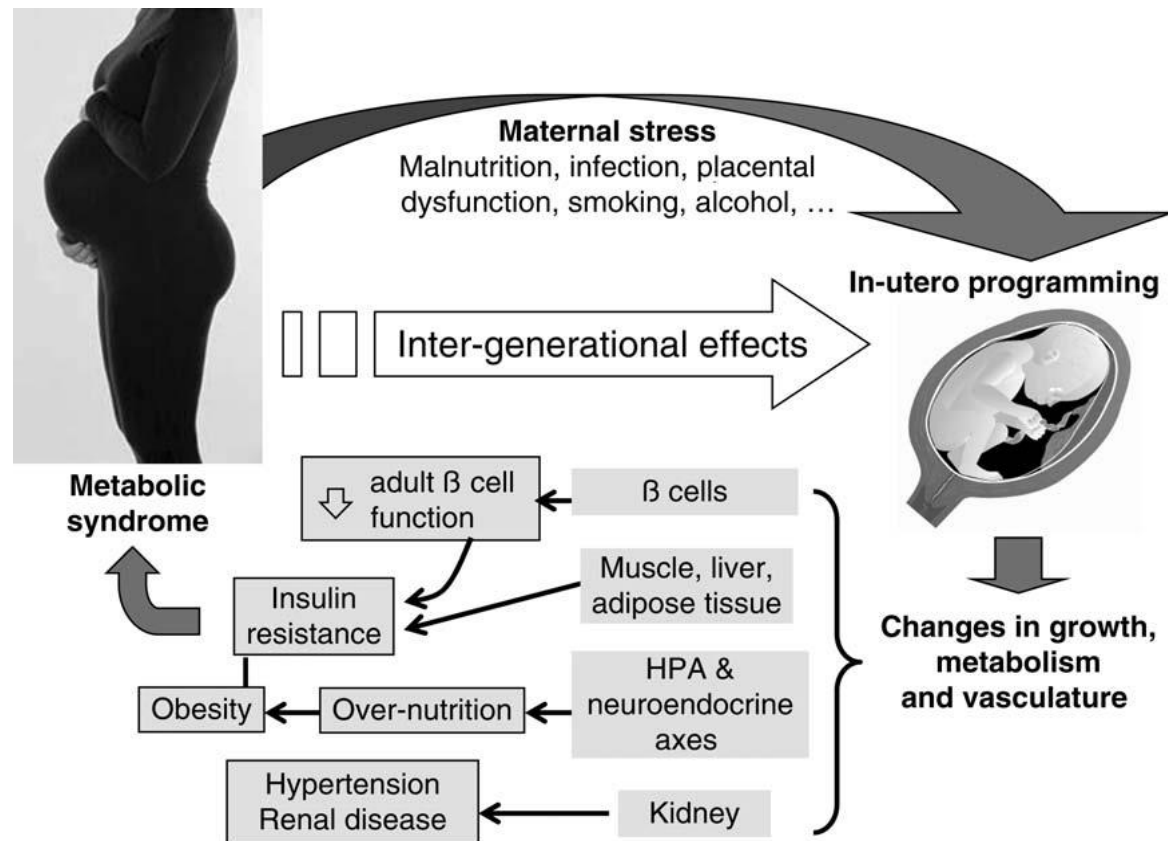
Complicanze a breve termine del Diabete Gestazionale

- Parto pretermine
- Ricorso a parto cesareo
- Distocia di spalla
- Macrosomia fetale oppure nascita di neonato small for gestational age (SGA)
- Distress respiratorio del neonato

Complicanze materne a breve termine

- aumentata probabilità di parto cesareo
- infezioni delle vie urinarie
- ipertensione gravidica e pre-eclampsia
- trauma da parto
- DMT2
- Sindrome metabolica
- GDM nelle gravidanze successive
- aumentato rischio cardiovascolare

Effetti a lungo termine sul metabolismo



Effect on fetal growth

Maternal hyperglycemia



priming (16 weeks)

fetal pancreas



increased beta cell mass

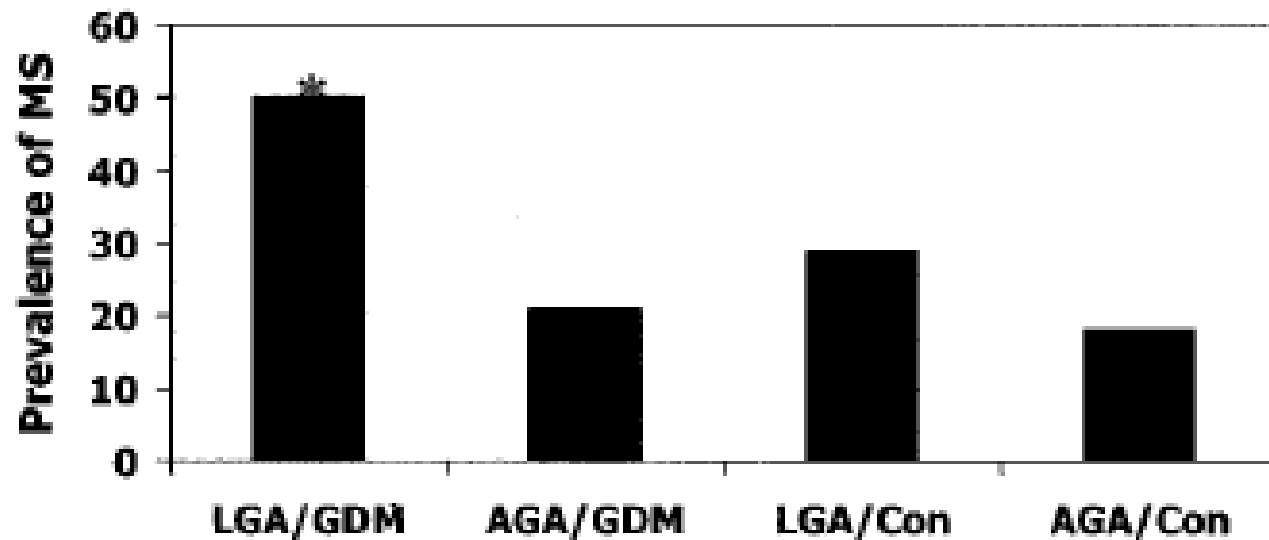


Increased insulin secretion



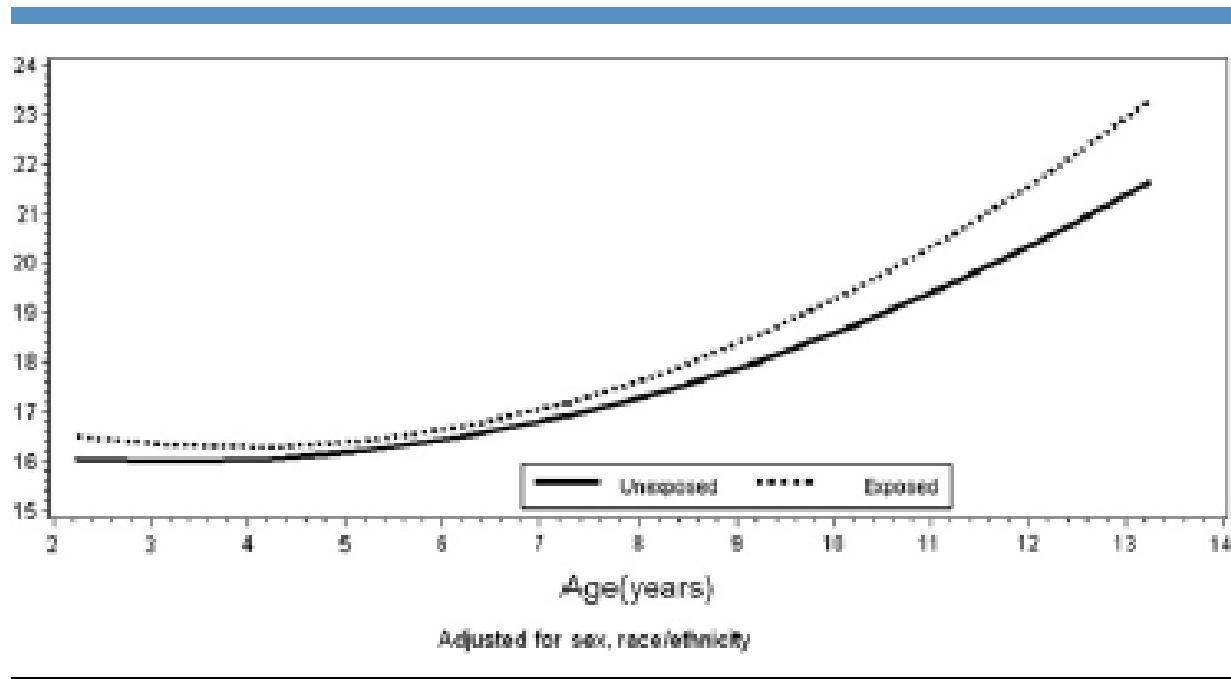
Possible exhaustion of fetal pancreatic beta-cell

Prevalence of MS at any age among children grouped according to birth weight and maternal diabetes.



Follow-up 7-11 yrs

The Impact of In Utero Exposure to Diabetes on Childhood Body Mass Index Growth Trajectories: The EPOCH Study

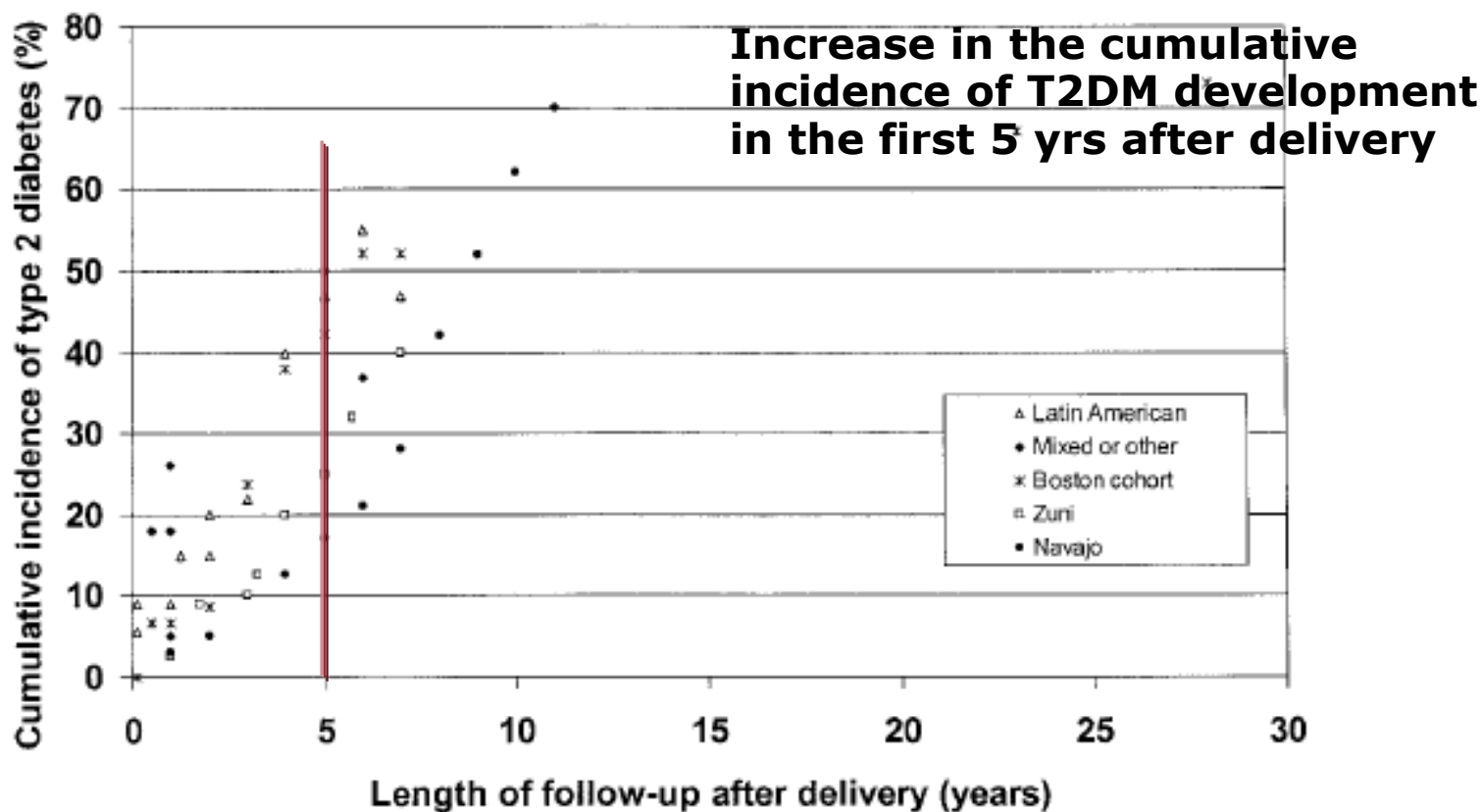


The risk of overweight was doubled in offspring of women with GDM and the risk of the metabolic syndrome was 4-fold increased compared with offspring from the background population

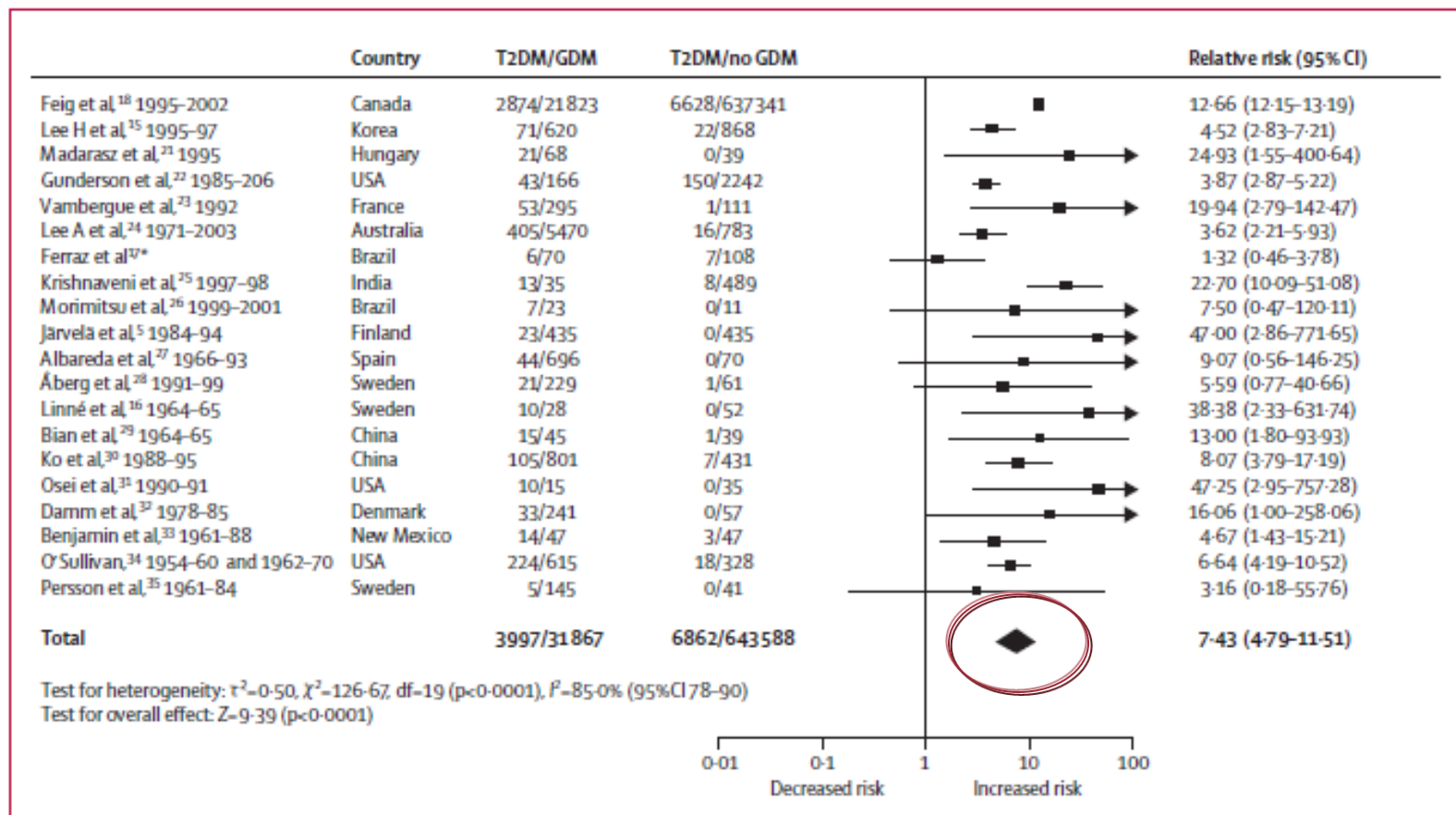
Outcome measures	O-GDM (n = 167)	O-NoGDM (n = 121)
Overweight (n = 566)		
Unadjusted	2.09 (1.25–3.50)	1.36 (0.77–2.39)
Adjusted ^a	1.79 (1.00–3.24)	1.47 (0.78–2.78)
Metabolic syndrome (n = 566)		
Unadjusted	5.35 (2.31–12.42)	3.17 (1.28–7.84)
Adjusted ^b	4.12 (1.69–10.06)	2.74 (1.08–6.97)

Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes

A systematic review 28 studies between 1965-2001



Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis between 1960-2009. 20 studies



Bellamy L. The Lancet, 2009

Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study

Table 1 Incidence of diabetes, IGT, IFG and 'Any Abnormality' in women with previous GDM, previous AGT and control subjects

	DM at follow-up	IGT at follow-up	IFG at follow-up	'Any Abnormality' at follow-up
Control	0.9% (1/111)*	2.1% (1/48)†	3.6% (4/111)*	8.3% (4/48)†
Previous GDM	18% (53/295)*	13.4% (28/209)†	8.5% (25/295)*	43.5% (91/209)†
(Comparison vs. control)	$P < 0.001$	$P < 0.05$	NS	$P < 0.001$
Previous AGT	6.3% (11/175)*	11.3% (13/115)†	6.3% (11/175)*	28.7% (33/115)†
(Comparison vs. control)	$P < 0.05$	$P < 0.05$	NS	$P = 0.005$
Total	11.2% (65/581)	11.3% (42/372)	6.9% (40/581)	34.4% (128/372)

*Number of cases/number of subjects with fasting plasma glucose measurements.

†Number of cases/number of subjects with oral glucose tolerance test measurements.

GDM, Gestational diabetes mellitus; AGT, abnormal glucose tolerance during pregnancy; DM, diabetes mellitus; IGT, impaired glucose tolerance; IFG, impaired fasting glucose; 'Any Abnormality': DM, IGT and/or IFG.

Mean follow-up 6.75 yrs

Vambergue A Diabetic Medicine, 2007

ELEMENTI PREDITTIVI DI EVOLUZIONE DA GDM A DIABETE TIPO 2

FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI

Durante la gravidanza

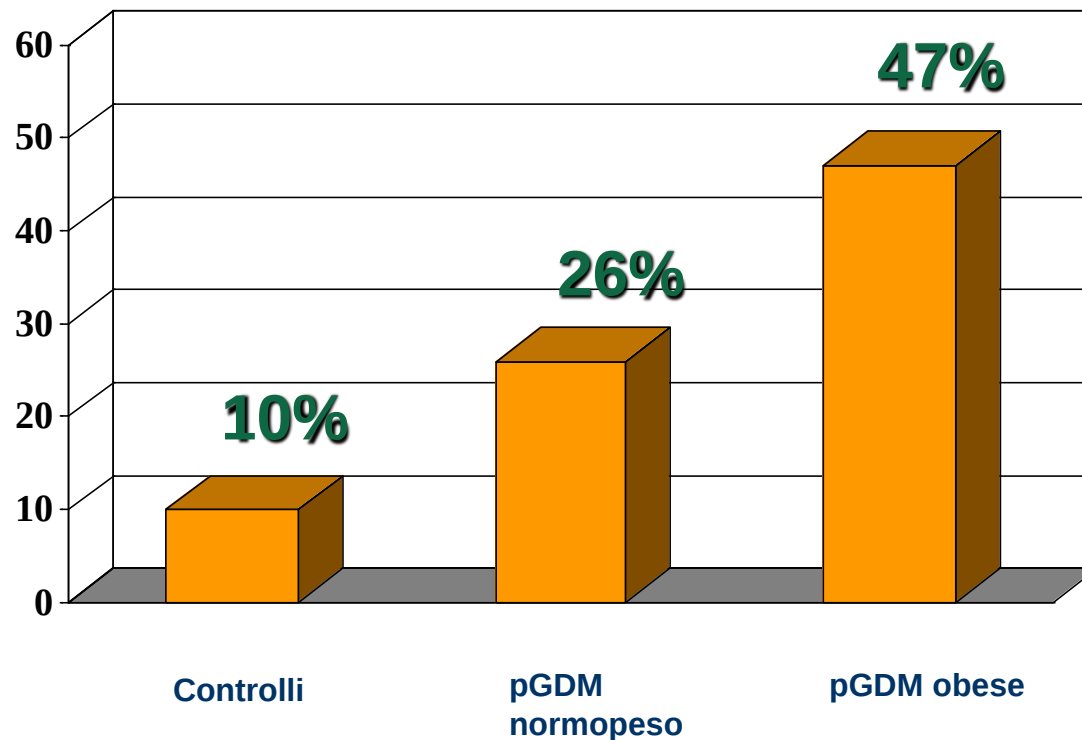
- ✓ Diagnosi precoce di GDM
- ✓ Glicemia a digiuno
- ✓ Risposta glicemica all'OGTT(area sotto la curva)
- ✓ Necessità di terapia insulinica
- ✓ Risposta glicemica al 1° OGTT

FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI

Successivi alla gravidanza

- ✓ Obesità e/o aumento ponderale
- ✓ Terapie farmacologiche
- ✓ Dieta incongrua
- ✓ Sedentarietà
- ✓ Ulteriori gravidanze

Prevalenza del Diabete Mellito tipo 2 in donne con pregresso Diabete Gestazionale



O'Sullivan, Boston Gestational Study 1984

PROTOCOLLO DI FOLLOW-UP MATERNO

ADA Recommendations 2002

PARTO

Riclassificazione dopo almeno sei settimane

NORMALE

Follow-up entro tre anni

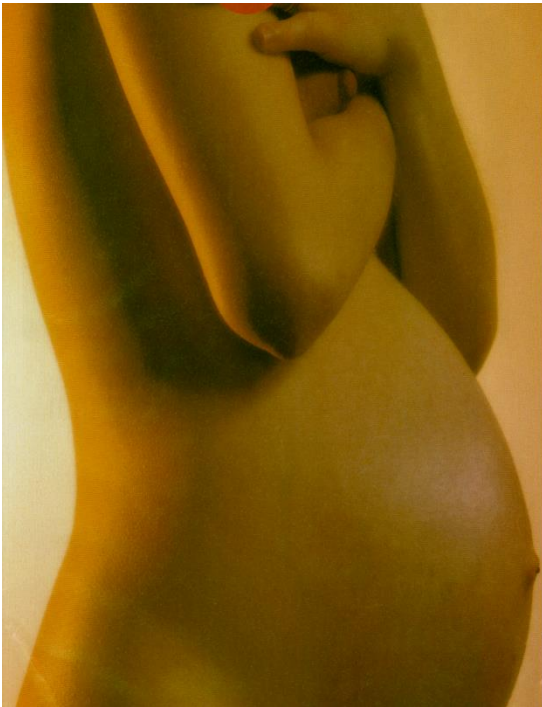
DIABETE

RIDOTTA TOLLERANZA

ALTERATA GLICEMIA A DIGIUNO

Follow-up dopo un anno

Take home messages..



Pregnancy can be considered as a window to women's future health

GDM represents detection of a chronic metabolic abnormality

A suboptimal foetal environment may have a long-term negative effect on future health

Where the baby is female, exposure to maternal hyperglycemia in utero increases the risk to develop GDM in their own pregnancies
"transgenerational effects"