

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

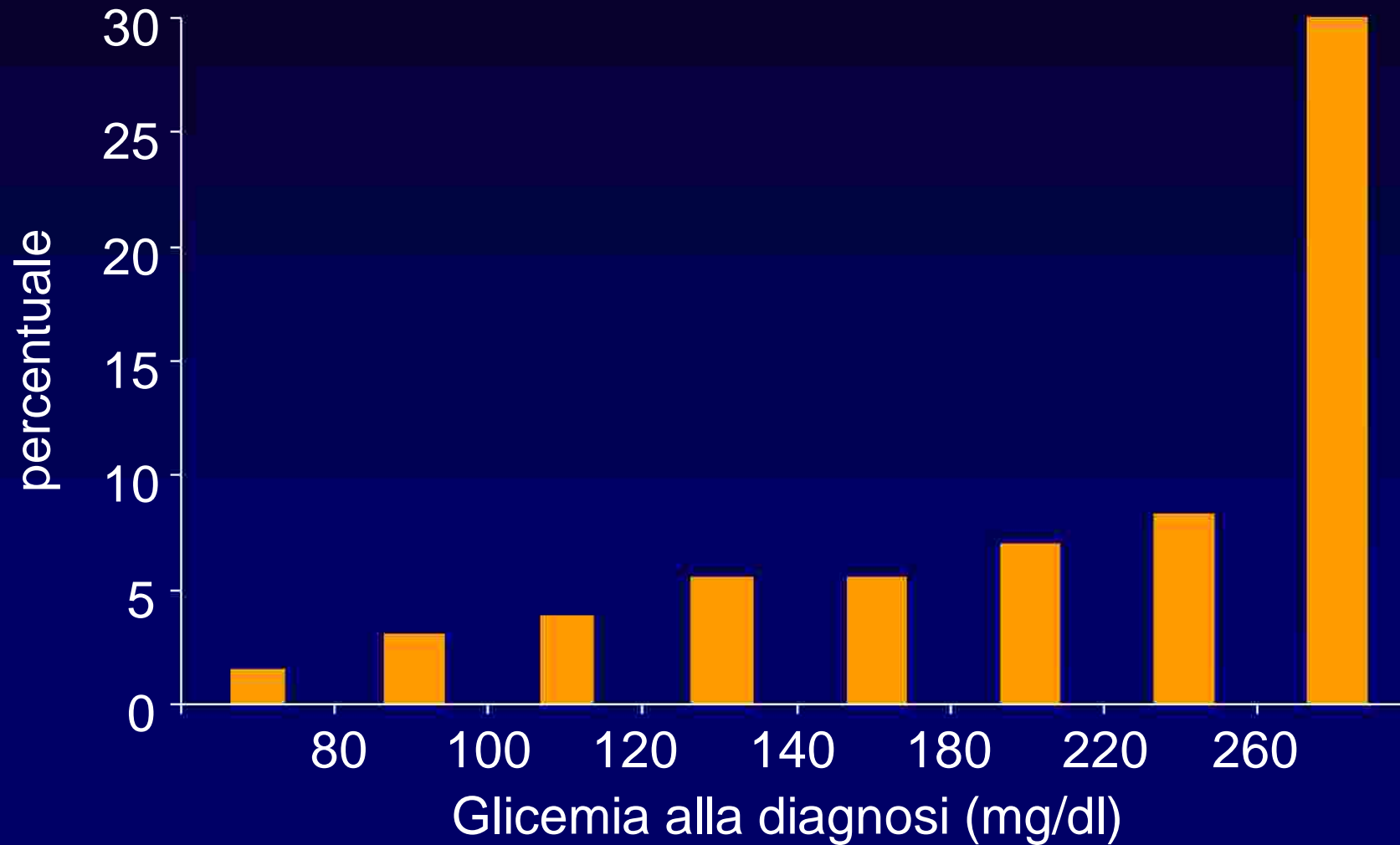
- Il diabete gestazionale è una complicanza frequente della gravidanza (prevalenza attuale circa 15%).
- Tra le tipologie di diabete in gravidanza è quella di gran lunga più comune (>90%).
- L'incidenza varia con l'etnia, ma è in aumento in tutti i gruppi etnici

DIABETE IN GRAVIDANZA

Principali rischi per il prodotto del concepimento

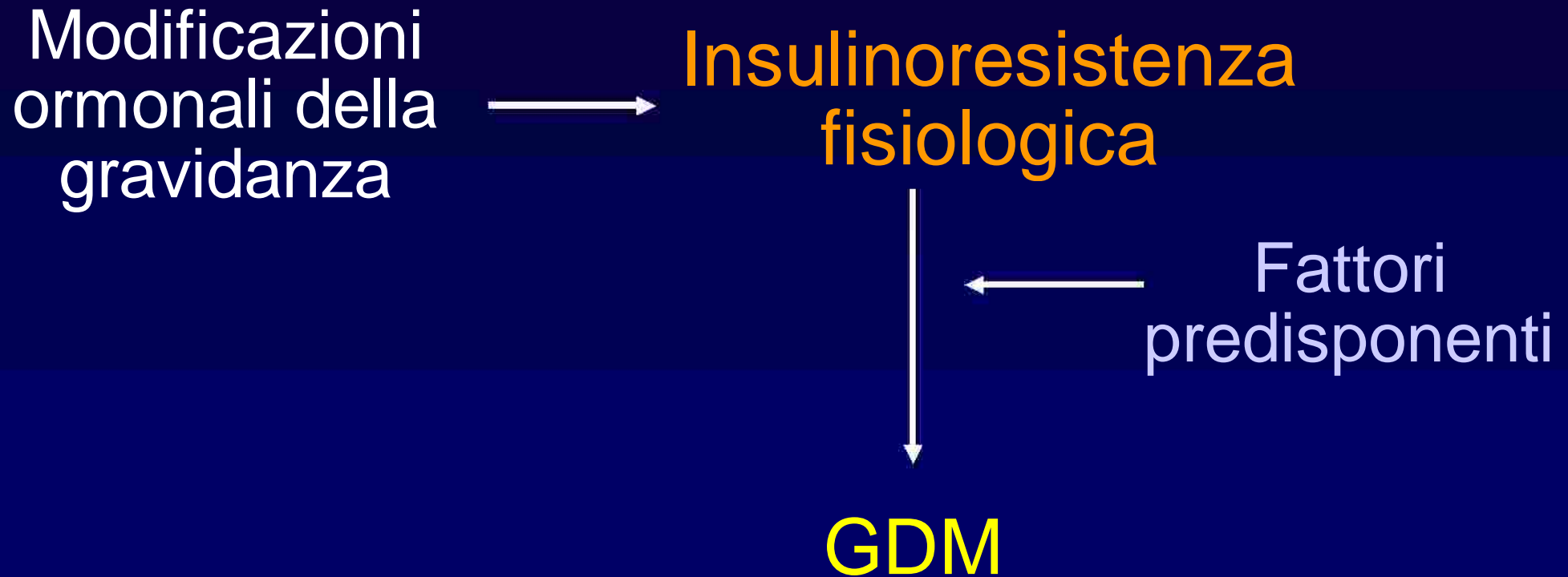
- Malformazioni (se iperglicemia nel 1° trimestre)
- Macrosomia (rischio lesioni da parto)
- Ipoglicemia neonatale
- Problemi connessi alla prematurità (spontanea o indotta)
- Morte intrauterina
- Rischi a distanza (obesità, diabete,...)

Prevalenza di malformazioni maggiori in donne con iperglicemia diagnosticata precocemente in gravidanza

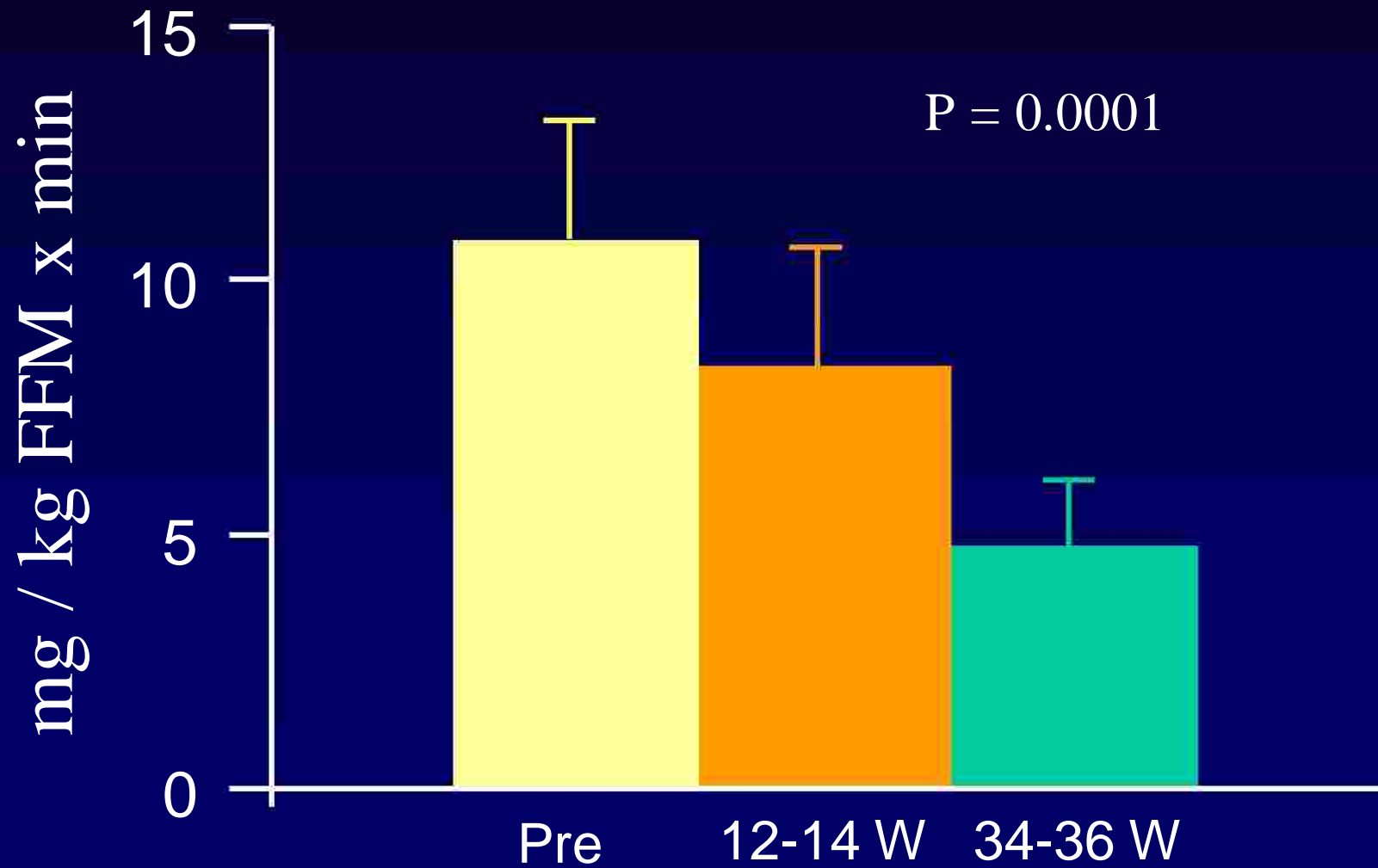


Schafer et al, Am J Obstet Gynecol 1997

Patogenesi del diabete gestazionale



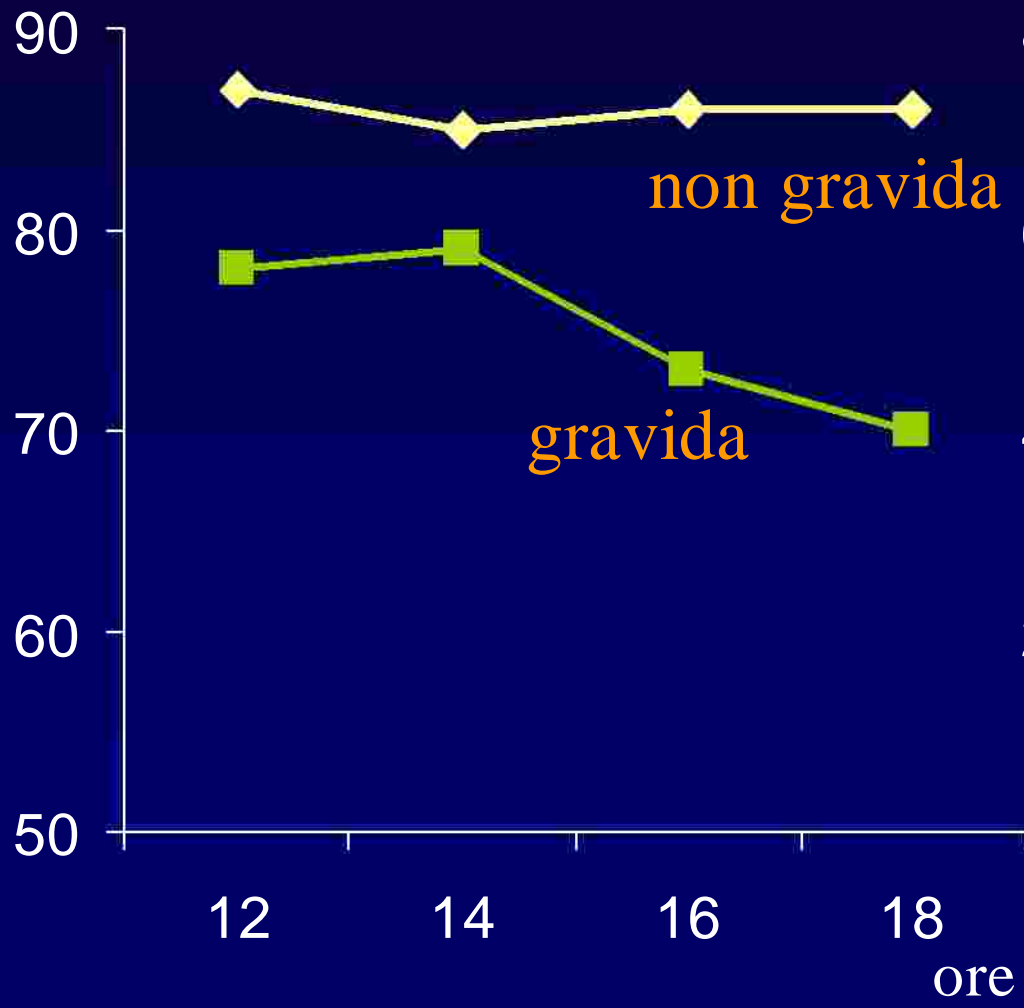
Changes in insulin sensitivity during pregnancy in nondiabetic women



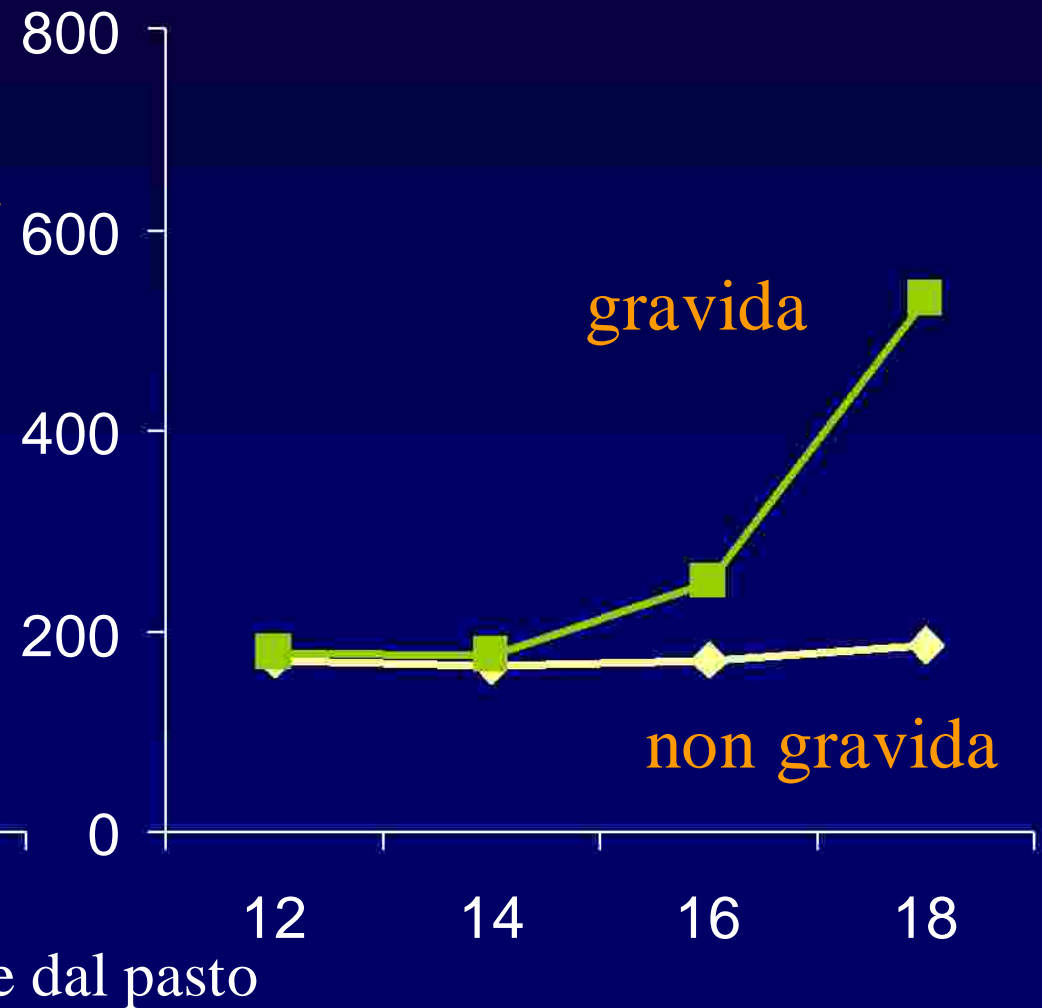
(Catalano et al, AJP 1993)

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

Glicemia (mg/dl)


























β -idrossibutirrato (μ mol/l)



Profili glicemici durante la gravidanza in 51 gravide non diabetiche (pasti alle ore 8:00, 12:00, 20:00)

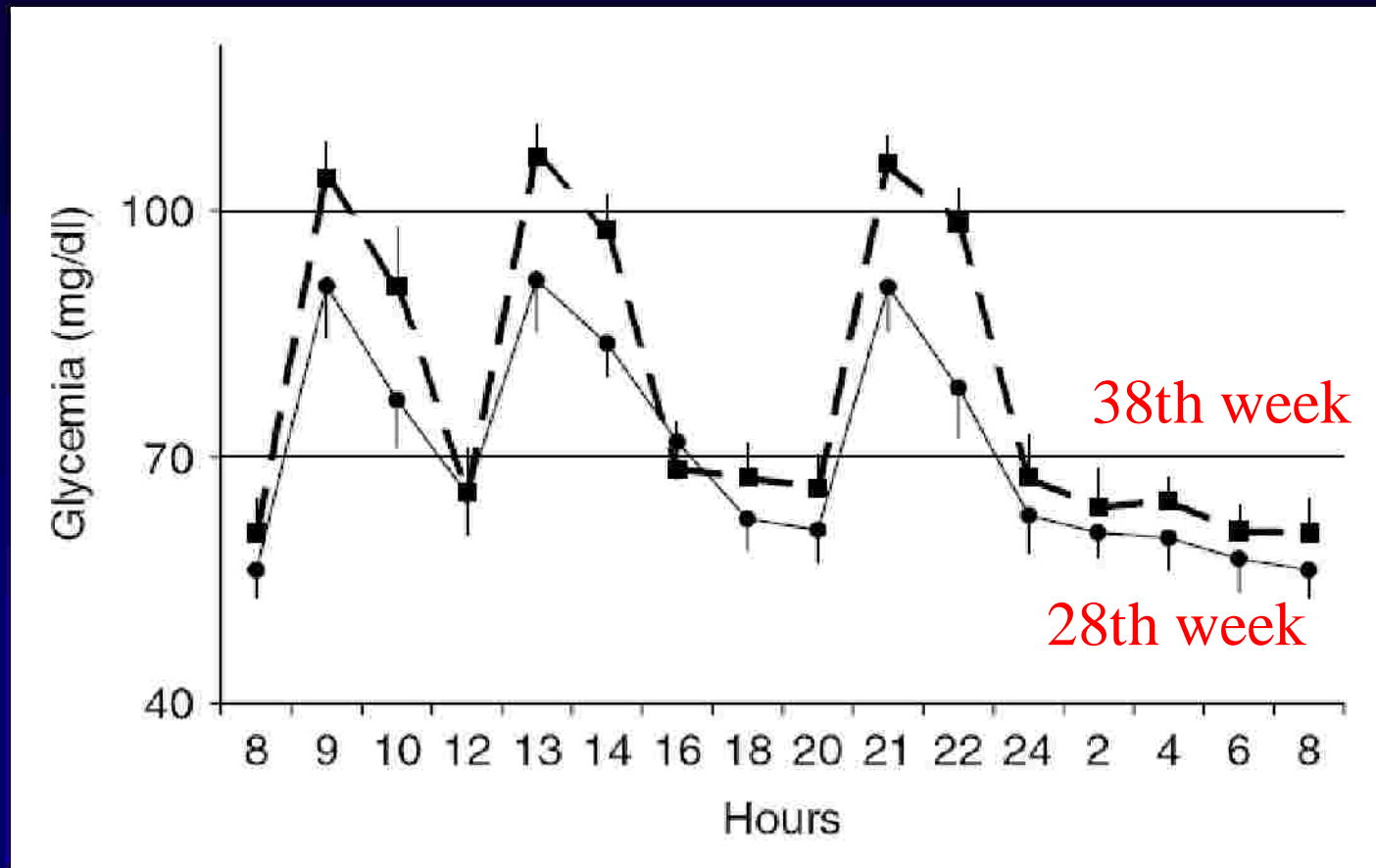
Table 3—Diurnal glucose profiles (mg/dl) at different gestational ages

Hours	28 weeks	30 weeks	32 weeks	34 weeks	36 weeks	38 weeks
08.00	 54.8 ± 6.2	55.9 ± 4.9	 53.7 ± 4.2	56.3 ± 4.7	57.2 ± 3.9	 59.0 ± 4.1
09.00	 92.0 ± 7.5	94.2 ± 5.9	 95.2 ± 4.3	96.5 ± 5.1	101.2 ± 4.9	 104.2 ± 5.1
10.00	 78.2 ± 5.8	80.5 ± 6.7	 82.9 ± 6.5	83.7 ± 9.8	90.1 ± 4.9	 89.2 ± 9.5
12.00	 67.1 ± 5.5	66.2 ± 5.5	 63.4 ± 4.8	66.3 ± 5.9	68.1 ± 6.7	 64.2 ± 6.2
13.00	 92.9 ± 7.1	94.9 ± 4.8	 95.9 ± 6.8	98.8 ± 4.5	101.9 ± 3.4	 105.2 ± 4.9
14.00	85.2 ± 4.9	82.5 ± 4.7	87.4 ± 6.6	87.9 ± 3.9	94.2 ± 4.1	95.0 ± 6.2
16.00	70.1 ± 5.8	66.1 ± 4.0	68.1 ± 5.7	66.1 ± 7.0	69.8 ± 5.6	68.2 ± 6.1
18.00	 63.0 ± 6.5	61.9 ± 5.1	 63.4 ± 3.6	65.9 ± 3.9	65.1 ± 5.0	66.2 ± 5.0
20.00	 62.4 ± 4.1	62.9 ± 4.8	 63.3 ± 2.8	64.0 ± 3.1	64.9 ± 4.1	 65.1 ± 7.7
21.00	 91.1 ± 7.8	92.5 ± 7.5	 94.9 ± 4.7	99.0 ± 4.5	102.2 ± 3.2	 105.2 ± 4.0
22.00	79.5 ± 6.3	81.1 ± 5.7	85.2 ± 3.6	89.5 ± 8.4	93.5 ± 5.1	95.2 ± 4.2
00.00	64.5 ± 5.1	62.1 ± 7.6	64.5 ± 4.4	60.8 ± 7.7	64.9 ± 5.9	69.2 ± 7.0
02.00	60.5 ± 3.9	64.0 ± 4.4	64.0 ± 5.2	66.3 ± 3.4	67.1 ± 4.1	66.2 ± 4.6
04.00	59.8 ± 3.4	60.8 ± 3.7	61.2 ± 5.6	64.2 ± 4.1	61.5 ± 5.8	63.1 ± 3.8
06.00	58.7 ± 6.0	59.7 ± 4.2	58.8 ± 5.1	60.3 ± 5.9	59.8 ± 4.1	60.1 ± 3.2
Overall	71.9 ± 5.7	72.3 ± 5.3	73.4 ± 4.9	75.0 ± 5.4	77.4 ± 4.7	78.3 ± 5.4

Data are means ± SD.

(Parretti et al, Diabetes Care 2001)

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



(Parretti et al, Diabetes Care 2001)

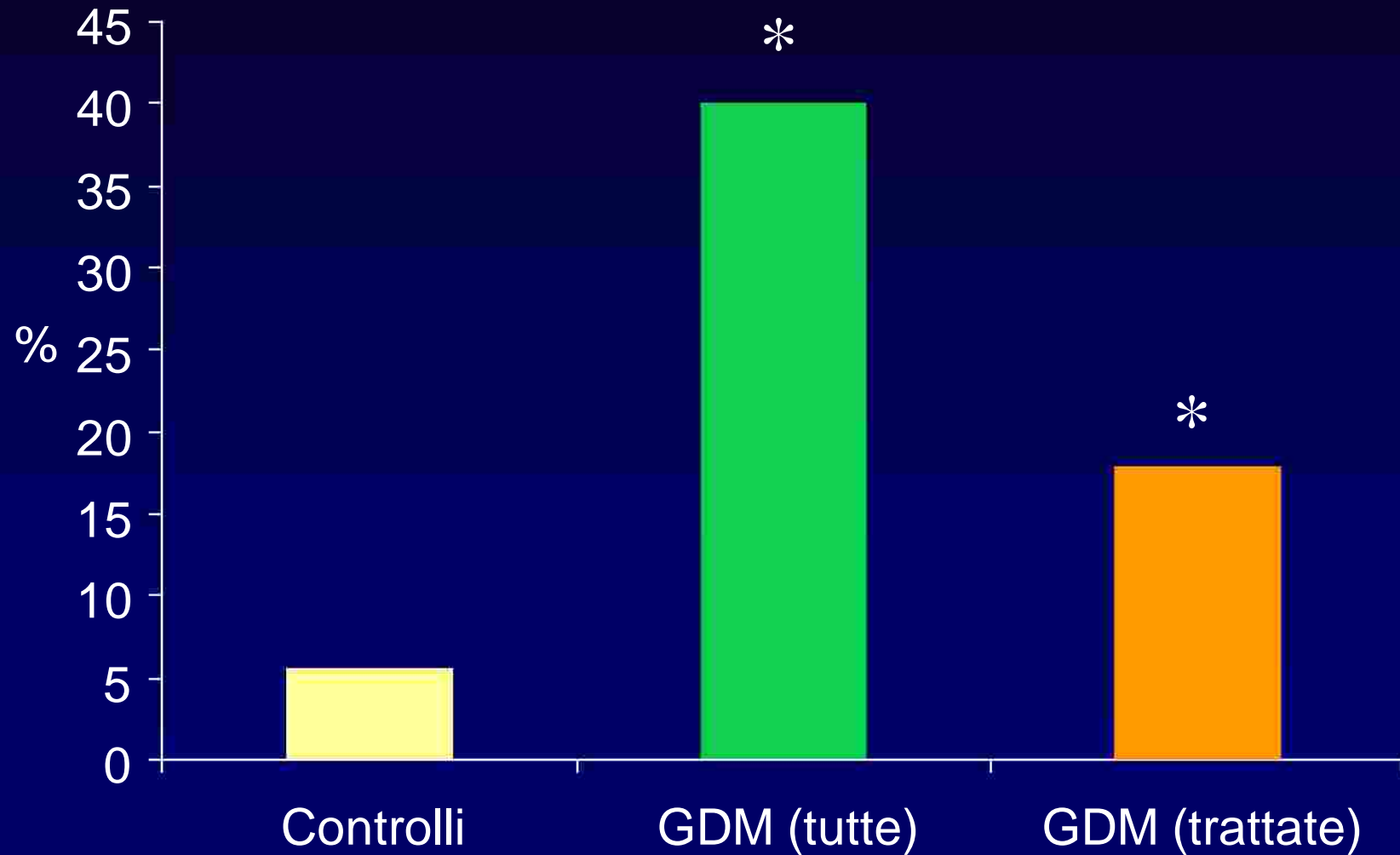
DIABETE IN GRAVIDANZA

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 , etc)

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 ≤ 105 mg/dl
 - ü glicemia a due ore ≤ 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

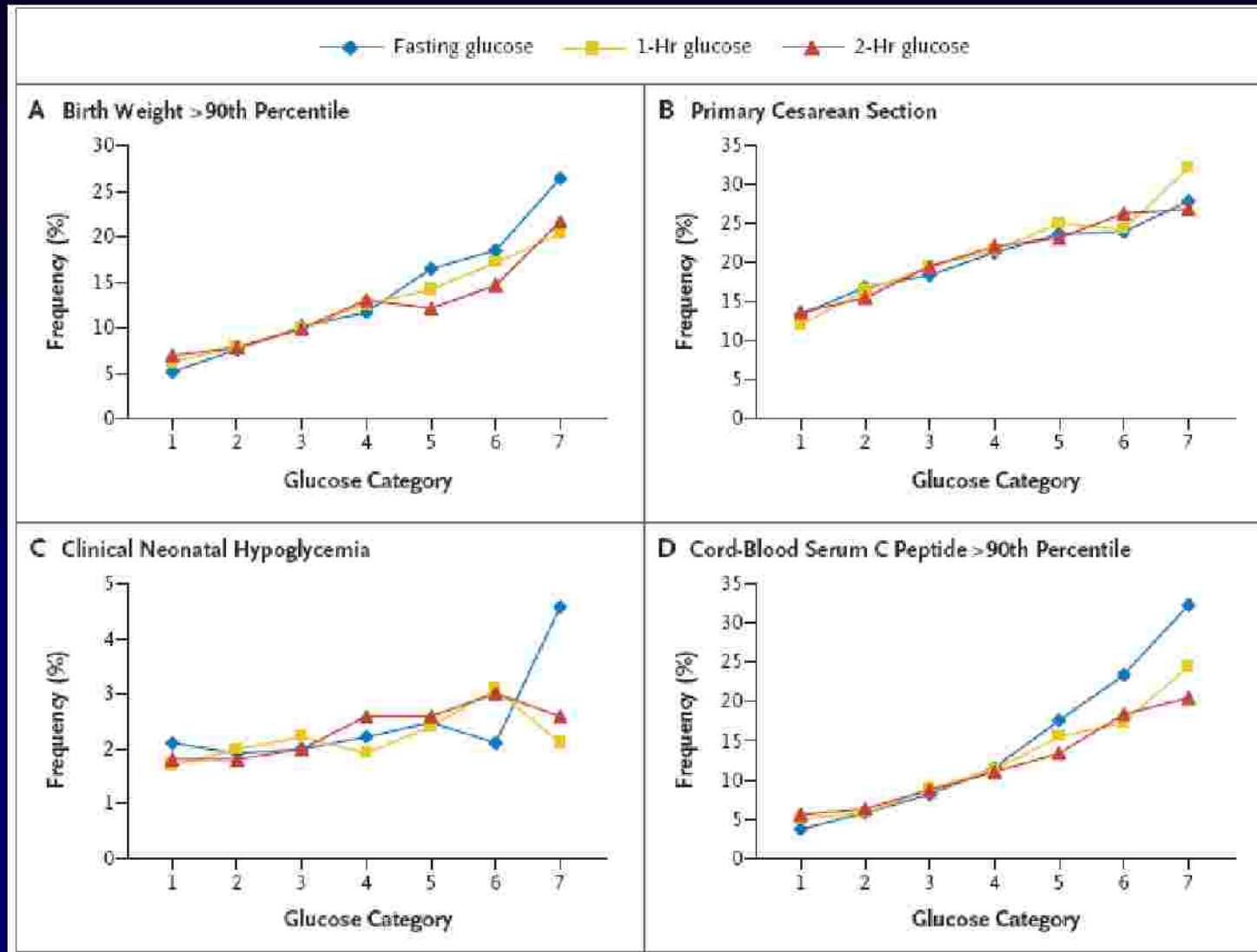
- ü 100-105

- 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)

Criteria 2011 for the diagnosis of gestational diabetes

- 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

Criteria 2011 for the diagnosis of gestational diabetes

- OGTT at 24-28 weeks in the presence of:
 - All factors valid for the test at 16-18 weeks (to be repeated if negative)
 - Age ≥ 35 years
 - BMI ≥ 25 kg/m²
 - Previous fetal macrosomia (neonatal weight ≥ 4.5 kg)
 - Family history of first degree with type 2 diabetes
 - Ethnicity at high risk (South Asia, African Americans, Caribbean, Middle East)

DIABETE IN GRAVIDANZA

DIABETE MANIFESTO IN GRAVIDANZA (PRE-ESISTENTE)

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

Da riconfermare (con glicemia plasmatica a digiuno o H c)

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 [†]

[†] Dati HAPO Study. 17.8% considerando anche i soggetti con iperglicemia iniziale

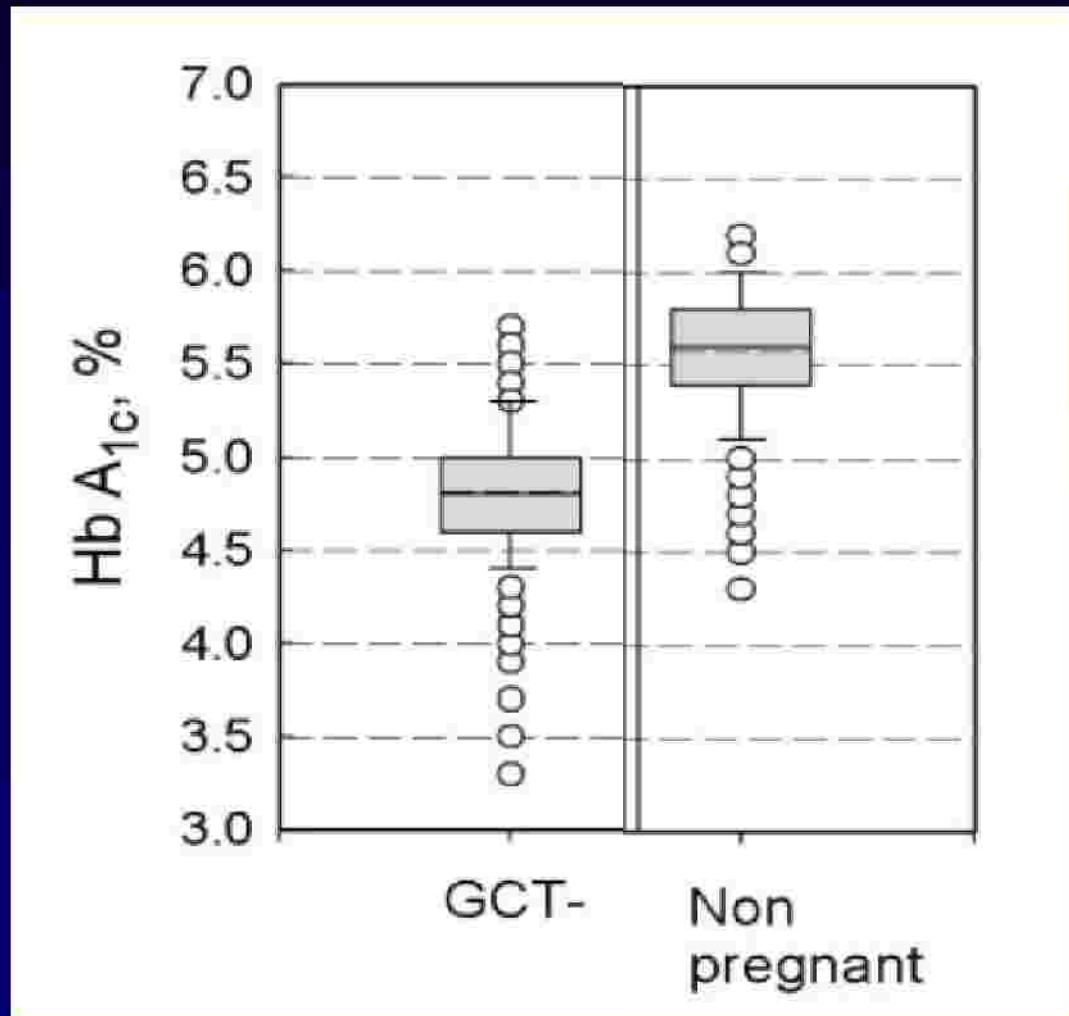
FATTORI DI RISCHIO PREDITTIVI DI EVOLUZIONE DA GDM A DIABETE PERMANENTE

Durante la gravidanza	Successivi alla gravidanza
<ul style="list-style-type: none">• BMI pregravidico elevato	<ul style="list-style-type: none">• Sovrappeso/obesità
<ul style="list-style-type: none">• Diagnosi di GDM in fase precoce di gravidanza	<ul style="list-style-type: none">• Dieta incongrua
<ul style="list-style-type: none">• Glicemia a digiuno più elevata	<ul style="list-style-type: none">• Sedentarietà
<ul style="list-style-type: none">• Risposta glicemica all'OGTT più elevata	<ul style="list-style-type: none">• Ulteriori gravidanze
<ul style="list-style-type: none">• Terapia insulinica	<ul style="list-style-type: none">• Farmaci

Monitoraggio del diabete gestazionale

- parametri glicometabolici
- parametri ostetrici (ecografia)

Valori di HbA1c 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

Obiettivi glicemici nella terapia del diabete in gravidanza

- **Glicemia a digiuno**
<92 mg/dl
- **Glicemia post-prandiale**
1h: <130-140 mg/dl; 2h:<120 mg/dl
- **HbA1c** (dosaggio DCCT/UKPDS-allineato)
<6.0% (<5.5%?)

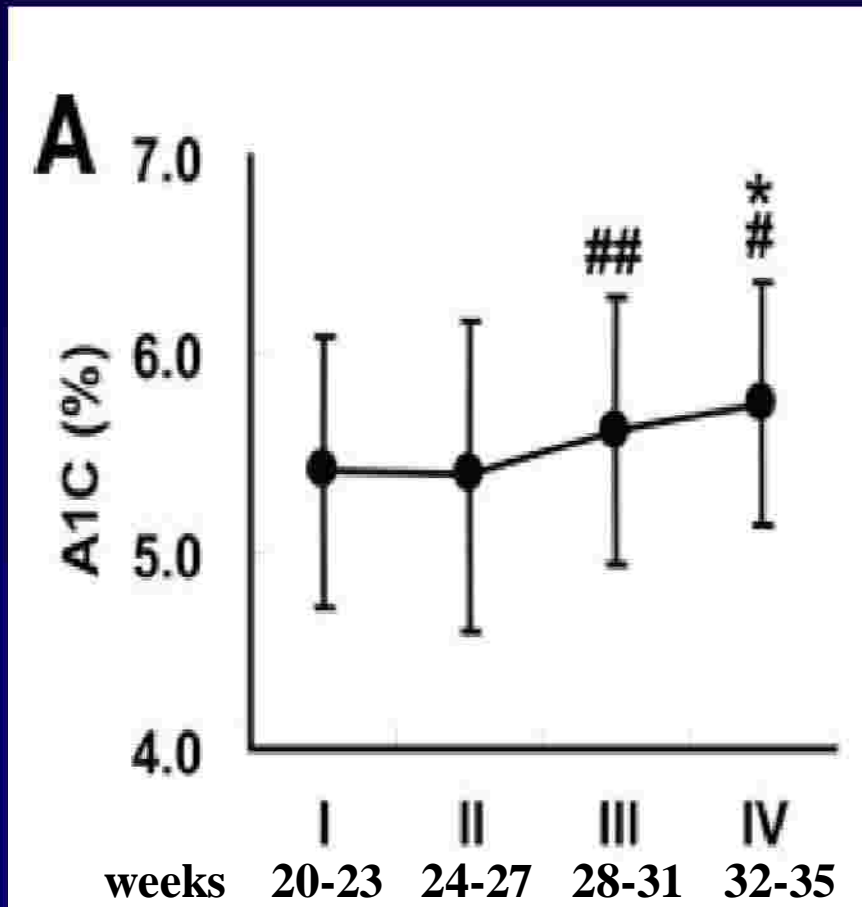
Obiettivi glicemici nella terapia del diabete in gravidanza

- **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)

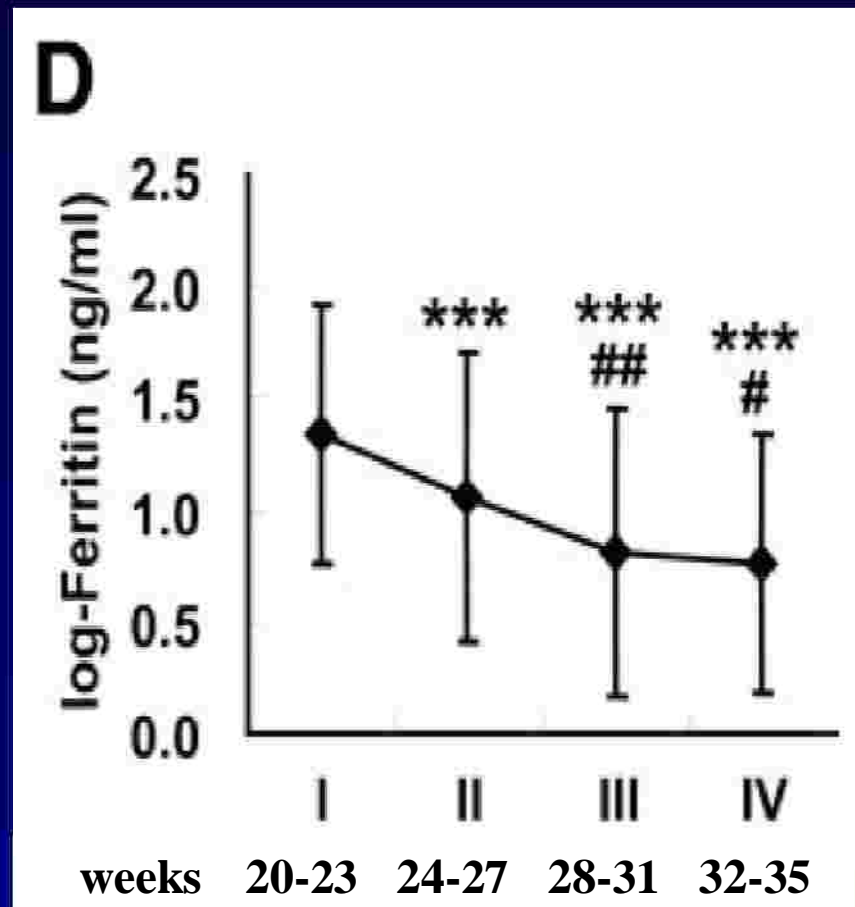
A1C but Not Serum Glycated Albumin Is Elevated Because of Iron Deficiency in Late Pregnancy in Diabetic Women

Hashimoto et al, Diabetes Care 2010

HbA1c



log Ferritin



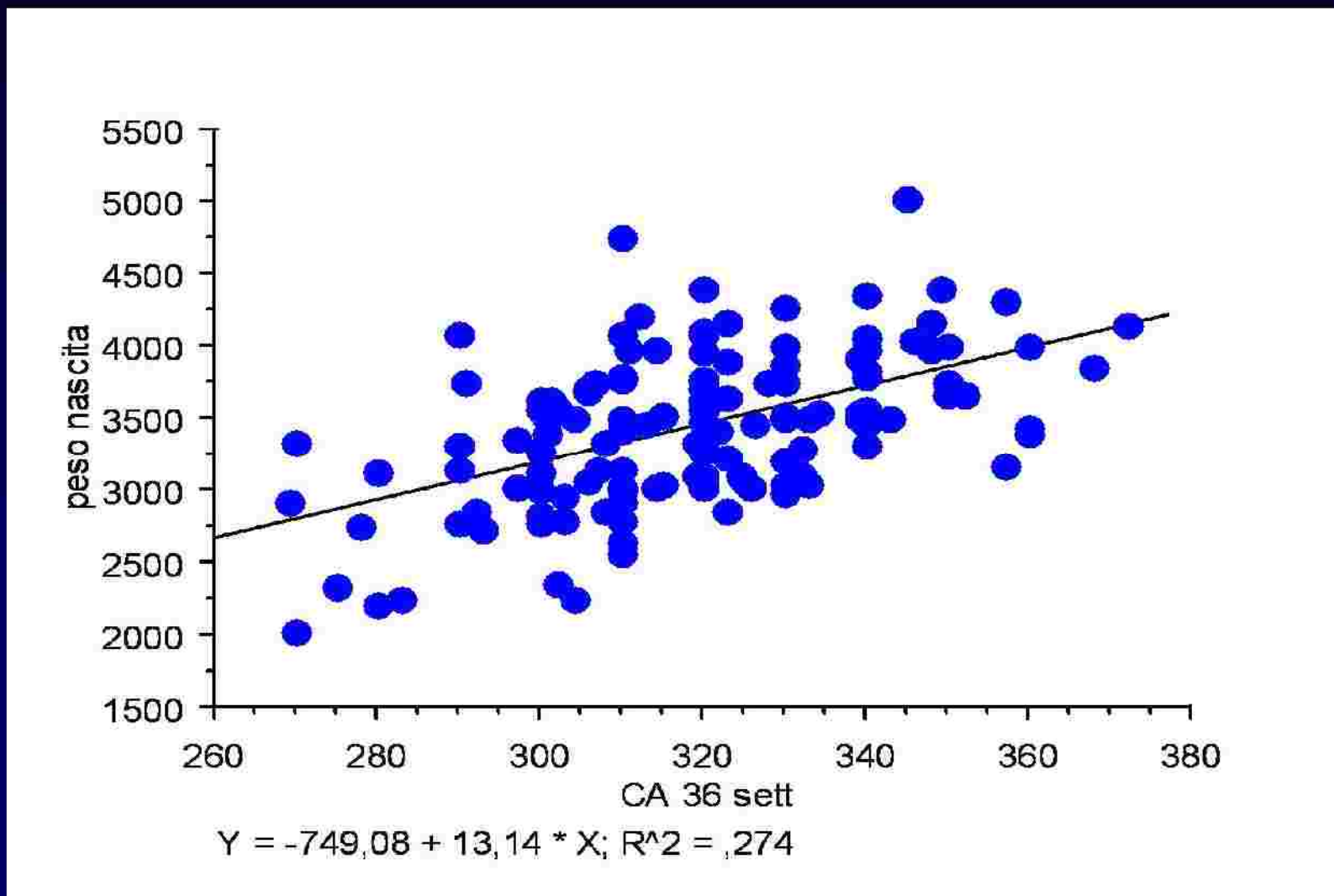
Effects of thyroid hormone on glycated hemoglobin and glycated albumin levels in non-diabetic subjects with overt hypothyroidism

Kyoung Kim et al, Diabetes Care online September 7, 2010

Table 1. Laboratory characteristics of 30 non-diabetic patients with overt hypothyroidism before and after thyroid hormone replacement in Study 2.

	Before thyroid hormone replacement	After thyroid hormone replacement	P-value
Age (years)	47.3±12.3	–	
Sex (M/F)	7/23	–	
GA (%)	13.18±1.35	12.52±1.16	0.027
GA/A1C	2.38±0.29	2.35±0.28	0.587
Glucose (mmol/L)	4.95±0.41	5.24±0.92	0.174
1,5-AG (µg/mL)	20.03±6.92	21.42±7.45	0.086
Hb (g/dL)	14.05±1.35	13.64±1.23	0.004
MCV (fL)	88.29±4.73	90.78±4.75	<0.001
MCH (pg)	29.48±2.04	30.25±1.95	<0.001
Reticulocyte (%)	0.64±0.18	1.09±0.34	<0.001
Ferritin (ng/mL)	74.34±64.30	76.31±57.58	0.689
EPO (mIU/mL)	12.93±4.97	16.41±6.44	0.022
Albumin (g/L)	43.5±1.7	42.6±1.6	0.009
Total cholesterol (mmol/L)	6.21±1.23	4.37±0.75	<0.001
Triglyceride (mmol/L)	1.57±1.01	1.62±1.15	0.802

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

DIETA NEL GDM

- Apporto calorico se normopeso: 30 Cal/kg
 se obeso: 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

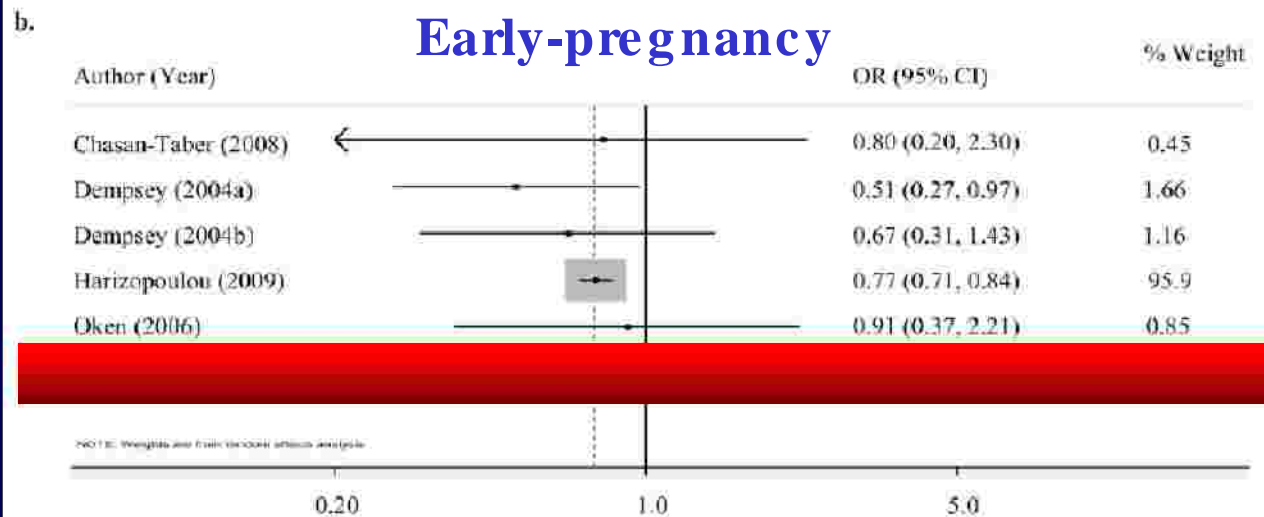
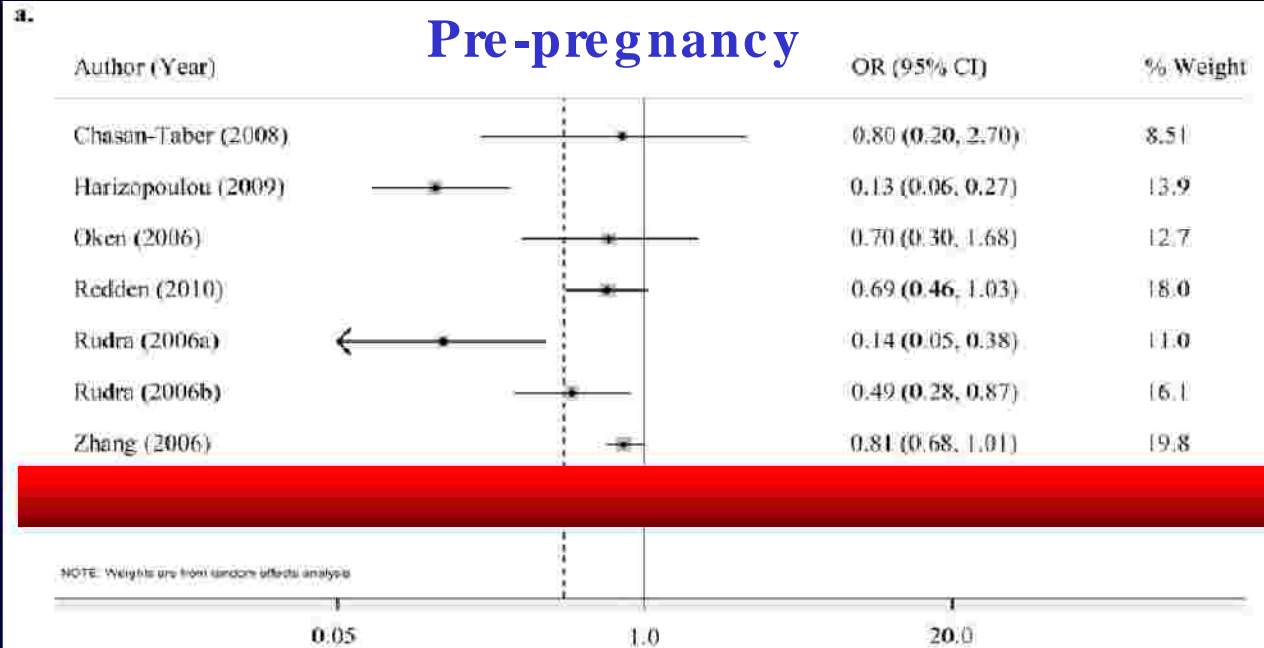
Prepregnancy BMI	Total weight gain		Rates of weight gain second and third trimester	
	Range (kg)	Range (lbs)	Mean (range; kg/week)	Mean (range; lbs/week)
Underweight (<18.5 kg/m ²)	12.5–18	28–40	0.51 (0.44–0.58)	1 (1–1.3)
Normal weight (18.5–24.9 kg/m ²)	11.5–16	25–35	0.42 (0.35–0.50)	1 (0.8–1)
Overweight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

Exercise for pregnant women

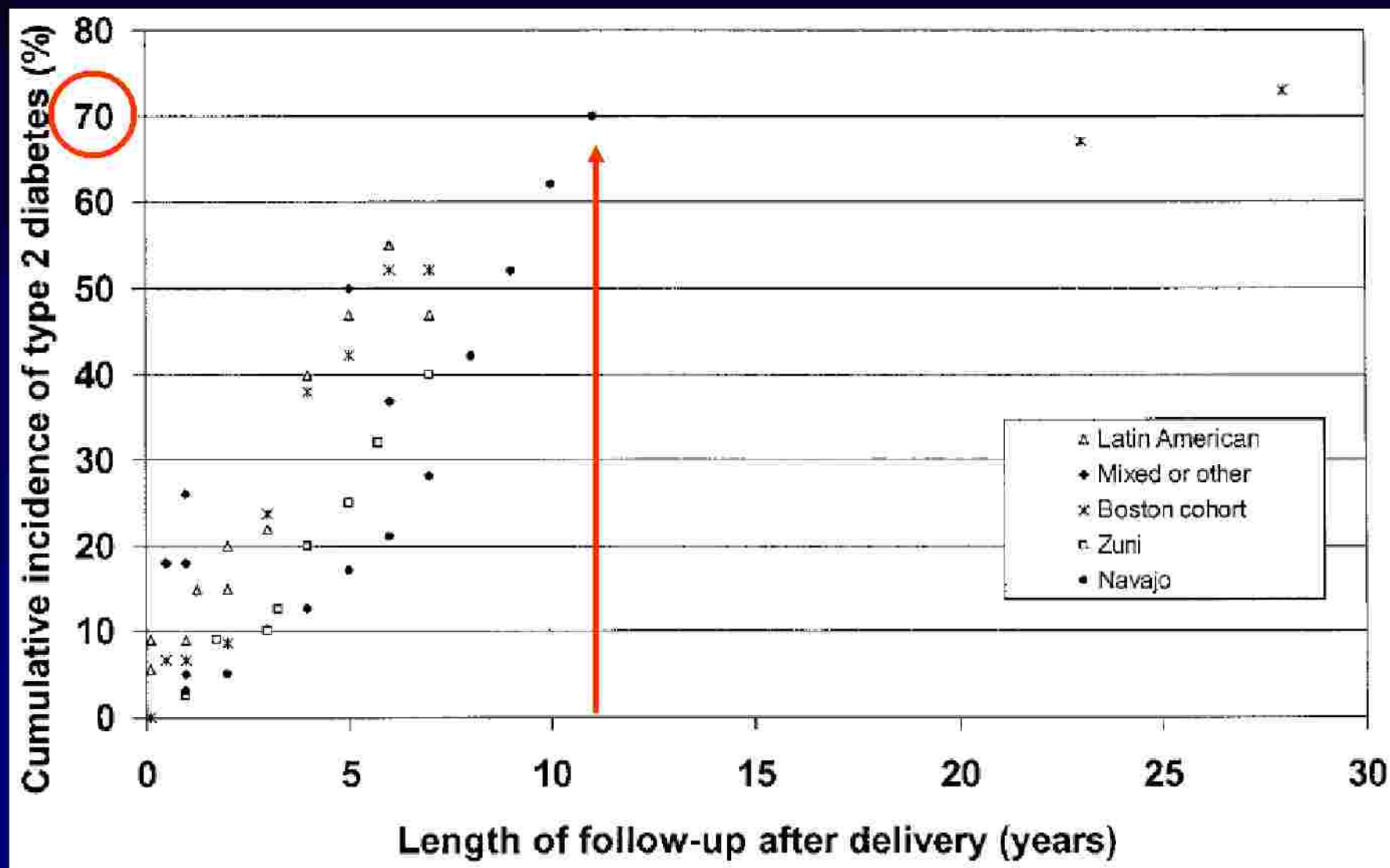
- Paucity of experimental data
- Customary target heart rate for exercise prescription corresponding to 20-39% of VO_2 reserve
- Is vigorous exercise safe?

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

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



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 almeno 6 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.

