

Diabete in gravidanza

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

DIABETE GESTAZIONALE (GDM)

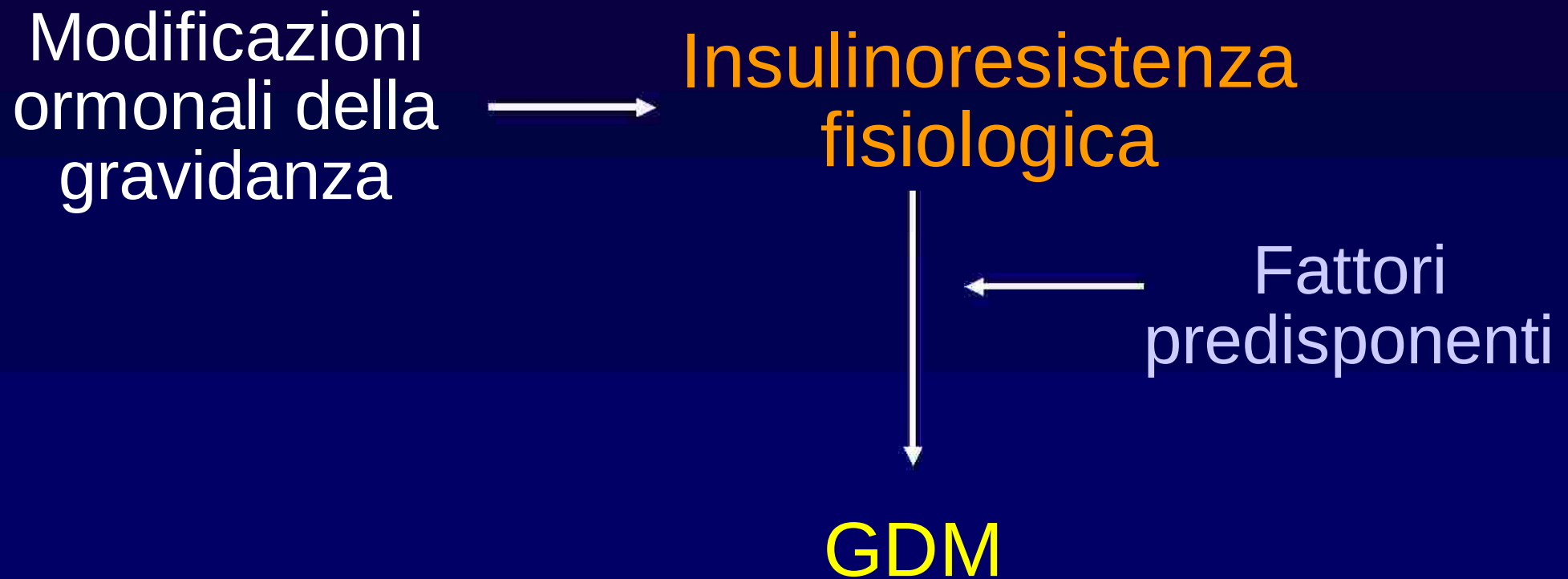
DEFINIZIONE

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

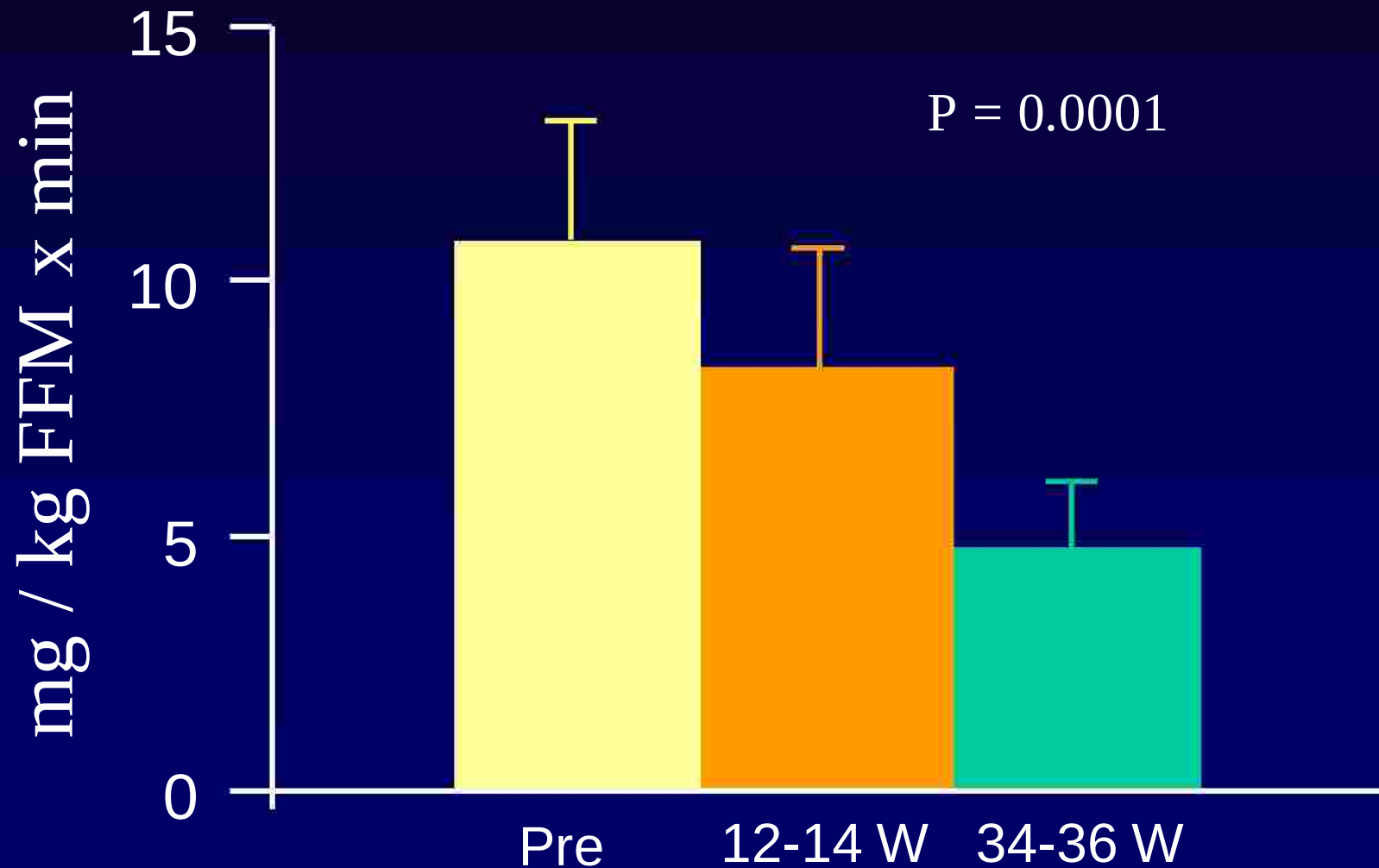
Diabete gestazionale

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

Patogenesi del diabete gestazionale



Changes in insulin sensitivity during pregnancy in nondiabetic women



(Catalano et al, AJP 1993)

Fattori di rischio del diabete gestazionale

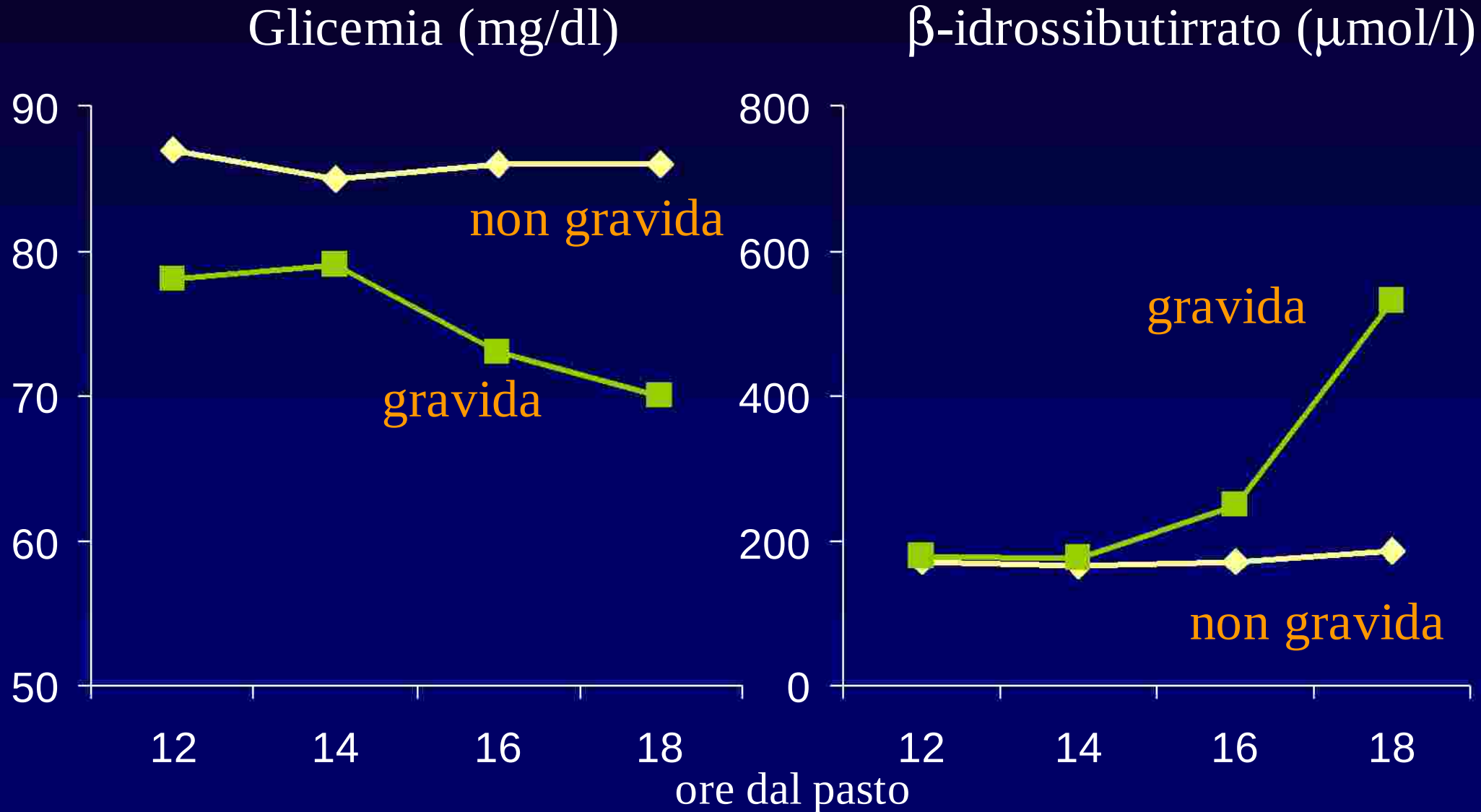
- obesità
- età >35 anni
- familiarità 1° grado per diabete tipo 2
- anamnesi di alterazioni glicometaboliche precedenti
- anamnesi di poliabortività o morte perinatale
- anamnesi di macrosomia fetale
- PCOS
- gruppo etnico con alta prevalenza diabete
- uso di farmaci diabetogeni
- gemellarità

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

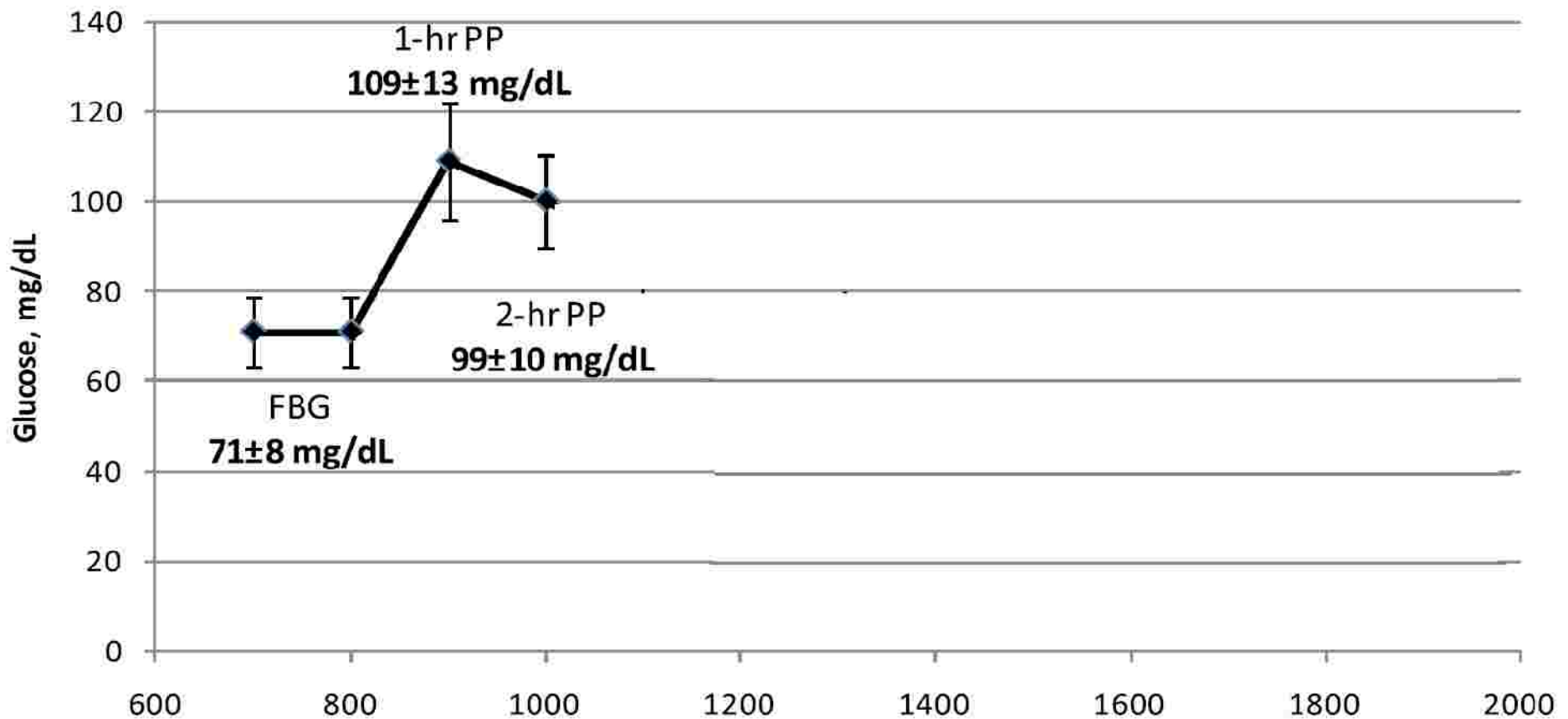
La donna gravida si trova in una condizione di digiuno accelerato - glicemia e chetoni nella donna sana non gravida o in gravidanza -



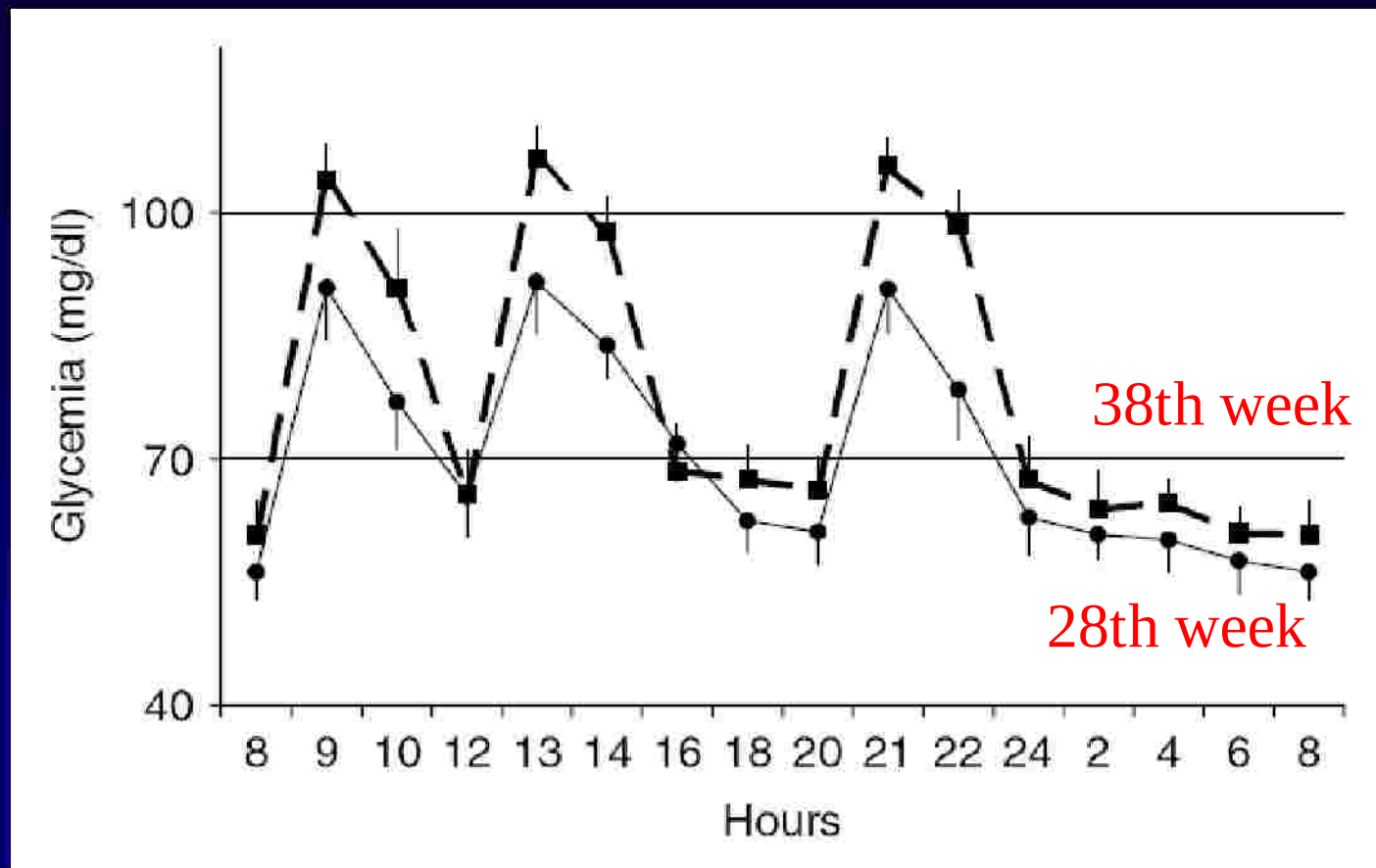
Patterns of Glycemia in Normal Pregnancy

Should the current therapeutic targets be challenged?

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



Profili glicemici all'inizio e alla fine del terzo trimestre in 51 gravide non diabetiche



(Parretti et al, Diabetes Care 2001)

DIABETE IN GRAVIDANZA

Principali rischi per la madre

- Grave scompenso metabolico
- Ipoglicemia (iatrogena)
- Aggravamento complicanze diabetiche (retinopatia)
- Ipertensione/preeclampsia
- Altre complicanze ostetriche (infezioni, parto pretermine, taglio cesareo, etc)
- Rischi a distanza (diabete tipo 2, etc)

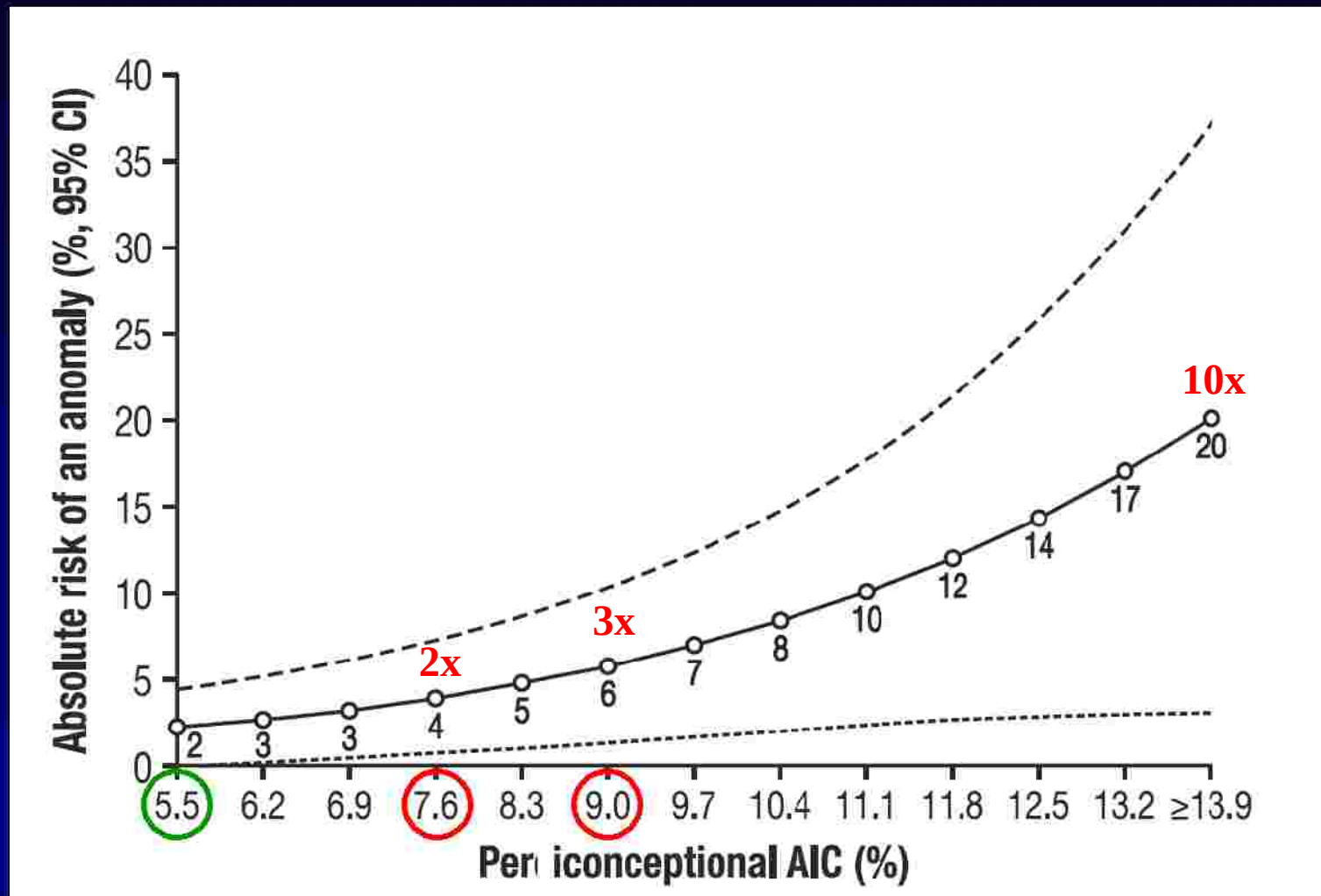
DIABETE IN GRAVIDANZA

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 tipo 2,...)

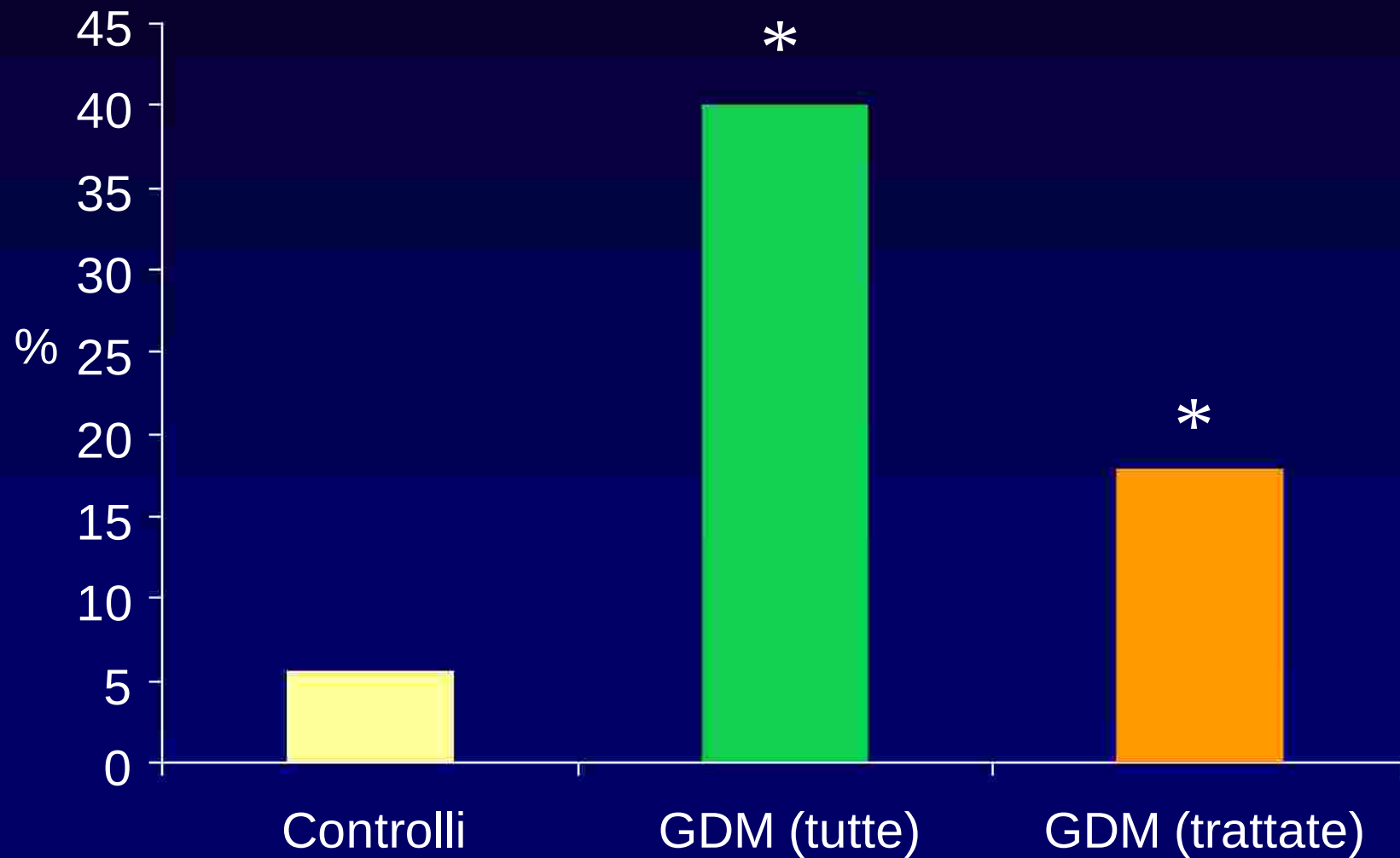
Relazione fra HbA1c all'epoca del concepimento e rischio di malformazioni maggiori o minori

- 1977 gravidanze con diabete pregravidico -



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

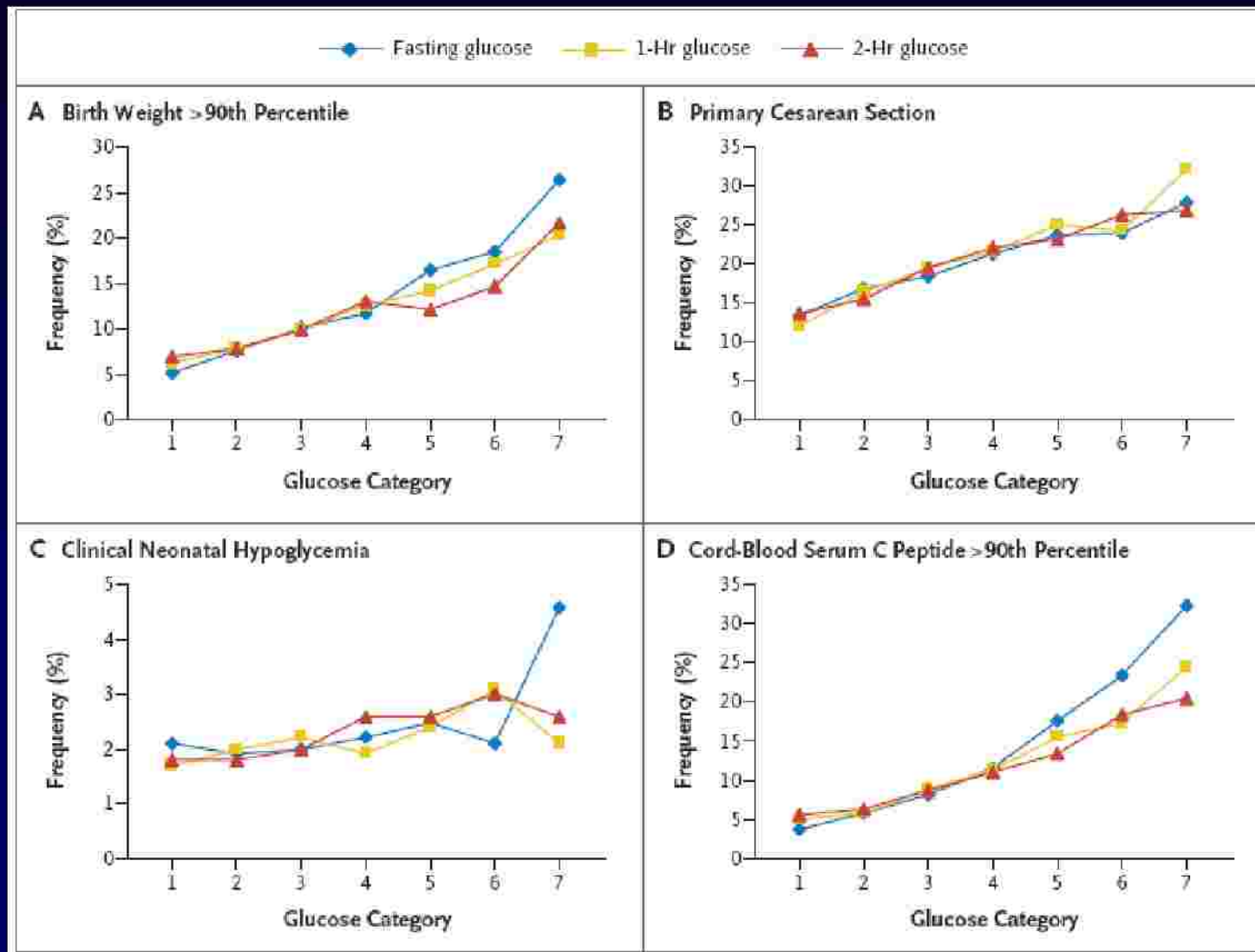
- ü 100-105

- 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 IADPSG (in vigore in Italia dal 2011) per la diagnosi di diabete gestazionale

- 1 -

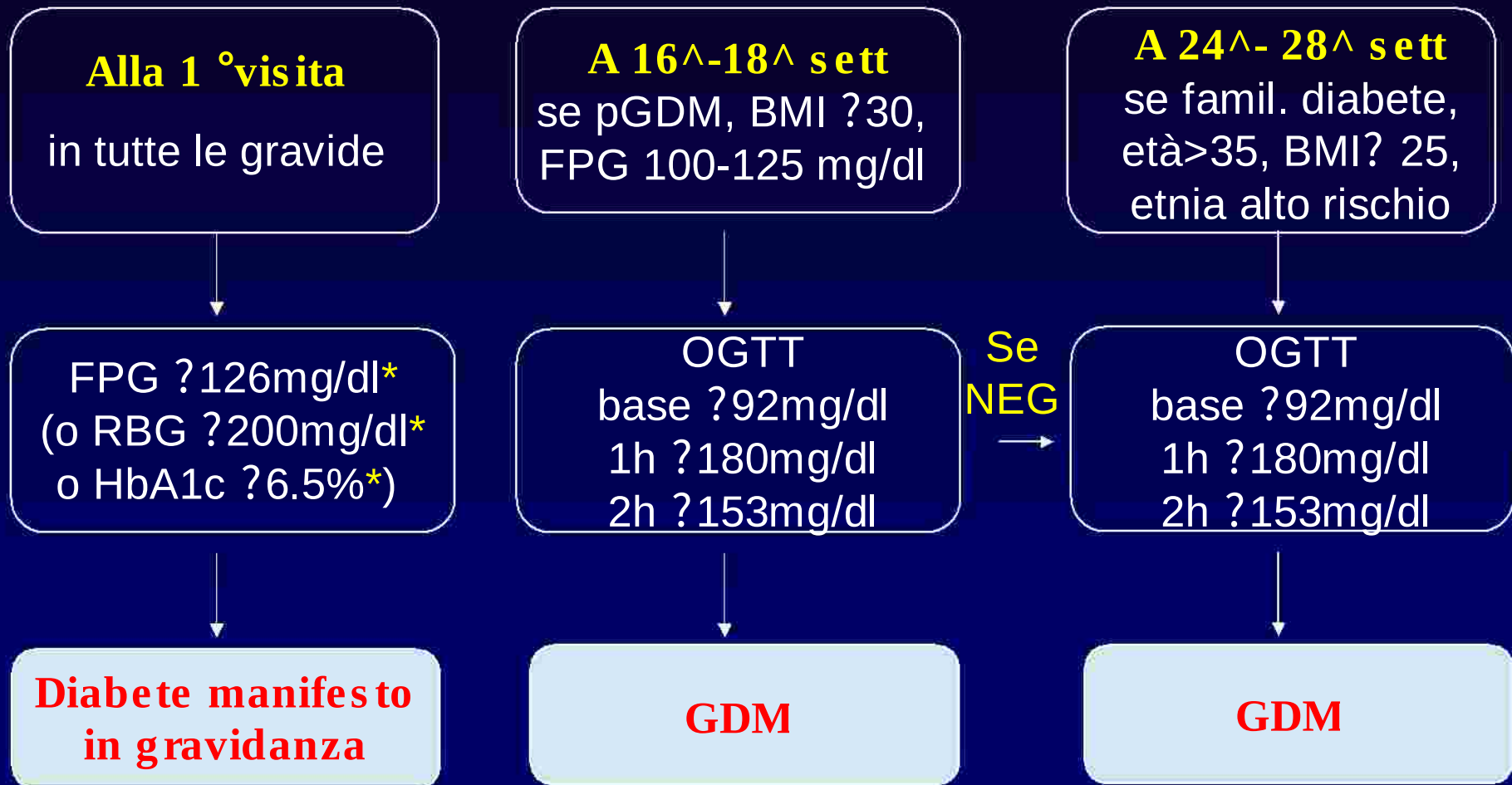
- Controllo glicemia al primo appuntamento in gravidanza (per identificare diabete pre-esistente)
- OGTT a 16-18 settimane in presenza di fattori di rischio:
 - Precedente GDM
 - Obesità pre-gravidica
 - Glicemia 100-125 mg/dl a digiuno

Criteri IADPSG (in vigore in Italia dal 2011) per la diagnosi di diabete gestazionale

- 2 -

- OGTT a 24-28 settimane in presenza di:
 - Tutti i fattori validi per il test a 16-18 settimane (da ripetere se negativo)
 - Età ≥ 35 anni
 - BMI ≥ 25 kg/m²
 - Precedente macrosomia fetale (peso neonato ≥ 4.5 kg)
 - Familiare di primo grado con diabete tipo 2
 - Etnia ad alto rischio (Asia meridionale, afroamericani Caraibici, Medio Oriente)

Sintesi raccomandazioni 2011 SNLG-ISS sulle procedure diagnostiche per il diabete gestazionale



FPG: glicemia a digiuno; RBG: glicemia random; pGDM: pregresso GDM

* da confermare

da http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf

DIABETE MANIFESTO IN GRAVIDANZA (PRE-ESISTENTE)

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

Da confermare (con glicemia plasmatica a digiuno o HbA1c)

Diabete gestazionale

Criteri IADPSG di diagnosi all'OGTT (75 g)

Sufficiente un valore uguale o superiore ai seguenti*:

Glicemia	(mg/dl)	(mmol/l)
Basale	92	5.1
1 h	180	10.0
2 h	153	8.5

* Non necessaria conferma

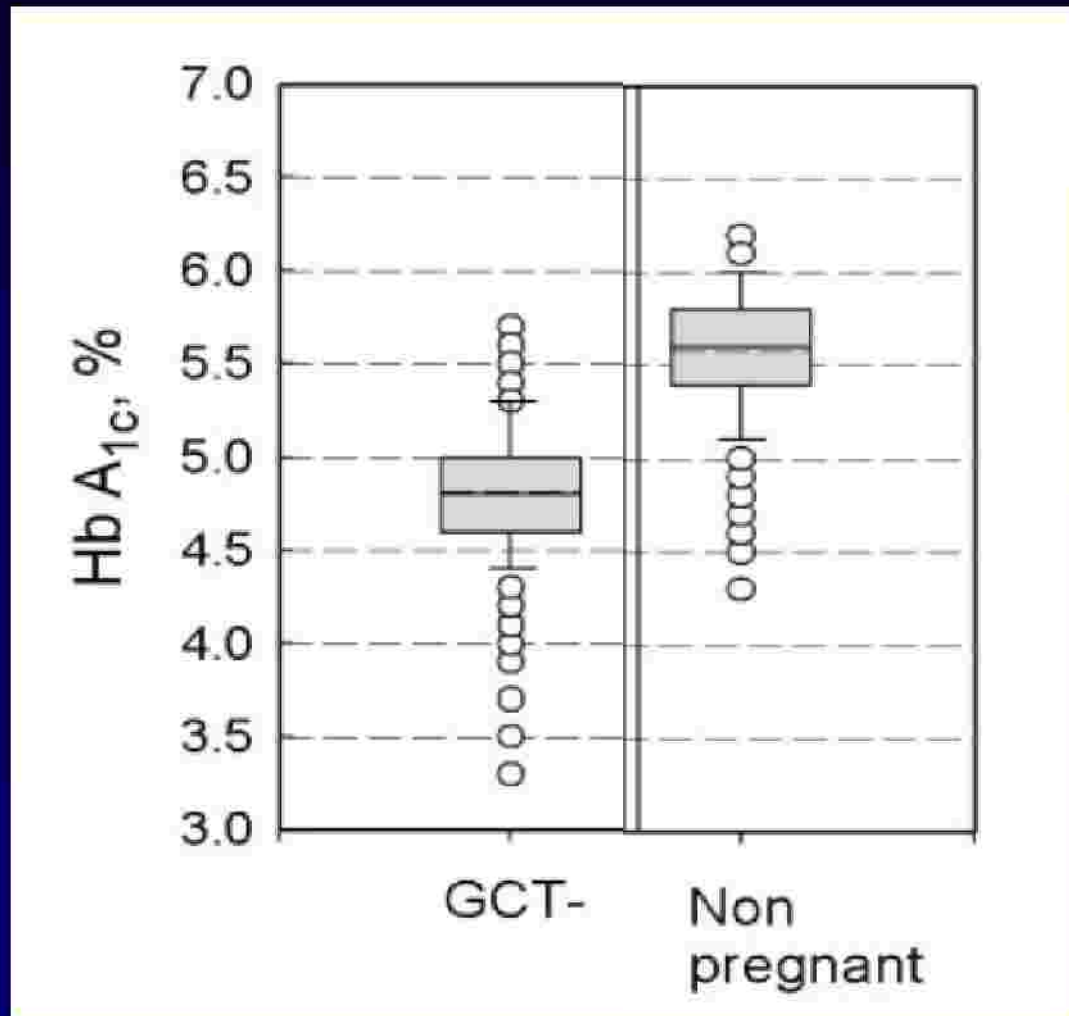
Monitoraggio del diabete gestazionale

- parametri glicometabolici
- parametri ostetrici (ecografia)

Obiettivi glicemici nella terapia del diabete in gravidanza

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

Valori di HbA_{1c} 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%
- Gravid 4.0-5.5%

(Mosca et al, Clin Chem 2006)

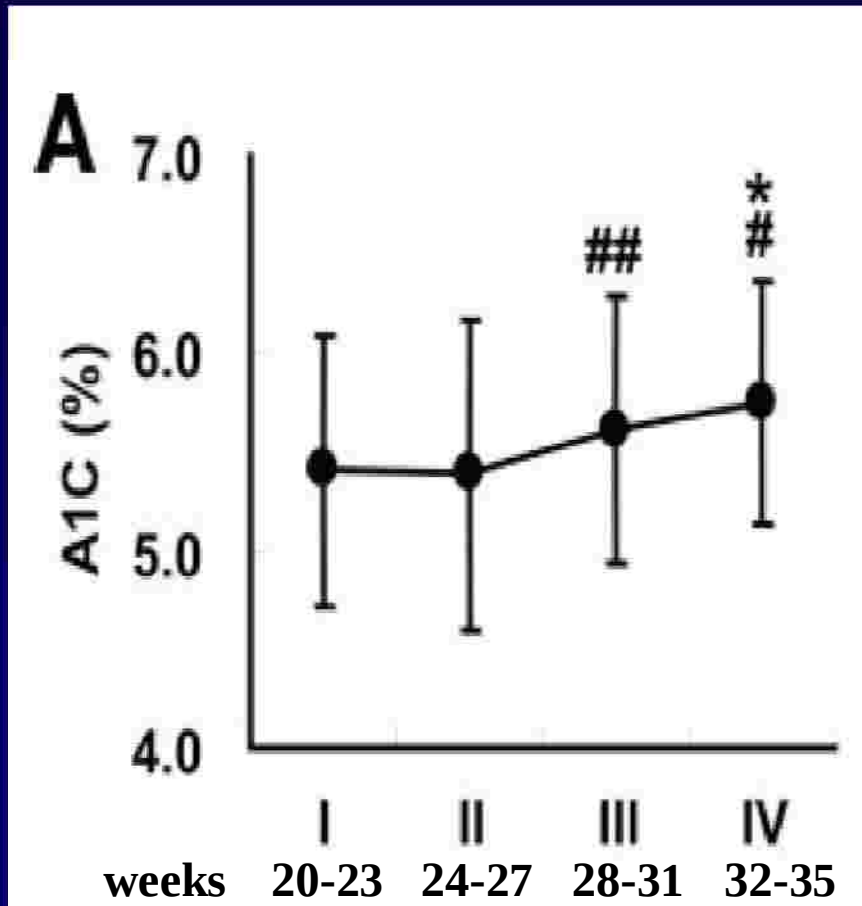
Gravide: minicarico negativo;

Controlli: normoglicemia a digiuno

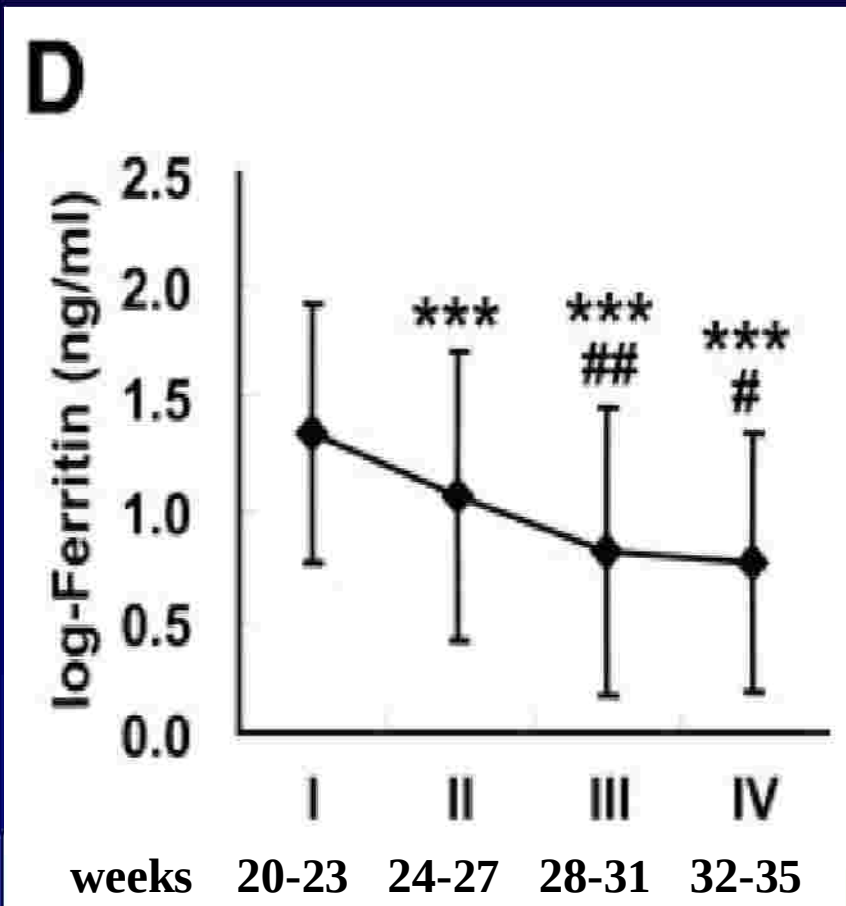
A1C but Not Serum Glycated Albumin Is Elevated Because of Iron Deficiency in Late Pregnancy in Diabetic Women

Hashimoto et al, Diabetes Care 2010

HbA1c



log Ferritin



Target glicemici ADA

per le gravide con diabete pre-esistente*

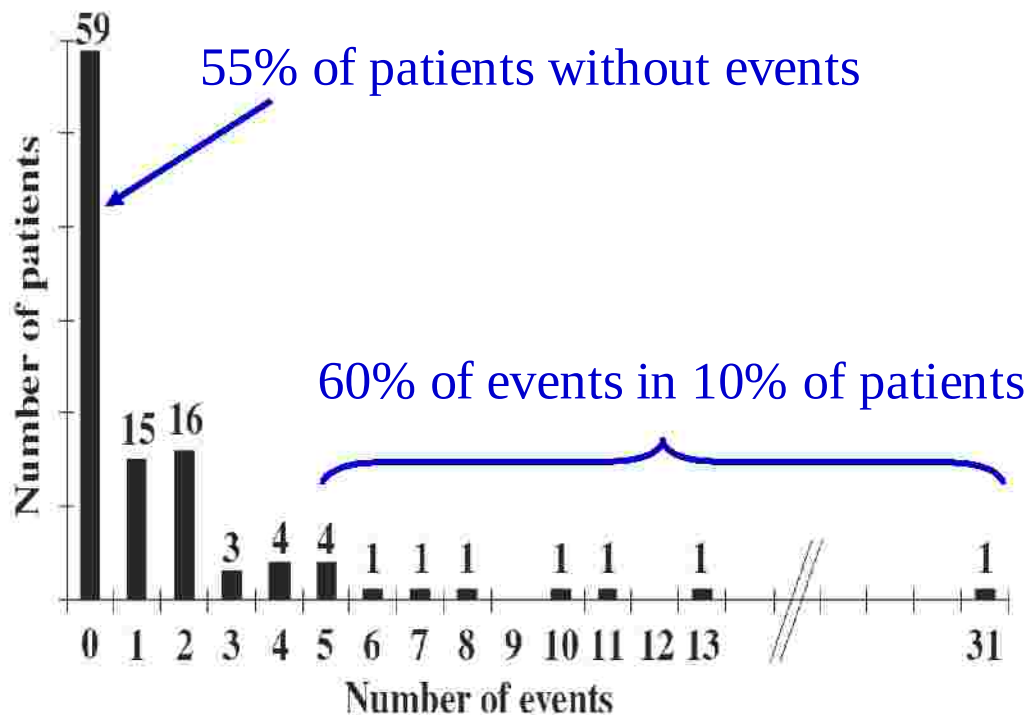
	mg/dl	mmol/L
Prima dei pasti	60-99	3.3-5.5
Picco dopo il pasto	100-129	5.5-7.2
Bed-time e di notte	60-99	3.3-5.5

HbA1c	< 6.0 %
-------	---------

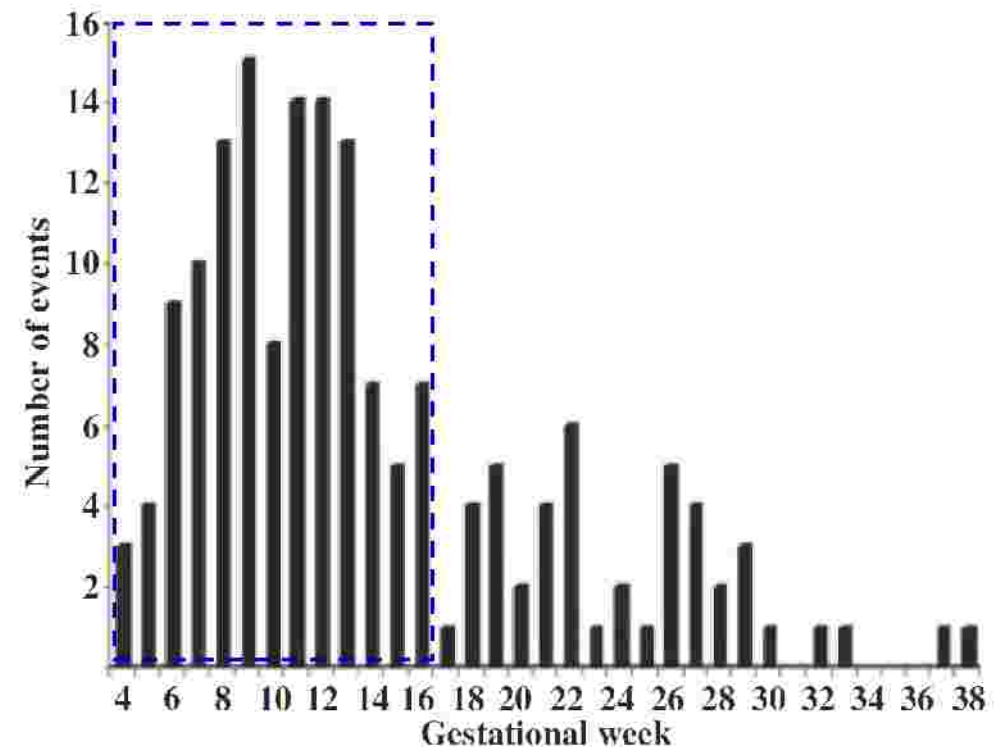
* Se non comportano eccessive ipoglicemie

Distribution of severe hypoglycemia during pregnancy in 108 Danish women with type 1 diabetes

Number of events per patient

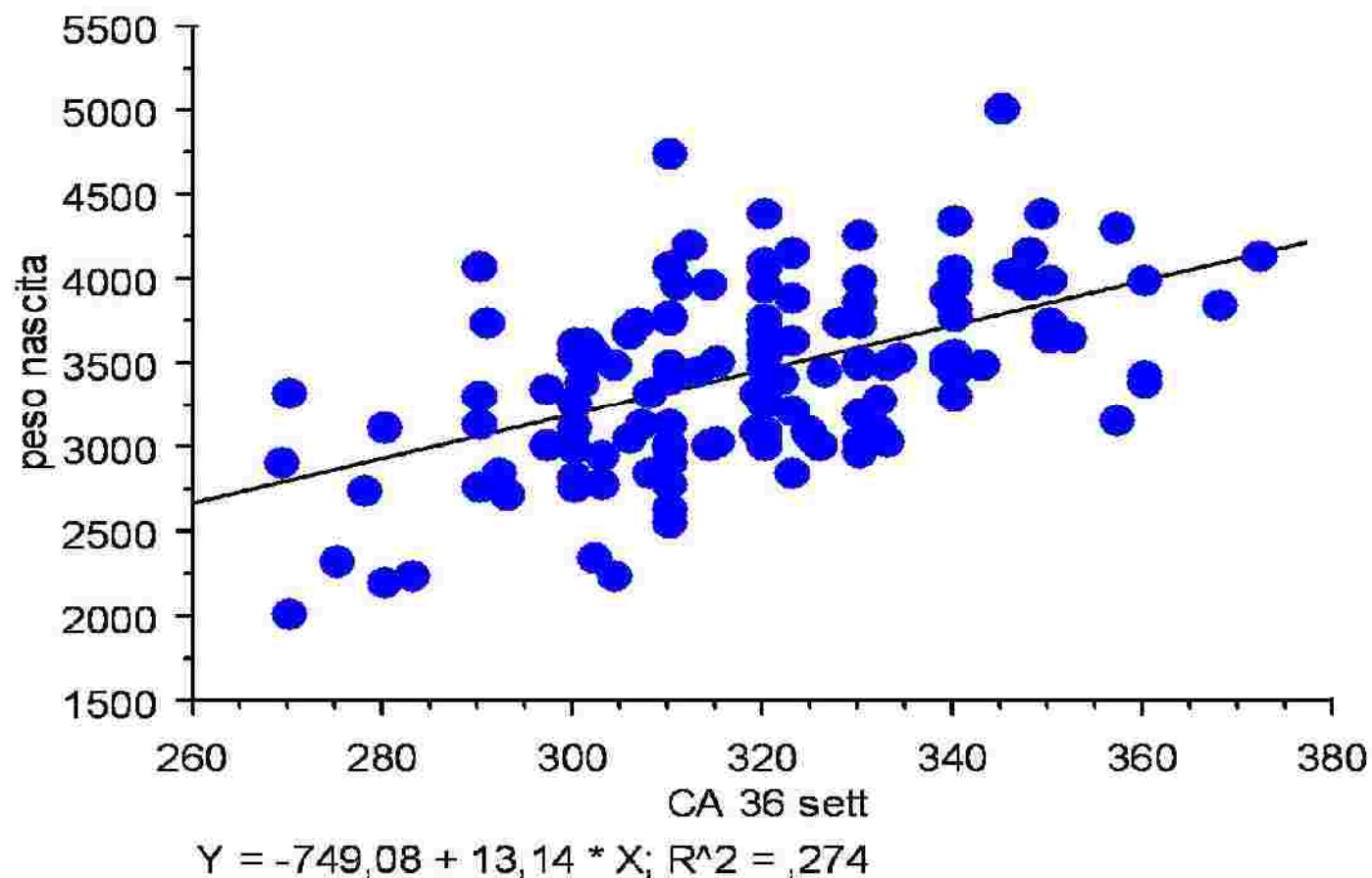


Number of events per gestational week



From Nielsen et al Diabetes Care 2008; and Ringholm et al, Diabet Med 2008

Correlazione tra circonferenza addominale fetale all'ecografia ostetrica nella 34-36^a settimana e il peso alla nascita in 315 gravidanze complicate da GDM



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

LGA infant

T1DM

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

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

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

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

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

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)

Preterm delivery

T1DM

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

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)

Perinatal mortality

T1DM

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)

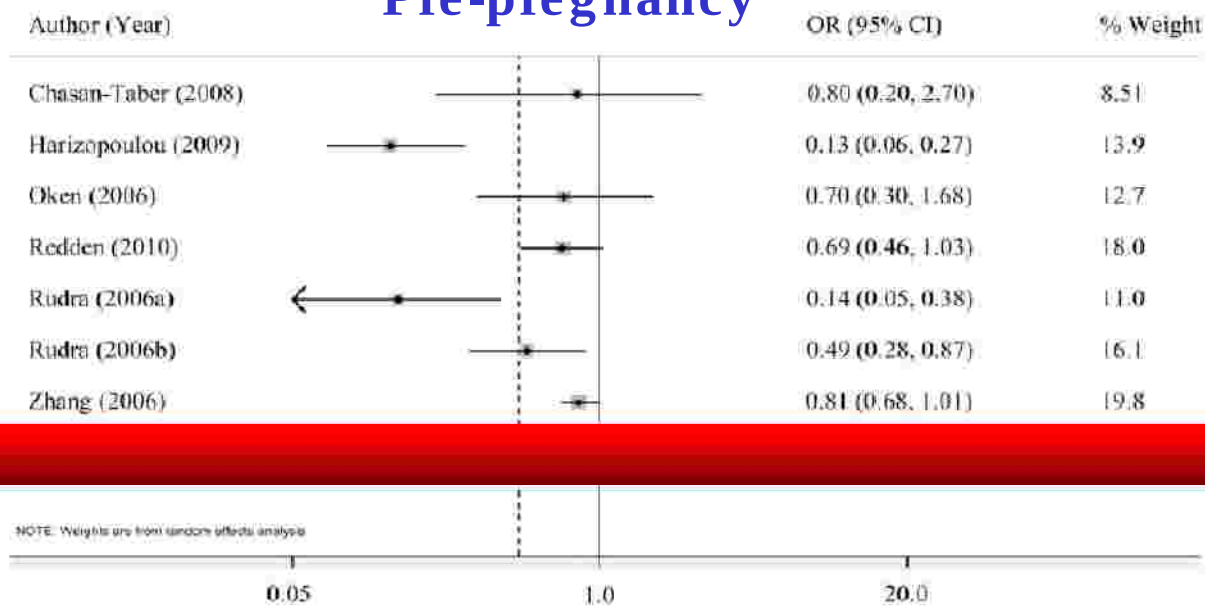
Martina Persson¹ Dhamintra Pasupathy,² Ulf Hanson³ Magnus Westgren,¹ Mikael Norman¹

2012

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

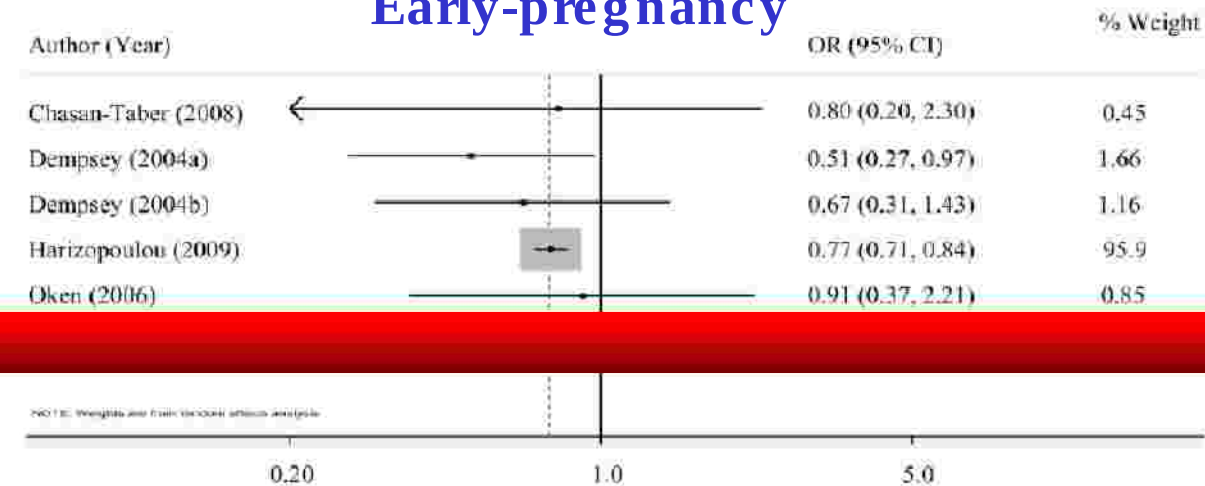
a.

Pre-pregnancy



b.

Early-pregnancy



(Tobias et al, Diab Care 2010)

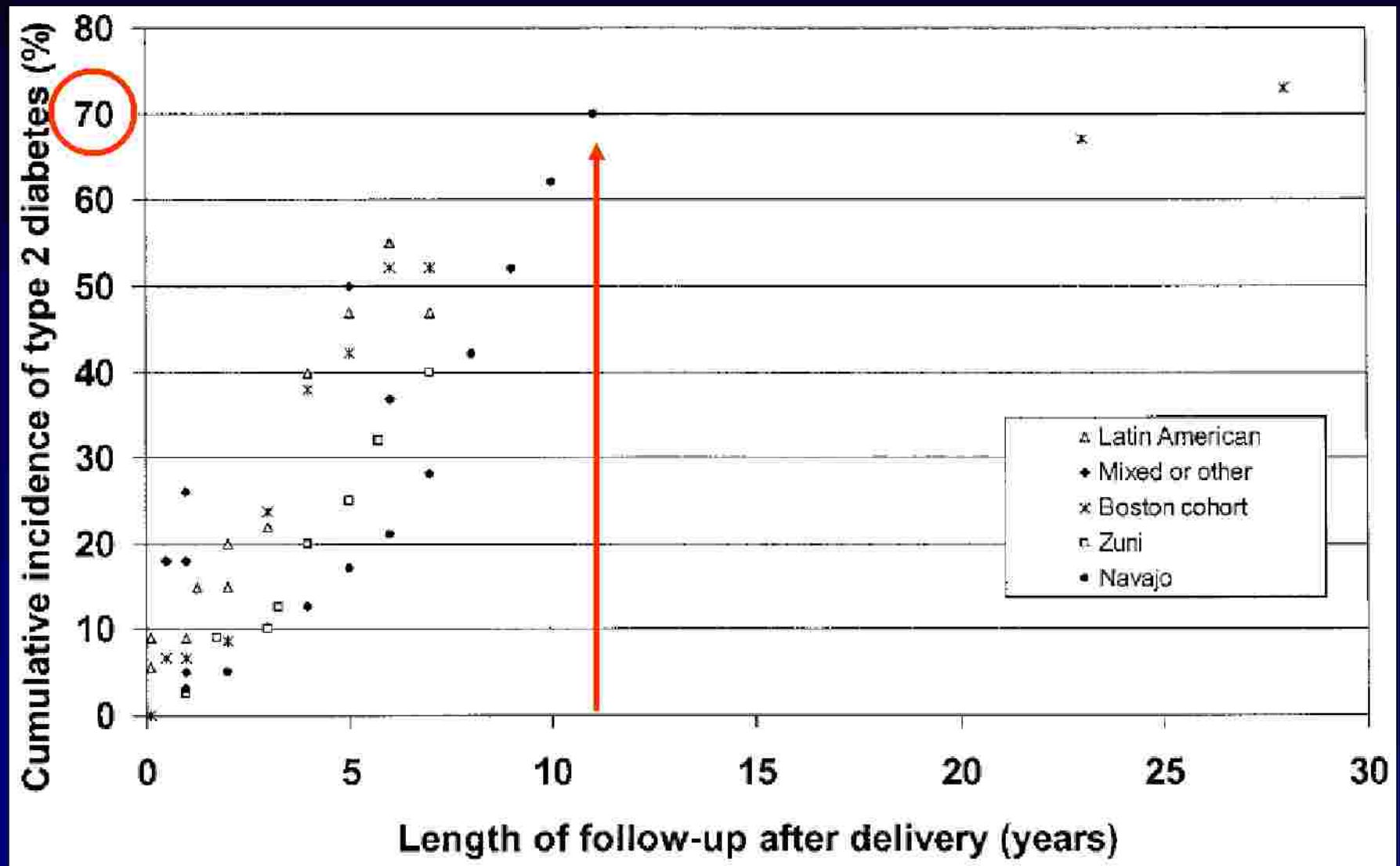
Attività fisica in gravidanza

- Scarsità di dati sperimentali
- In assenza di controindicazioni ostetriche raccomandata in generale attività aerobica regolare di intensità lieve-moderata (20-40% della frequenza cardiaca di riserva)

IL GDM è un fattore di rischio per il
diabete permanente

Tutte le donne con GDM vanno riesaminate
con OGTT 6-12 settimane dopo il parto
e poi periodicamente

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



(Kim et al, Diabetes Care 2002)

FATTORI DI RISCHIO PREDITTIVI DI EVOLUZIONE DA GDM A DIABETE PERMANENTE

Durante la gravidanza	Successivi alla gravidanza
• 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

Key points

- 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 energetico dell'iperglicemia, con modifiche allo stile di vita e pronto ricorso all'insulina se queste misure non sono sufficienti.