

# Diabete in gravidanza

- Diabete preesistente
  - ü tipo 1
  - ü tipo 2
- Diabete gestazionale

# **DIABETE GESTAZIONALE (GDM)**

## **DEFINIZIONE**

Intolleranza ai carboidrati di grado variabile, il cui inizio o primo riconoscimento si verifica durante il corso della gravidanza

# Diabete gestazionale

- GDM “vero” (indotto dalla gravidanza)
- Diabete tipo 2 pre-esistente non noto
- Diabete tipo 1 pre-esistente non noto  
o all'esordio

# Fattori di rischio del diabete gestazionale

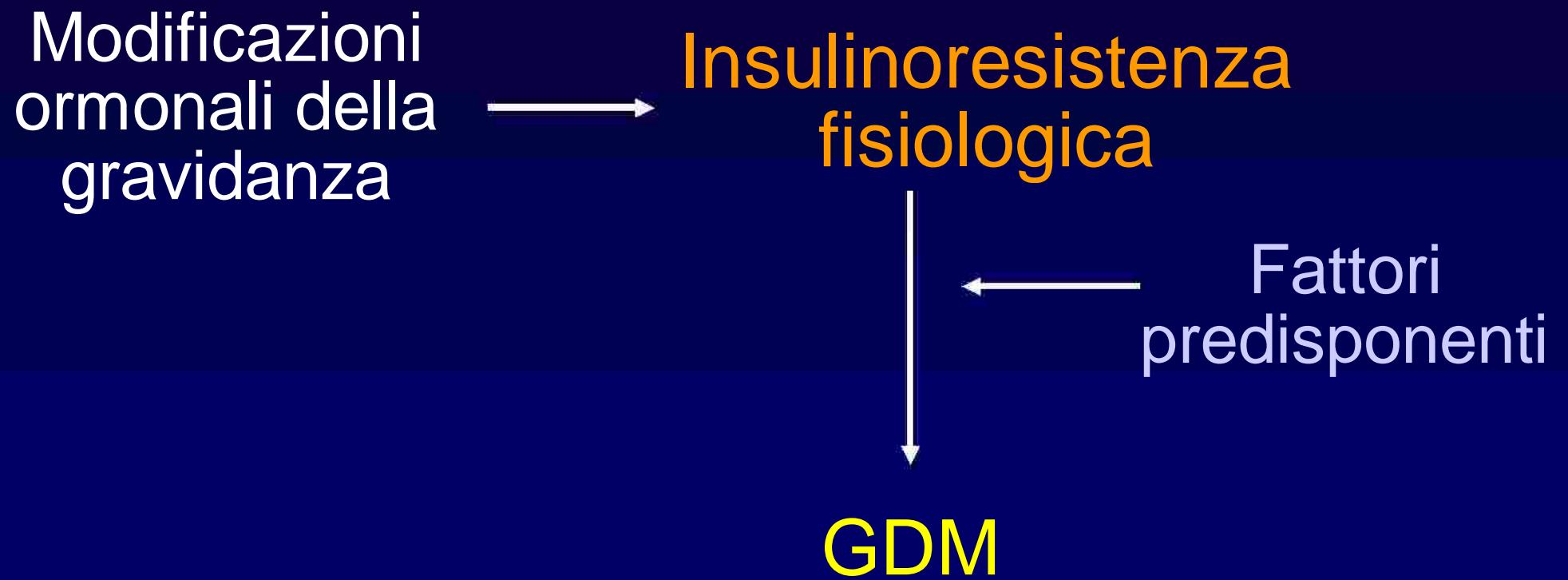
- obesità
- età >35 anni
- familiarità 1° grado per diabete tipo 2
- anamnesi di alterazioni glicometaboliche precedenti
- anamnesi di poliabortività o morte perinatale
- anamnesi di macrosomia fetale
- PCOS
- gruppo etnico con alta prevalenza diabete
- uso di farmaci diabetogeni
- gemellarità

# **DIABETE GESTAZIONALE**

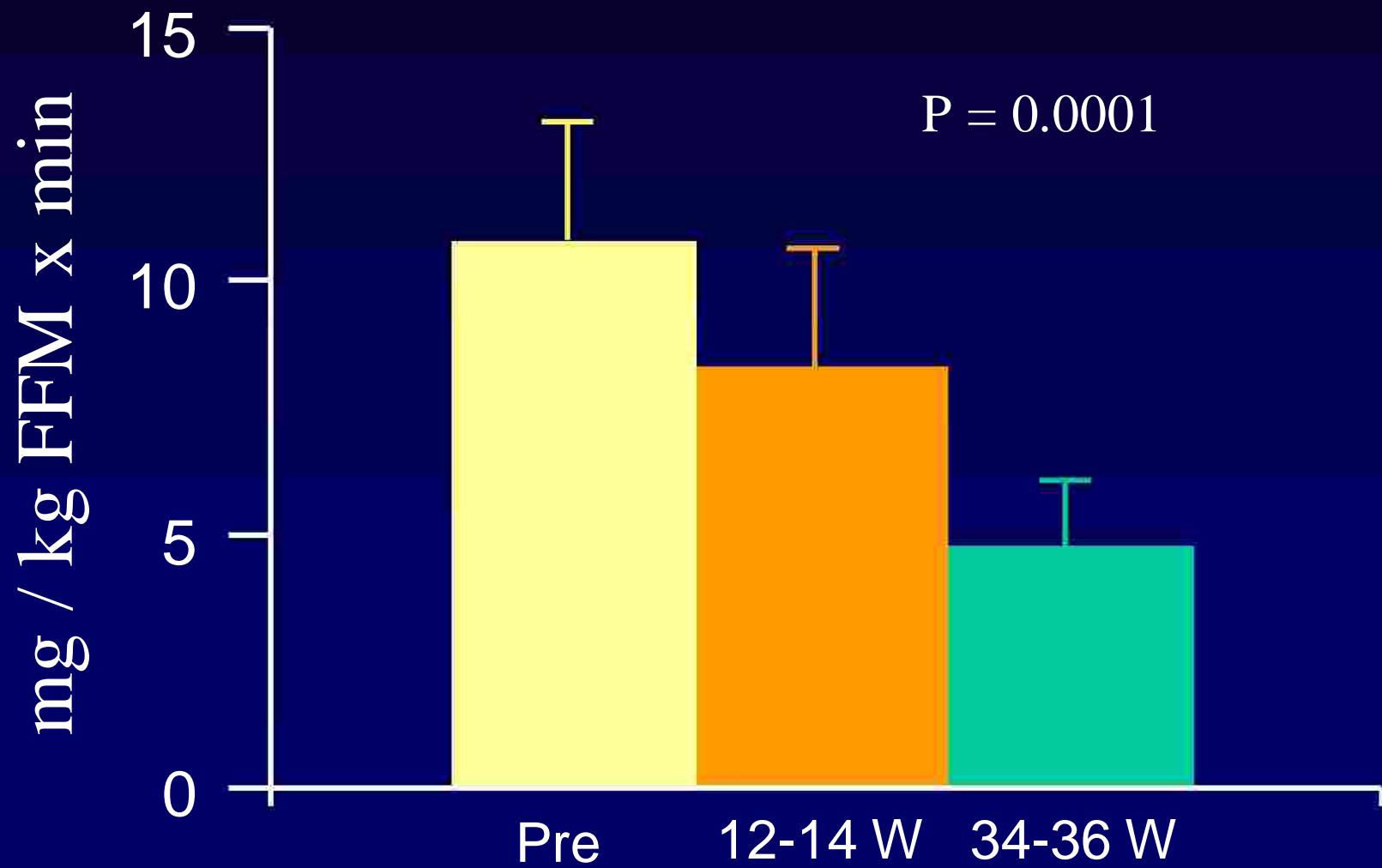
## **EPIDEMIOLOGIA**

- Il diabete gestazionale è una complicanza frequente della gravidanza (prevalenza attuale circa 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

# Patogenesi del diabete gestazionale

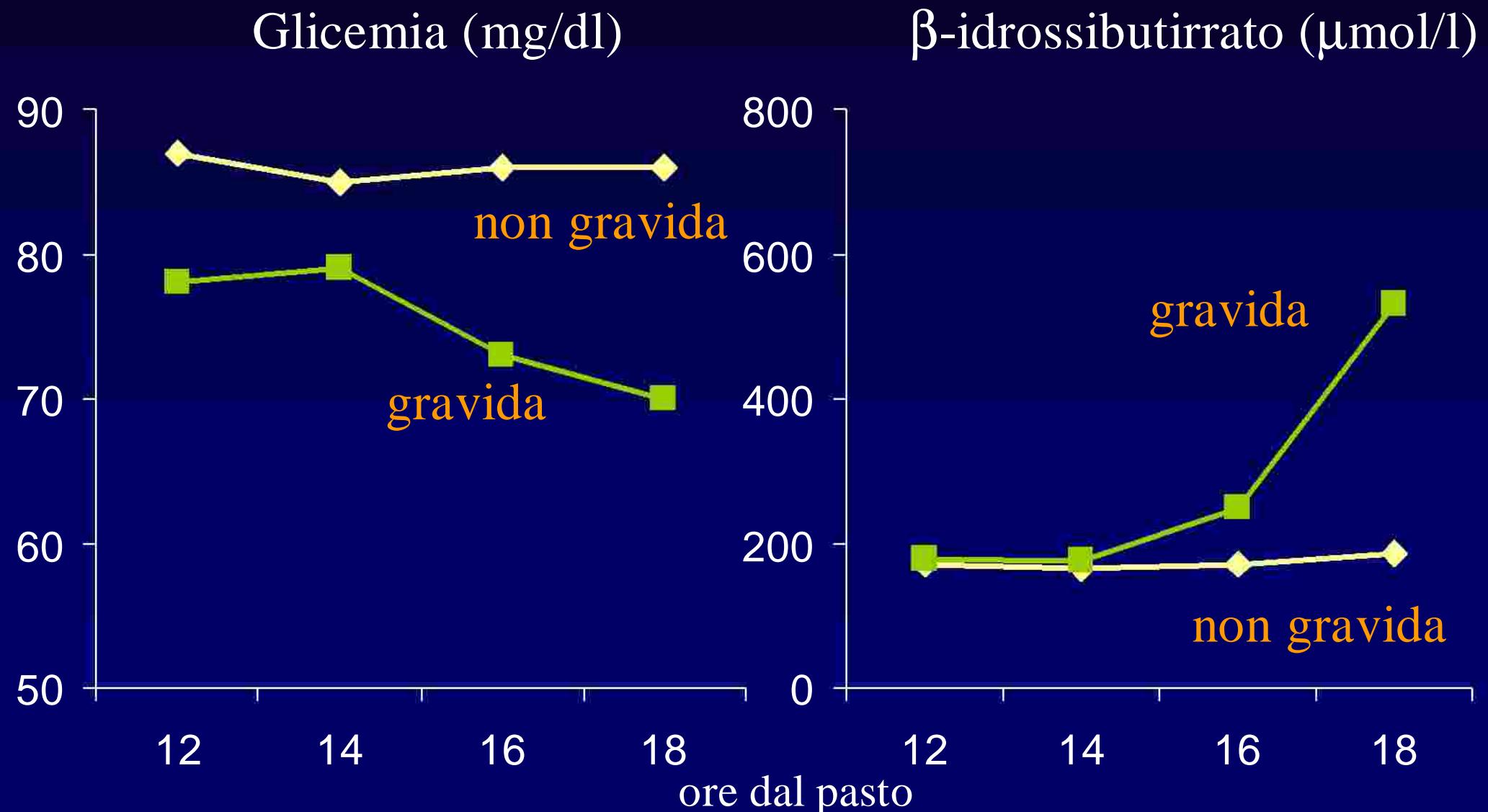


# Changes in insulin sensitivity during pregnancy in nondiabetic women



(Catalano et al, AJP 1993)

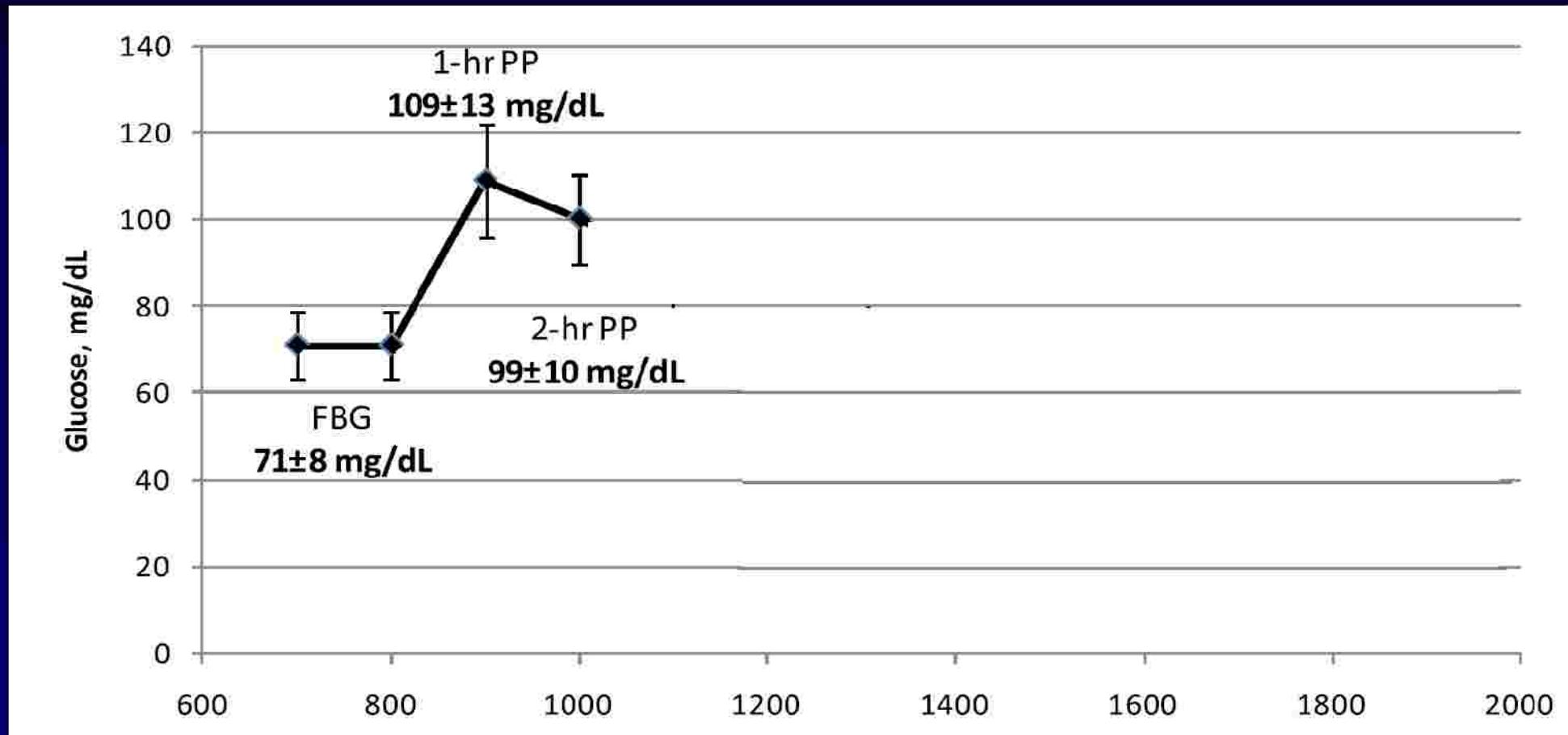
# Glicemia e chetonemia a digiuno nella donna sana non gravida o in gravidanza



## **Patterns of Glycemia in Normal Pregnancy**

Should the current therapeutic targets be challenged?

Mean pattern of glycemia in normal pregnancy across 12 studies during  $33.8 \pm 2.3$  weeks' gestation



Hernandez et al, Diabetes Care 2011

# DIABETE IN GRAVIDANZA

## Principali rischi per la madre

- Grave scompenso metabolico
- Ipoglicemia (iatrogena)
- Aggravamento compitanze diabetiche (retinopatia)
- Ipertensione/preeclampsia
- Altre compitanze ostetriche (infezioni, parto pretermine, taglio cesareo, etc)
- Rischi a distanza (diabete , etc)

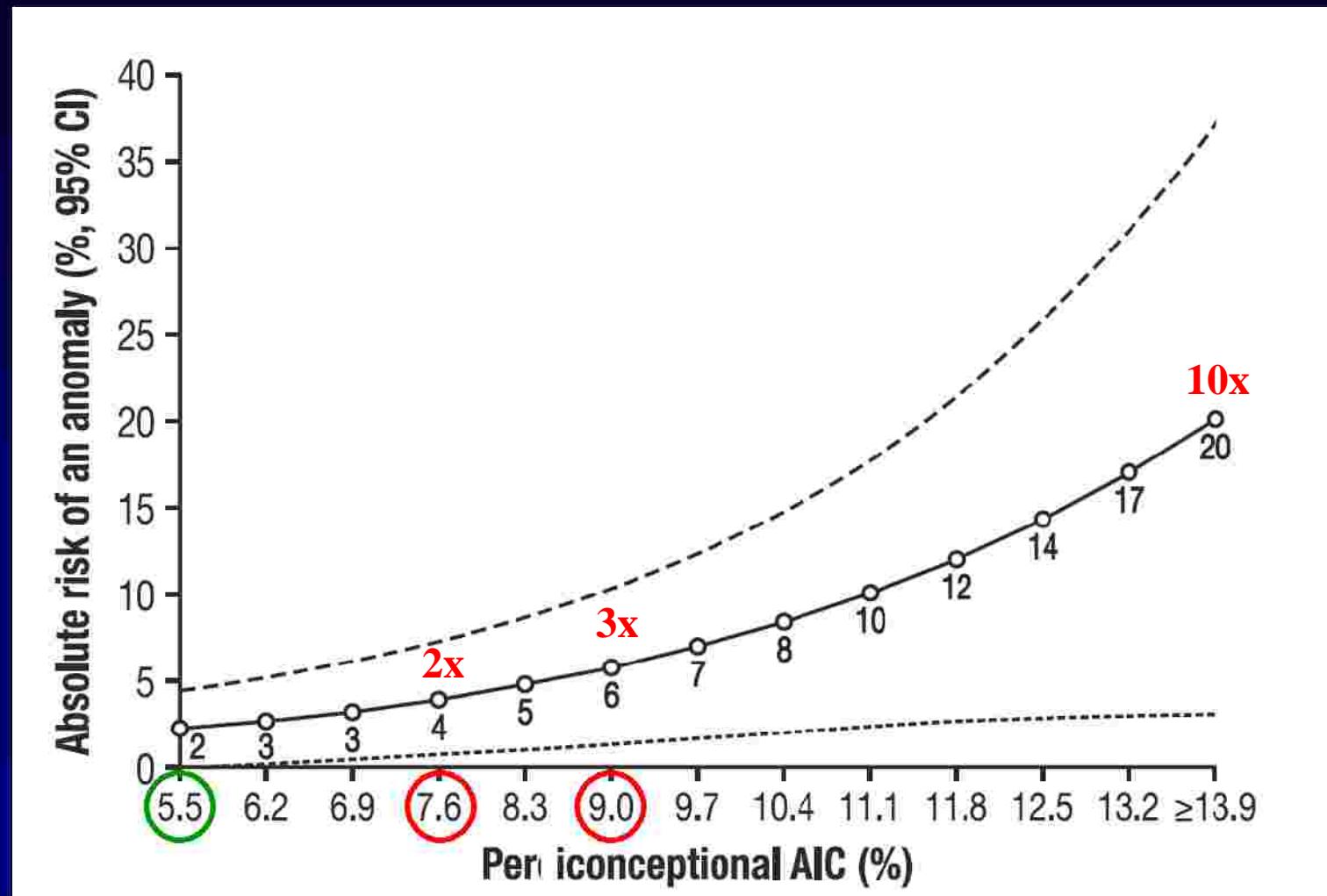
# DIABETE IN GRAVIDANZA

## Principali rischi per il prodotto del concepimento

- Malformazioni (se iperglicemia nel 1° trimestre)
- Macrosomia (rischio lesioni da parto)
- Ipoglicemia neonatale
- Problemi connessi alla prematurità (spontanea o indotta)
- Morte intrauterina
- Rischi a distanza (obesità, diabete,...)

# Metanalisi della relazione fra HbA1c periconcezionale e rischio di malformazioni maggiori o minori

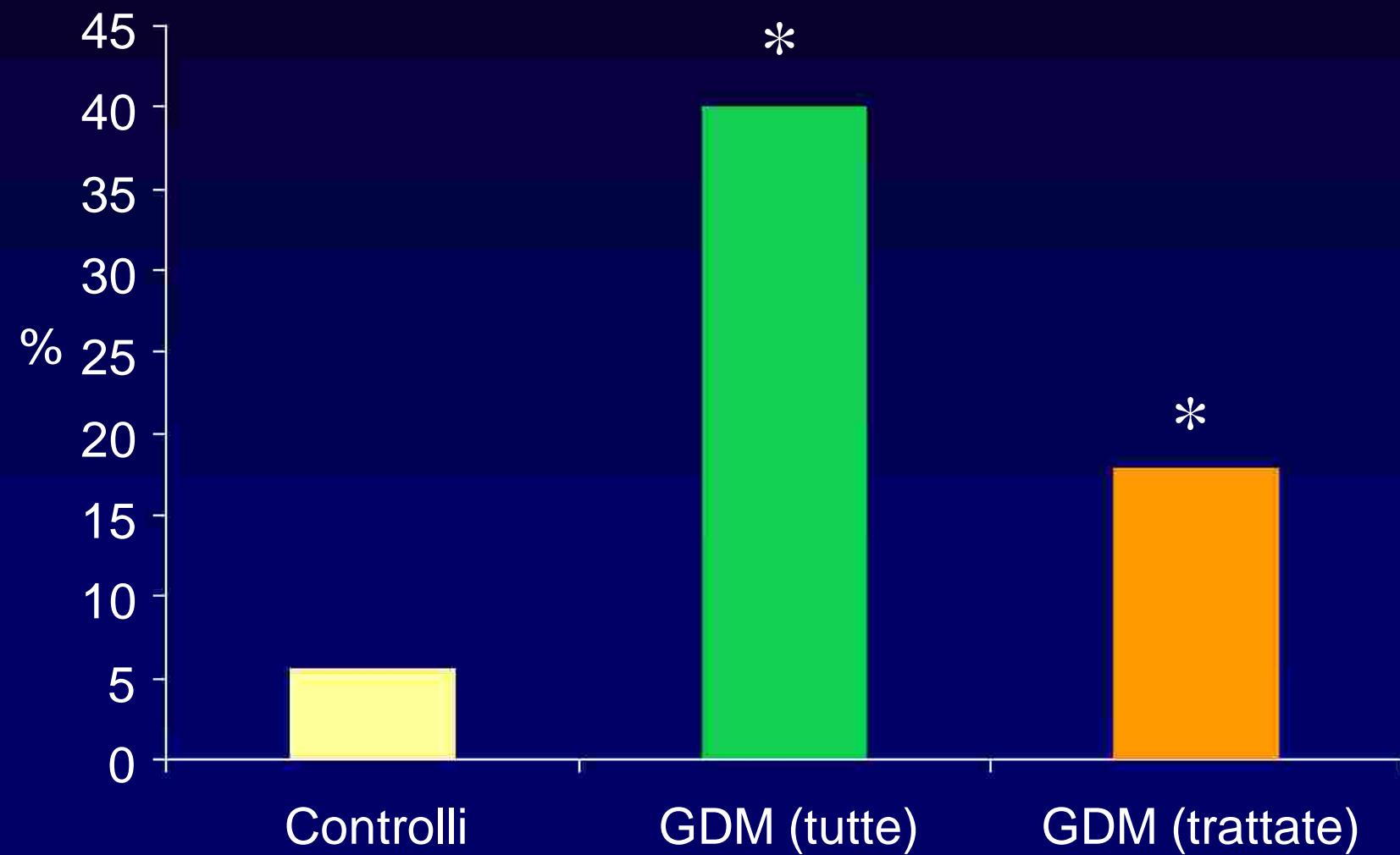
- 1977 gravidanze con diabete pregestazionale -



Guerin et al, Diab Care 2007

# Rischio di macrosomia fetale

(peso alla nascita >90° percentile per l'età gestazionale e per il sesso)



\* $p<0.001$  vs controlli

da Jovanovic e Pettitt 2001

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 8, 2008

VOL. 358 NO. 19

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

The HAPO Study Cooperative Research Group\*

- Studio prospettico multicentrico
- Obiettivo: relazioni fra glicemia “non diabetica” e complicanze della gravidanza
- 23316 donne sottoposte a OGTT (75 g) a 24-32 W
  - ü glicemia a digiuno  $\leq$  105 mg/dl
  - ü glicemia a due ore  $\leq$  200 mg/dl
  - ü nessun dato glicemico noto a medici e pazienti
  - ü gestione standard della gravidanza in ciascun centro
  - ü parto nelle strutture dei centri partecipanti

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 8, 2008

VOL. 358 NO. 19

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

The HAPO Study Cooperative Research Group\*

- 7 Categorie di glicemia a digiuno (mg/dl)

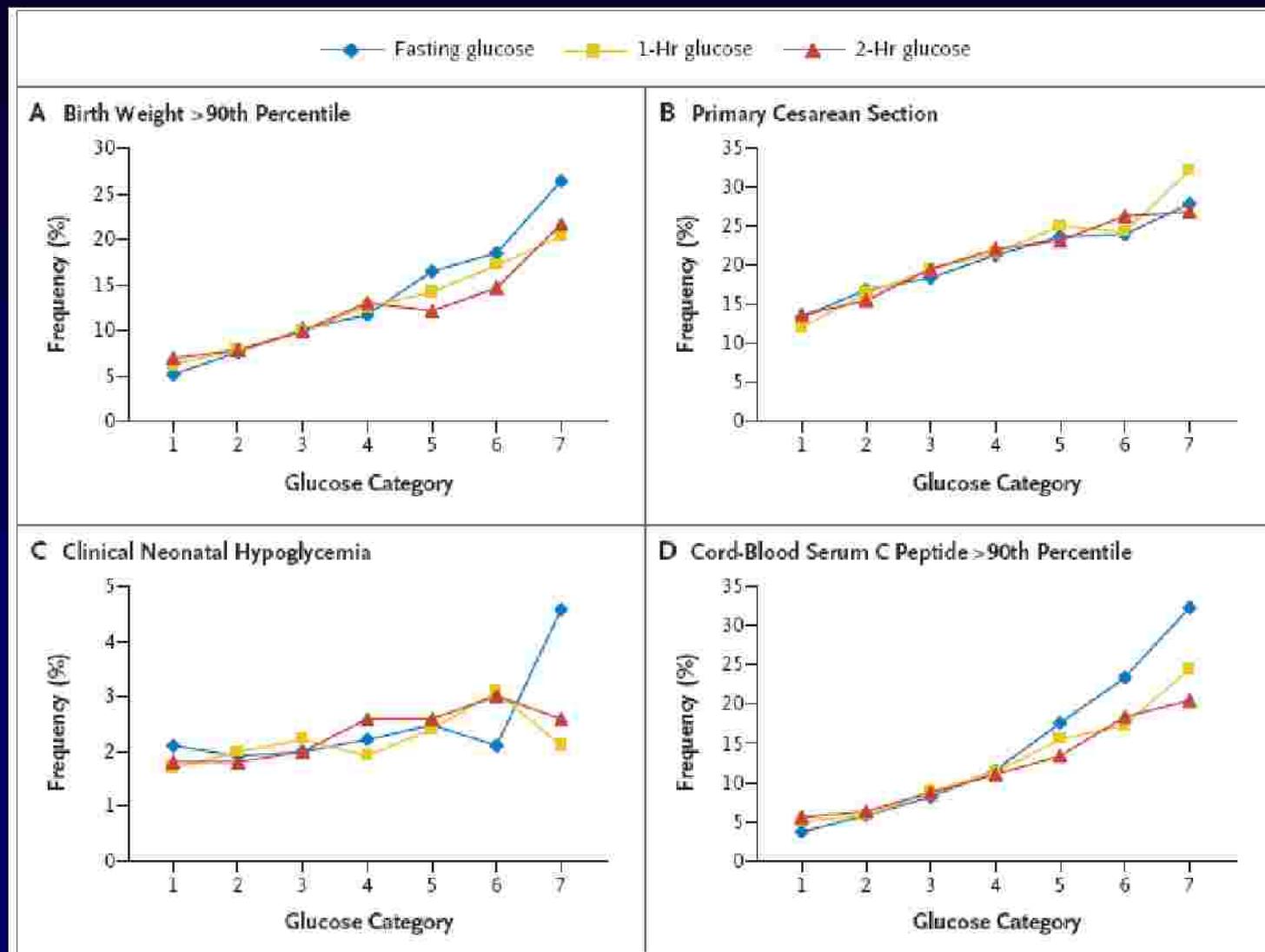
- ü < 75
- ü 75-79
- ü 80-84
- ü 85-89
- ü 90-94
- ü 95-99
- ü 100-105

- 7 Categorie di glicemia a 1 h e a 2 h dopo OGTT

Cut-off stabiliti in modo da rispettare le numerosità definite dai valori a digiuno

# HAPO Study

## Outcome primari in rapporto alle categorie di glicemia



(Metzger et al, New Engl J Med 2008)

# Criteri 2011 per la diagnosi di diabete gestazionale

- Controllo glicemia al primo appuntamento in gravidanza (per identificare diabete pre-esistente)
- OGTT a 16-18 settimane in presenza di fattori di rischio:
  - Precedente GDM
  - Obesità pre-gravidica
  - Glicemia 100-125 mg/dl a digiuno

# Criteri 2011 per la diagnosi di diabete gestazionale

- OGTT a 24-28 settimane in presenza di:
  - Tutti i fattori validi per il test a 16-18 settimane (da ripetere se negativo)
  - Età  $\geq 35$  anni
  - BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>
  - Precedente macrosomia fetale (peso neonato  $\geq 4.5$  kg)
  - Familiare di primo grado con diabete tipo 2
  - Etnia ad alto rischio (Asia meridionale, afroamericani Caraibici, Medio Oriente)

# **DIABETE IN GRAVIDANZA**

## **DIABETE MANIFESTO IN GRAVIDANZA (PRE-ESISTENTE)**

- Glicemia a digiuno:       $\geq 126 \text{ mg/dl}$
- Glicemia random:       $\geq 200 \text{ mg/dl}$
- HbA1c                       $\geq 6.5\%$

Da riconfermare (con glicemia plasmatica a digiuno o HbA<sub>1c</sub>)

# Diabete gestazionale

## Criteri di diagnosi all'OGTT (75 g)

Sufficiente un valore uguale o superiore ai seguenti:

Glicemia	(mg/dl)	(mmol/l)	prevalenza cumulativa (%)
Basale	92	5.1	8.3
1 h	180	10.0	14.0
2 h	153	8.5	16.1 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Dati HAPO Study. 17.8% considerando anche i soggetti con iperglicemia iniziale

## **FATTORI DI RISCHIO PREDITTIVI DI EVOLUZIONE DA GDM A DIABETE PERMANENTE**

<b>Durante la gravidanza</b>	<b>Successivi alla gravidanza</b>
• BMI pregravidico elevato	• Sovrappeso/obesità
• Diagnosi di GDM in fase precoce di gravidanza	• Dieta incongrua
• Glicemia a digiuno più elevata	• Sedentarietà
• Risposta glicemica all'OGTT più elevata	• Ulteriori gravidanze
• Terapia insulinica	• Farmaci

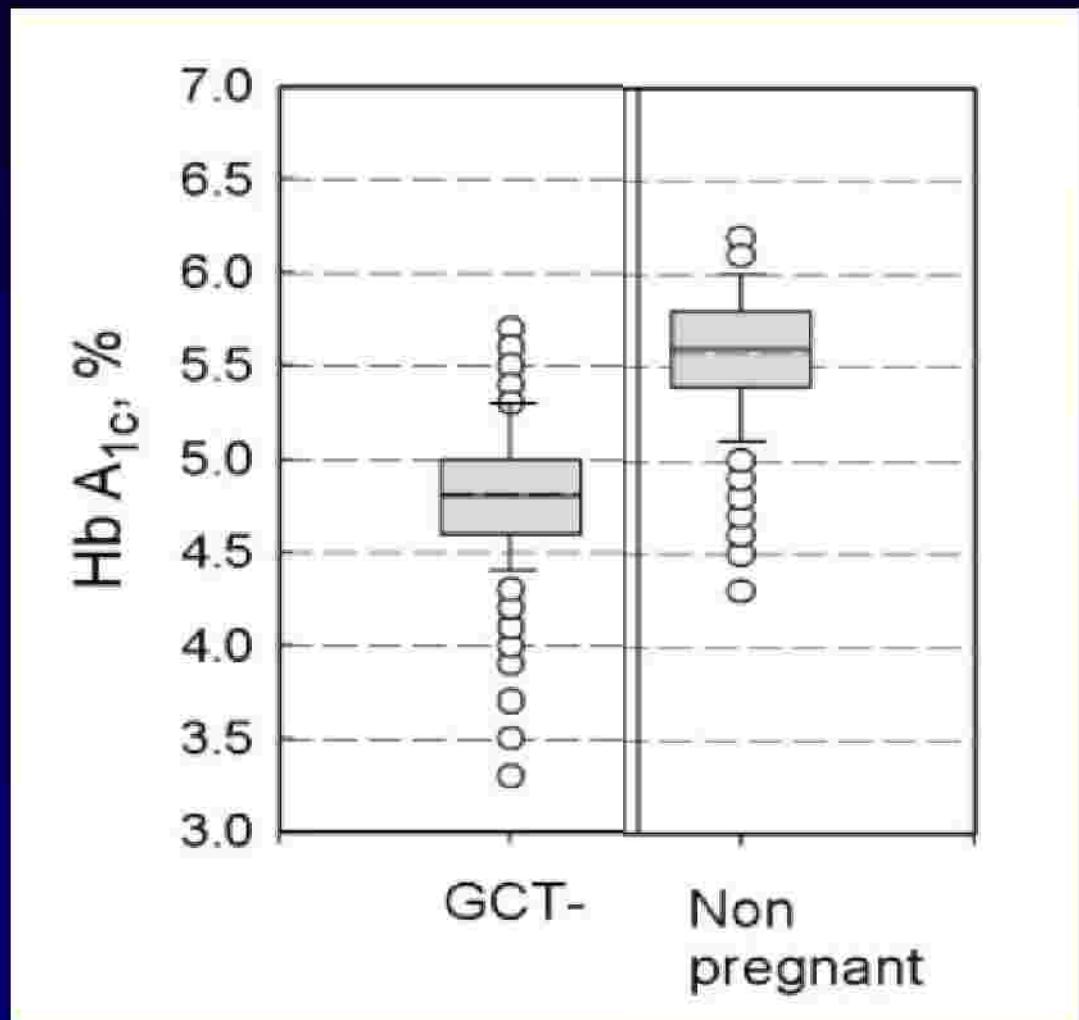
# Monitoraggio del diabete gestazionale

- parametri glicometabolici
- parametri ostetrici (ecografia)

# Obiettivi glicemici nella terapia del diabete in gravidanza

- Glicemia a digiuno  
 $\leq 90 \text{ mg/dl}$
- Glicemia post-prandiale  
1h:  $< 130\text{-}140 \text{ mg/dl}$ ;      2h:  $< 120 \text{ mg/dl}$
- HbA1c  $\leq 6.0\%$  (5.5%)?  
(possibili interferenze, da interpretare con cautela)

# Valori di HbA<sub>1c</sub> in donne gravide senza diabete (n=445) e donne normoglicemiche non gravide (n=384)



Intervalli di riferimento  
(2.5°-97.5° centile):  
- Non gravide 4.8-6.2%  
- Gravide 4.0-5.5%

(Mosca et al, Clin Chem 2006)

Gravide: minicarico negativo;

Controlli: normoglicemia a digiuno

# Strumenti per la terapia del diabete gestazionale

- Stile di vita (dieta + esercizio)
- Insulina
- (Ipoglicemizzanti orali ??)

# DIETA NEL GDM

- Apporto calorico      se normopeso: 30 Cal/kg  
                              se obese: 20-25 Cal/kg
- Composizione:          carboidrati 50-60%  
                              lipidi 25-30%  
                              proteine 15-20%

# Aumento di peso raccomandato in gravidanza in rapporto al BMI pre-gravidico

(Rasmussen & Ann, IOM & NRC Pregnancy Weight Guidelines, 2009)

**Table III** New recommendations for total and rate of weight gain during pregnancy by prepregnancy BMI

Prepregnancy BMI	Total weight gain		Rates of weight gain second and third trimester	
	Range (kg)	Range (lbs)	Mean (range; kg/week)	Mean (range; lbs/week)
Underweight ( $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ )	12.5–18	28–40	0.51 (0.44–0.58)	1 (1–1.3)
Normal weight ( $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$ )	11.5–16	25–35	0.42 (0.35–0.50)	1 (0.8–1)
Overweight ( $25.0\text{--}29.8 \text{ kg/m}^2$ )	7–11.5	15–25	0.28 (0.23–0.33)	0.6 (0.5–0.7)
Obese ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )	5–9	11–20	0.22 (0.17–0.27)	0.5 (0.4–0.6)

**Crude and adjusted ORs (95% CI) for adverse perinatal outcome in pregnant women with and without T1DM and stratified on pre-pregnancy BMI**

BMI 18.5–24.9      BMI 25–29.9      BMI ≥30      2012

LGA infant

T1DM	BMI 18.5–24.9	BMI 25–29.9	BMI ≥30
Crude	10.16 (9.10 to 11.36)	12.40 (11.22 to 13.70)	12.29 (10.50 to 14.40)
Adjusted	10.72 (9.56 to 12.01)	13.55 (12.23 to 15.02)	13.26 (11.27 to 15.59)

Non-diabetic

T1DM	BMI 18.5–24.9	BMI 25–29.9	BMI ≥30
Crude	1.0	1.74 (1.71 to 1.77)	2.52 (2.47 to 2.57)
Adjusted	1.0	1.76 (1.73 to 1.79)	2.60 (2.55 to 2.66)

Major malformations

T1DM	BMI 18.5–24.9	BMI 25–29.9	BMI ≥30
Crude	2.28 (1.71 to 3.04)	2.34 (1.81 to 3.02)	4.11 (2.99 to 5.65)
Adjusted	2.28 (1.71 to 3.04)	2.34 (1.81 to 3.03)	4.11 (2.99 to 5.65)

Non-diabetic

T1DM	BMI 18.5–24.9	BMI 25–29.9	BMI ≥30
Crude	1.0	1.10 (1.06 to 1.14)	1.15 (1.09 to 1.22)
Adjusted	1.0	1.10 (1.06 to 1.14)	1.15 (1.09 to 1.22)

Pre-eclampsia

T1DM	BMI 18.5–24.9	BMI 25–29.9	BMI ≥30
Crude	7.12 (6.02 to 8.42)	9.30 (8.11 to 10.67)	11.23 (9.15 to 13.77)
Adjusted	7.17 (6.04 to 8.50)	9.91 (8.61 to 11.40)	14.19 (11.50 to 17.50)

Non-diabetic

T1DM	BMI 18.5–24.9	BMI 25–29.9	BMI ≥30
Crude	1.0	1.61 (1.56 to 1.66)	2.96 (2.86 to 3.07)
Adjusted	1.0	1.74 (1.69 to 1.80)	3.37 (3.25 to 3.49)

Prematurity

T1DM	BMI 18.5–24.9	BMI 25–29.9	BMI ≥30
Crude	4.86 (4.22 to 5.60)	6.23 (5.53 to 7.02)	6.39 (5.30 to 7.71)
Adjusted	4.72 (4.09 to 5.44)	5.98 (5.31 to 6.74)	5.97 (4.94 to 7.21)

Non-diabetic

T1DM	BMI 18.5–24.9	BMI 25–29.9	BMI ≥30
Crude	1.0	1.05 (1.02 to 1.07)	1.28 (1.24 to 1.32)
Adjusted	1.0	1.04 (1.02 to 1.07)	1.26 (1.22 to 1.30)

Pennatal mortality

T1DM	BMI 18.5–24.9	BMI 25–29.9	BMI ≥30
Crude	2.55 (1.36 to 4.76)	3.93 (2.49 to 6.19)	3.14 (1.40 to 7.04)
Adjusted	2.46 (1.32 to 4.60)	3.72 (2.36 to 5.89)	2.86 (1.27 to 6.44)
Non-diabetic			
Crude	1.0	1.47 (1.35 to 1.59)	2.24 (2.04 to 2.46)
Adjusted	1.0	1.46 (1.35 to 1.59)	2.22 (2.03 to 2.44)

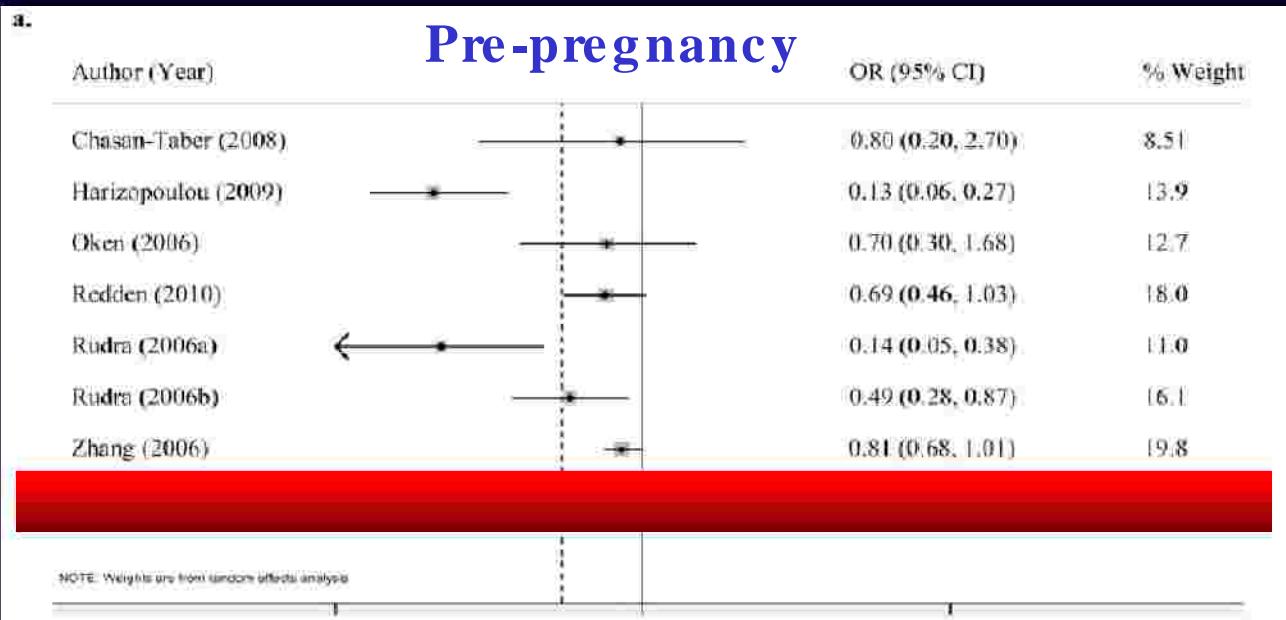
Pre-pregnancy body mass index and the risk of adverse outcome in type 1 diabetic pregnancies: a population-based cohort study  
 (Swedish Medical Birth Registry, 1998–2007)

Martina Persson,<sup>1</sup> Dhammintra Pasupathy,<sup>2</sup> Ulf Hanson,<sup>3</sup> Magnus Westgren,<sup>1</sup> Mikael Norman<sup>1</sup>

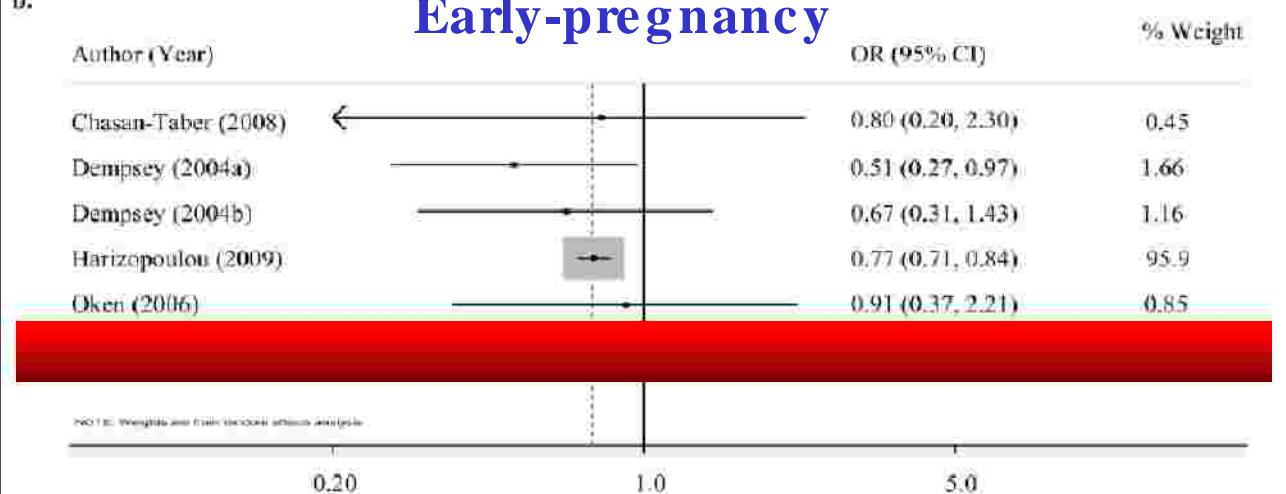
# Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis

(Tobias et al, Diab Care online, Sept 27, 2010)

a.



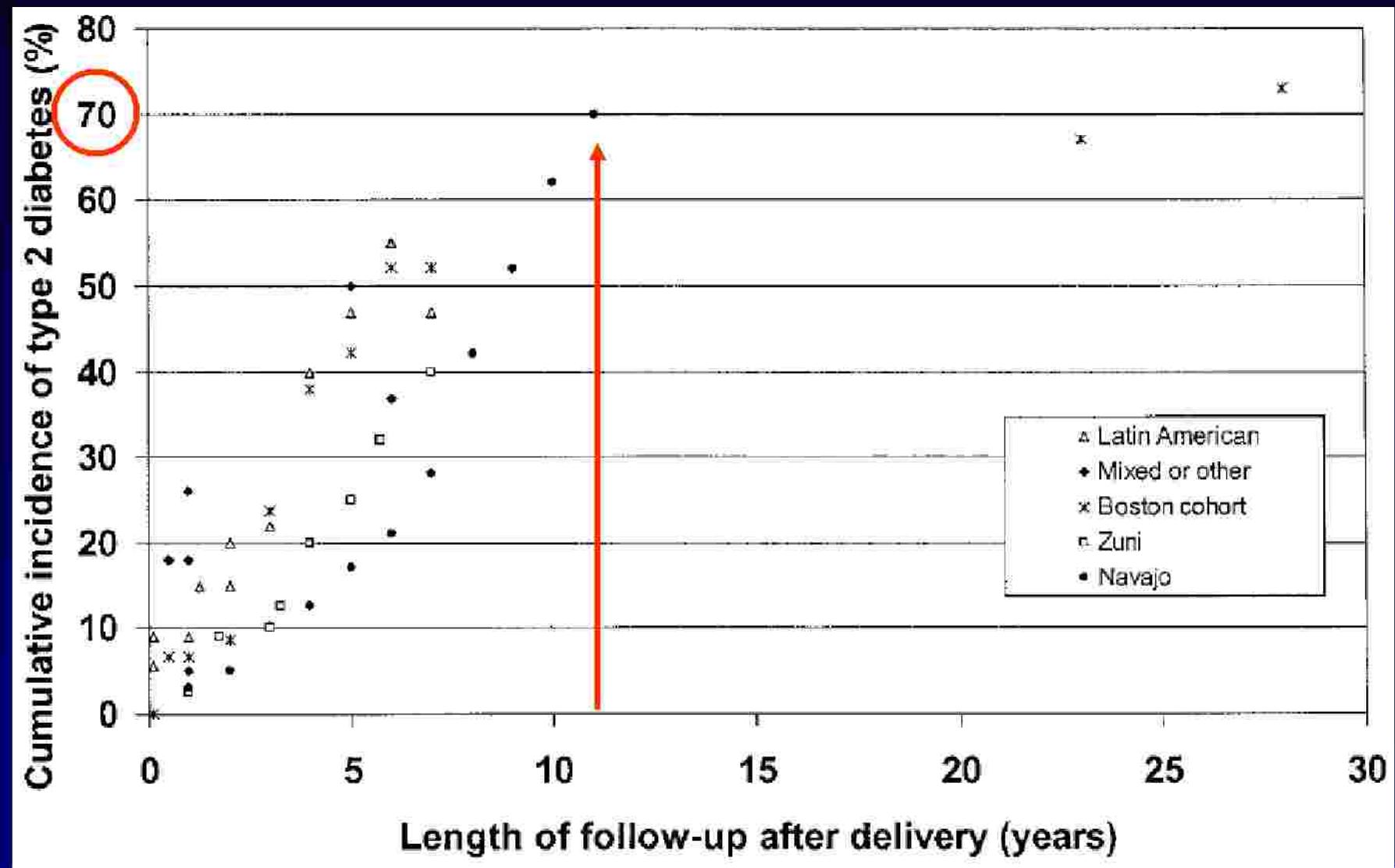
b.



# Exercise for pregnant women

- Paucity of experimental data
- Customary target heart rate for exercise prescription corresponding to 20-39% of VO<sub>2</sub> reserve
- Is vigorous exercise safe?

## METANALISI SULLA INCIDENZA CUMULATIVA DI DIABETE TIPO 2 DOPO UN DIABETE GESTAZIONALE



(Kim et al, Diabetes Care 2002)

# Monitoraggio post-gravidanza dopo un GDM

- Controllo OGTT, dopo 6-12 settimane dal parto

# CONCLUSIONI

- Il diabete in gravidanza è una complicanza molto frequente, che può comportare gravi conseguenze sia per la madre che per il prodotto del concepimento
- Questa condizione impone un monitoraggio molto stretto dei parametri glicometabolici e ostetrici, con frequenti controlli e una integrazione fra diabetologi e ginecologi
- La terapia deve comprendere il contenimento dell'eccesso ponderale e un trattamento energico dell'iperglicemia, con modifiche allo stile di vita e pronto ricorso all'insulina se queste misure non sono sufficienti.