



Bari,
7-10 novembre 2013

“Diabete gestazionale”

Obiettivi terapeutici

Raffaele Volpe

U.O.Endocrinologia

A.O.R.N. “A.Cardarelli” – Napoli



Bari,
7-10 novembre 2013

International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS
PANEL*(IADPSG)

Il diabete mellito gestazionale è una complicanza frequente della gravidanza definita come “una intolleranza glucidica di grado e severità variabile con inizio o di primo riscontro in gravidanza” (GDM),



Bari,
7-10 novembre 2013

IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI

- **Identificare pazienti che necessitano di un intervento terapeutico per prevenire le complicanze materno-fetali**
- **Identificare pazienti ad elevato rischio di sviluppare il diabete tipo 2**



Domande sul trattamento



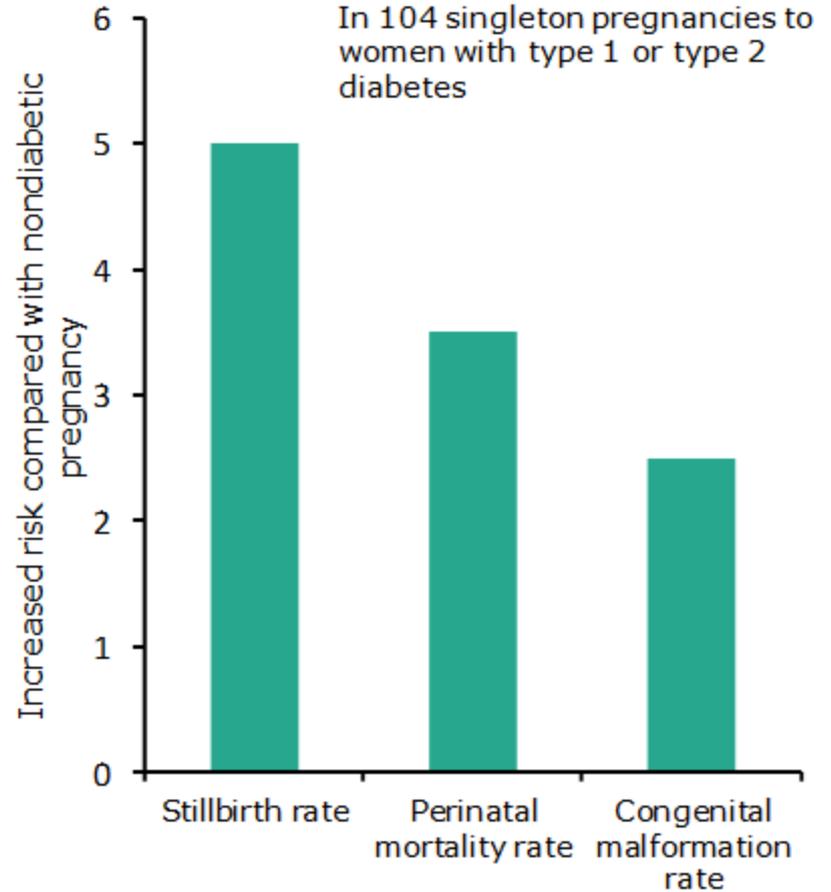
Bari,
7-10 novembre 2013

- Il diabete gestazionale pone realmente a rischio di complicanze la madre e il figlio durante la gravidanza?
- Il trattamento riduce realmente questo rischio?
- Il trattamento riduce anche gli altri rischi associati al GDM a distanza di tempo (obesità/diabete mellito tipo 2)?

• **Diabete pre-esistente in gravidanza è associato ad un alto rischio di complicanze:**

- 1-Fetali/neonatali** - malformazioni congenite
- mortalità perinatale
 - Eccessiva crescita fetale
 - Parto traumatico
 - Ipoglicemia neonatale
 - Iperbilirubinemia
 - Fetopatia diabetica

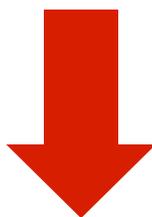
- 2-Materne**
- Preclampsia
 - Polidramnios per l'età gestazionale
 - Parto cesareo



La gravidanza di per sé è una condizione diabetogena
 Rispetto alla gravida non diabetica
 nel DMG l'IR è più marcata e la risposta compensatoria della beta cellula
 pancreatiche appare ridotta

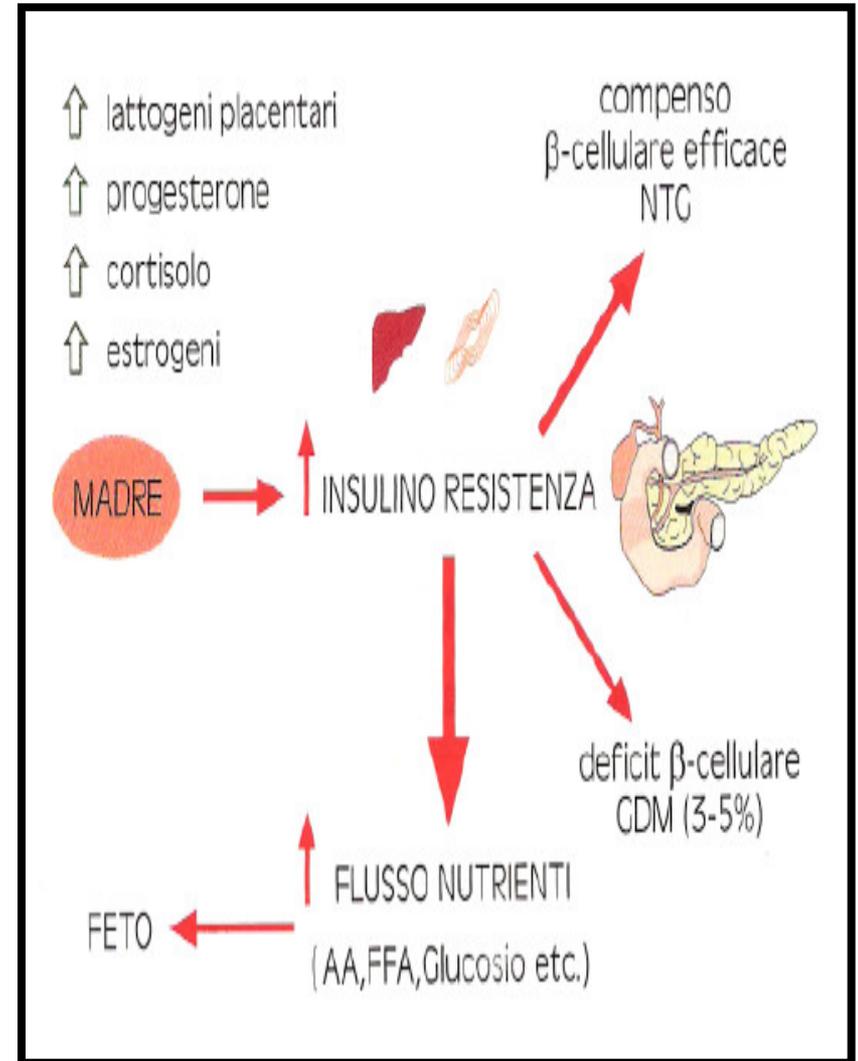
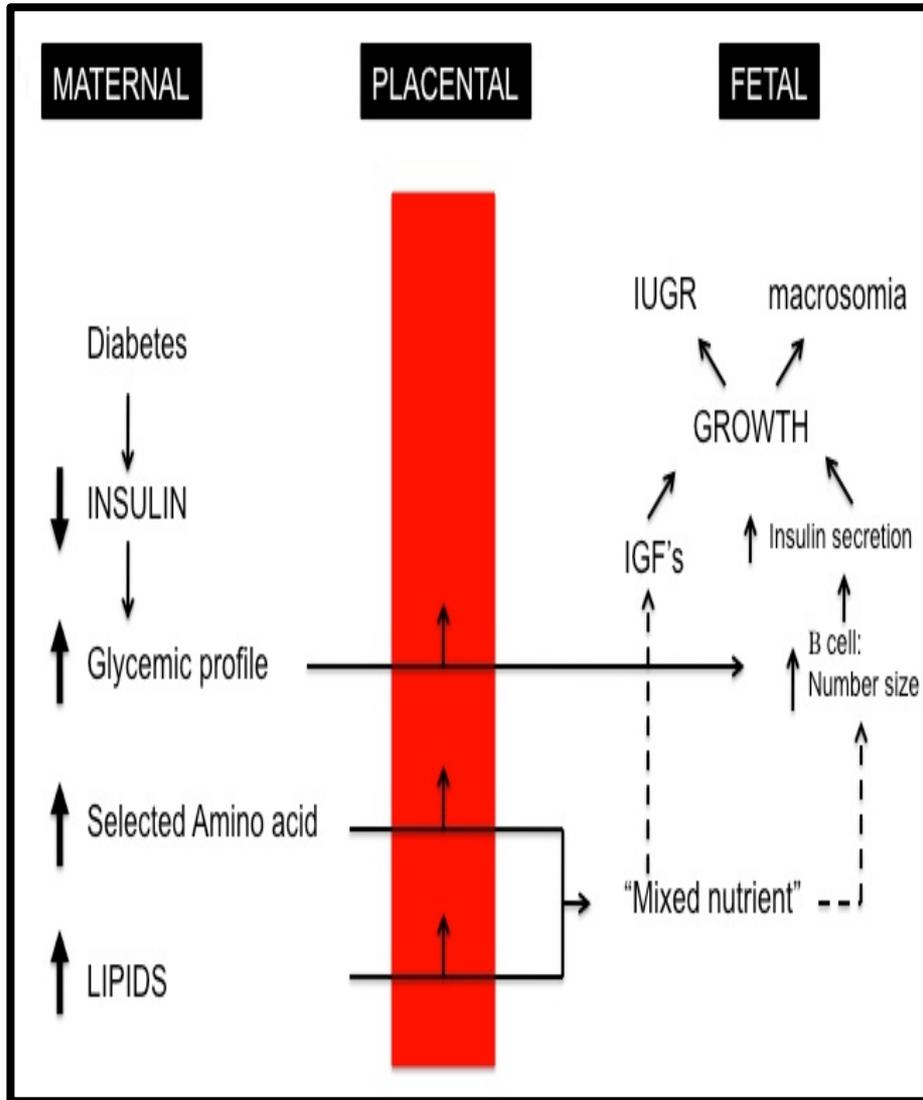
Ormoni della gravidanza e fattori

Cortisolo, PRL, HPL, Asse GH/IGF-1
 Leptina, TNF-alfa



INSULINO RESISTENZA



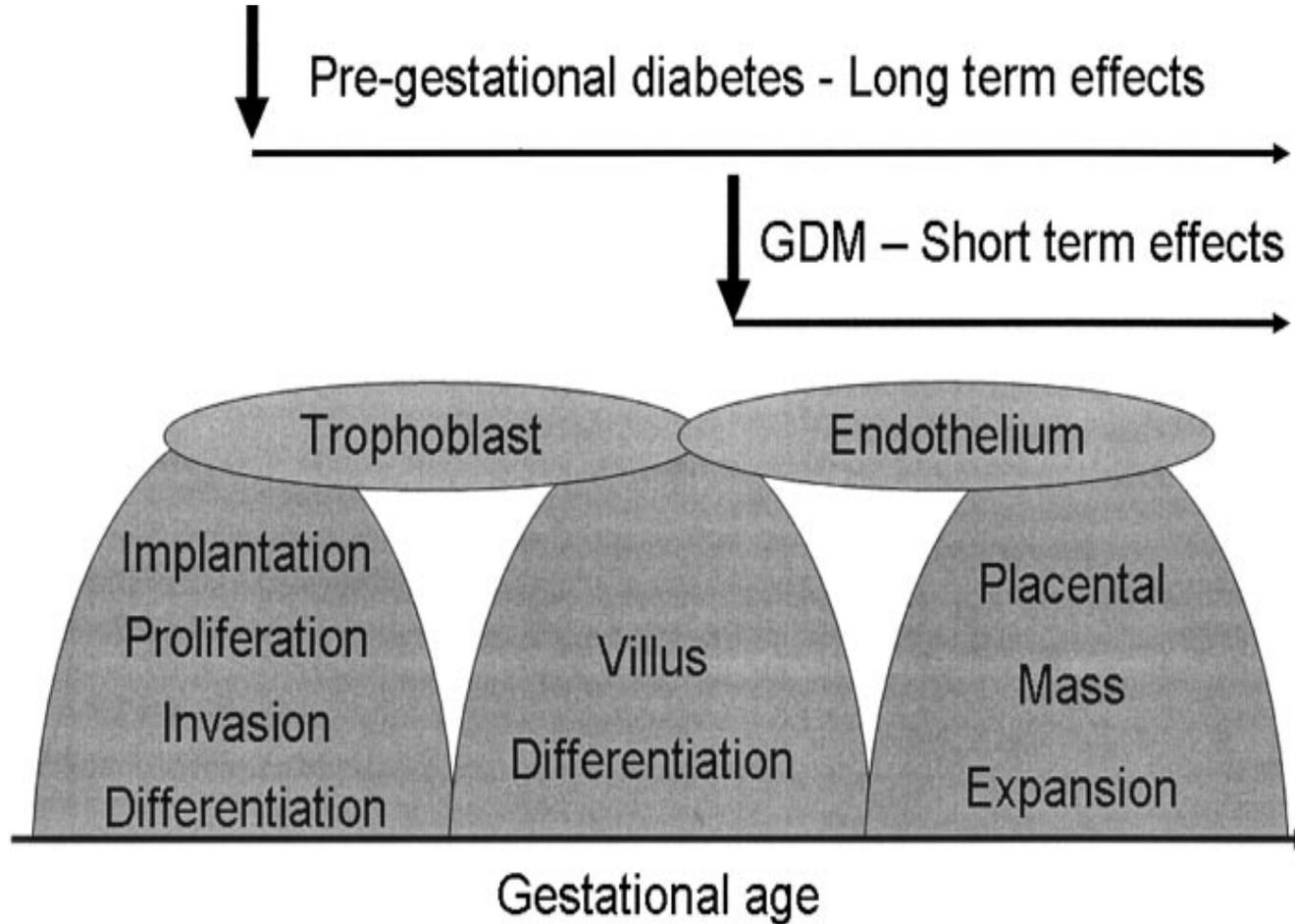




The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus



Bari,
7-10 novembre 2013

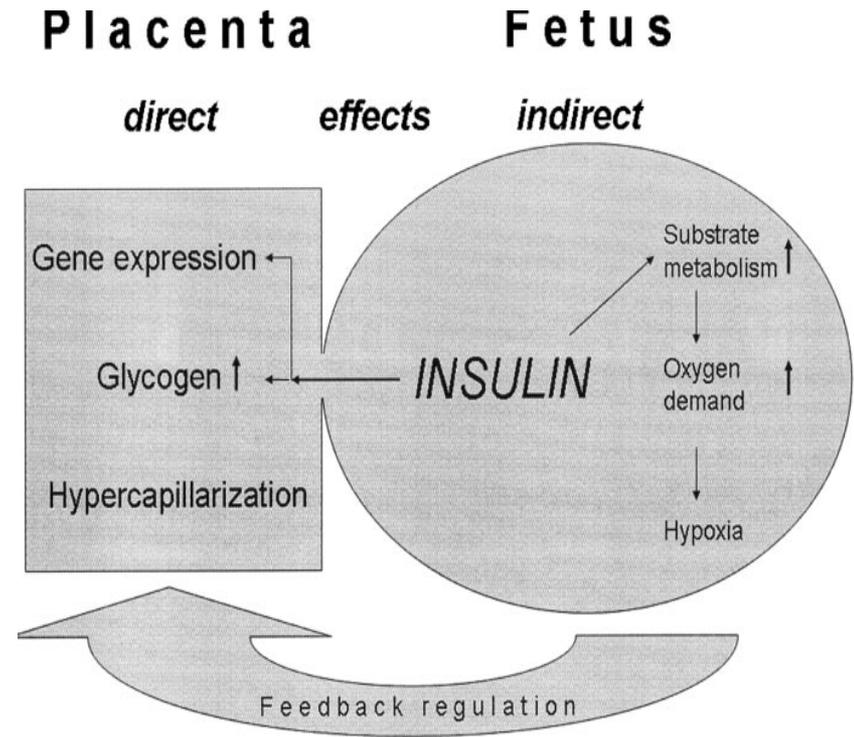
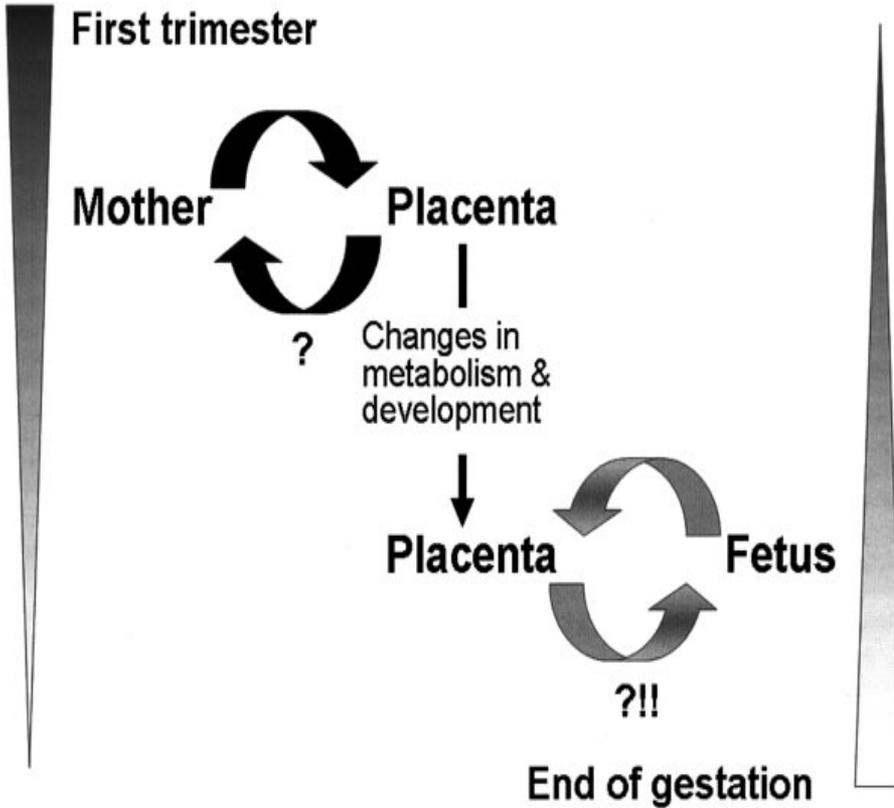




The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus



Bari,
7-10 novembre 2013

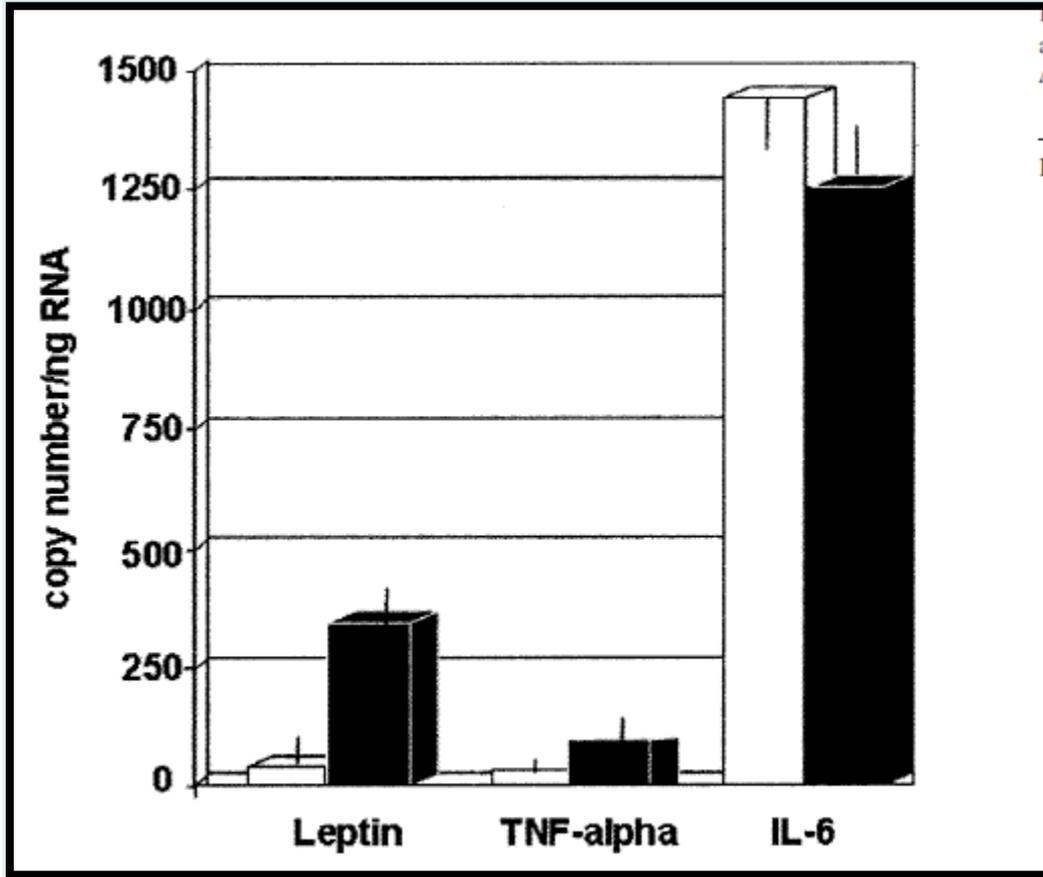




The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus



Bari,
7-10 novembre 2013





Bari,
7-10 novembre 2013

0021-972X/06/\$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(10):4137–4143
Copyright © 2006 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2006-0980

Modulation of Adipokines and Cytokines in Gestational Diabetes and Macrosomia

J.-M. Atègbo, O. Grissa, A. Yessoufou, A. Hichami, K. L. Dramane, K. Moutairou, A. Miled, A. Grissa, M. Jerbi, Z. Tabka, and N. A. Khan

Unité Propre de Recherche de l'Enseignement Supérieure Lipids and Nutrition (J.-M.A., A.Y., A.H., N.A.K.), Faculty of Life Sciences, University of Burgundy, Dijon 21000, France; Laboratories of Animal Physiology (J.-M.A., K.L.D.) and Cell Biology and Physiology (A.Y., K.M.), Faculty of Sciences and Techniques, University of Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin; and Departments of Physiology and Functional Exploration (O.G., A.G., Z.T.), Biochemistry (A.M.), and Gynaecology (M.J.), University Hospital Farhat Hached, 4000 Sousse, Tunisia

Design/Subjects: A total of 59 women (age, 19–42 yr) suffering from GDM with their macrosomic babies (4.35 ± 0.06 kg) and 60 healthy age-matched pregnant women and their newborns (3.22 ± 0.08 kg) were selected.

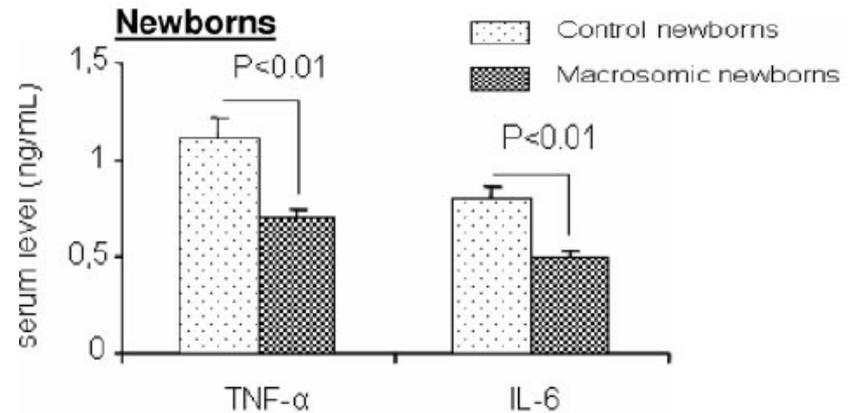
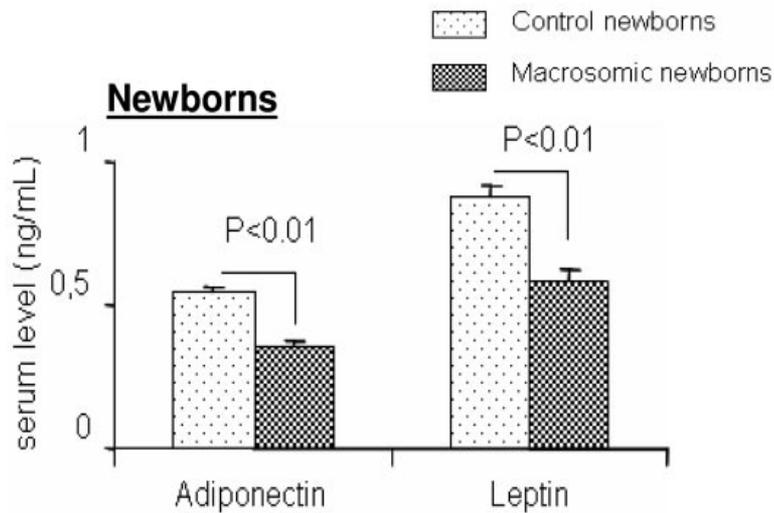
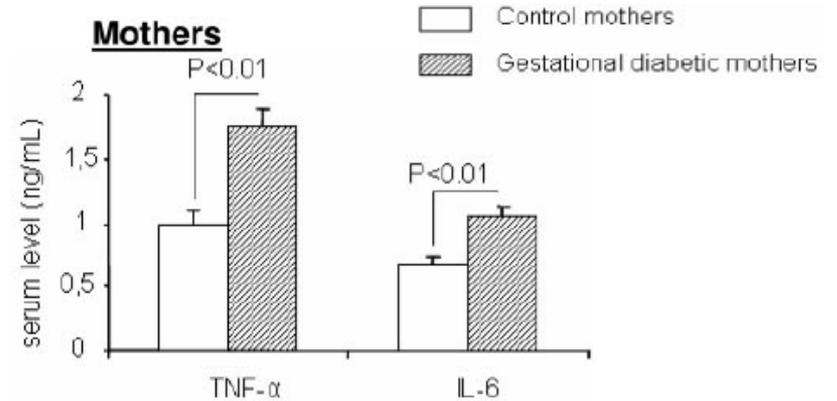
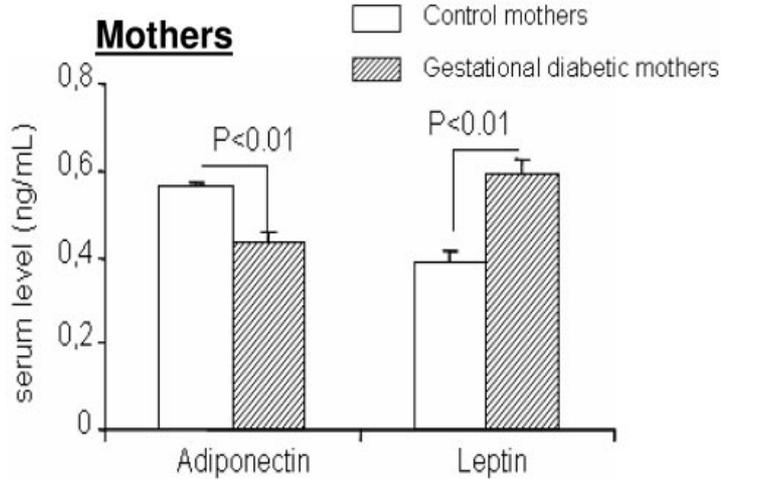
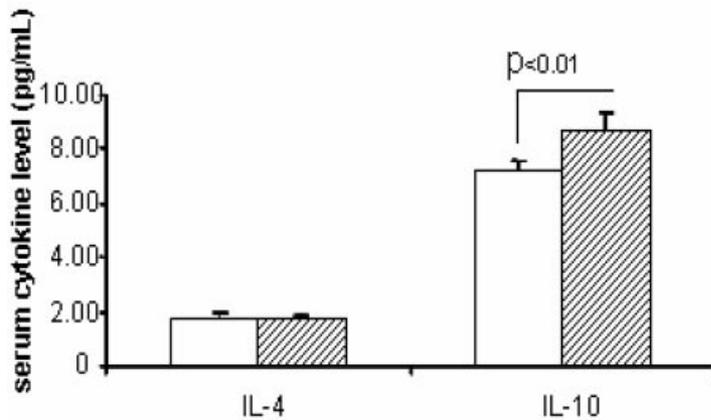
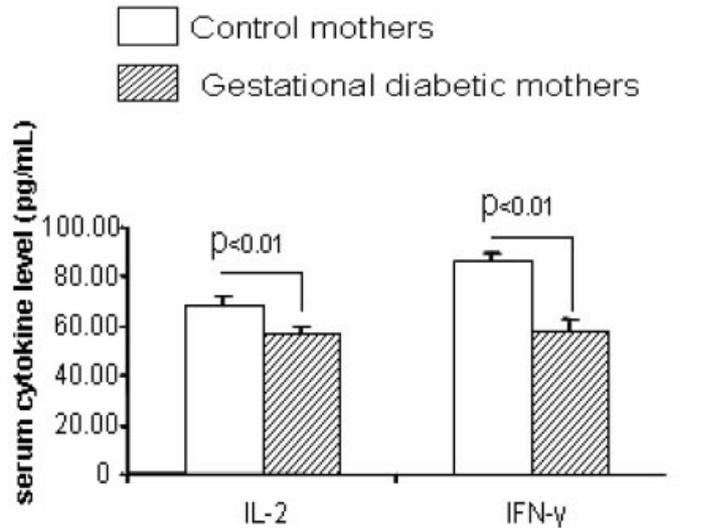


FIG. 1. Serum TNF- α and IL-6 concentrations in gestational diabetic and control women and their newborns. Serum TNF- α and IL-6 concentrations were determined as described in *Subjects and Methods*. Values are means \pm SD; n = 60 control mothers/babies; n = 59 gestational diabetic mothers/macrosomic babies.

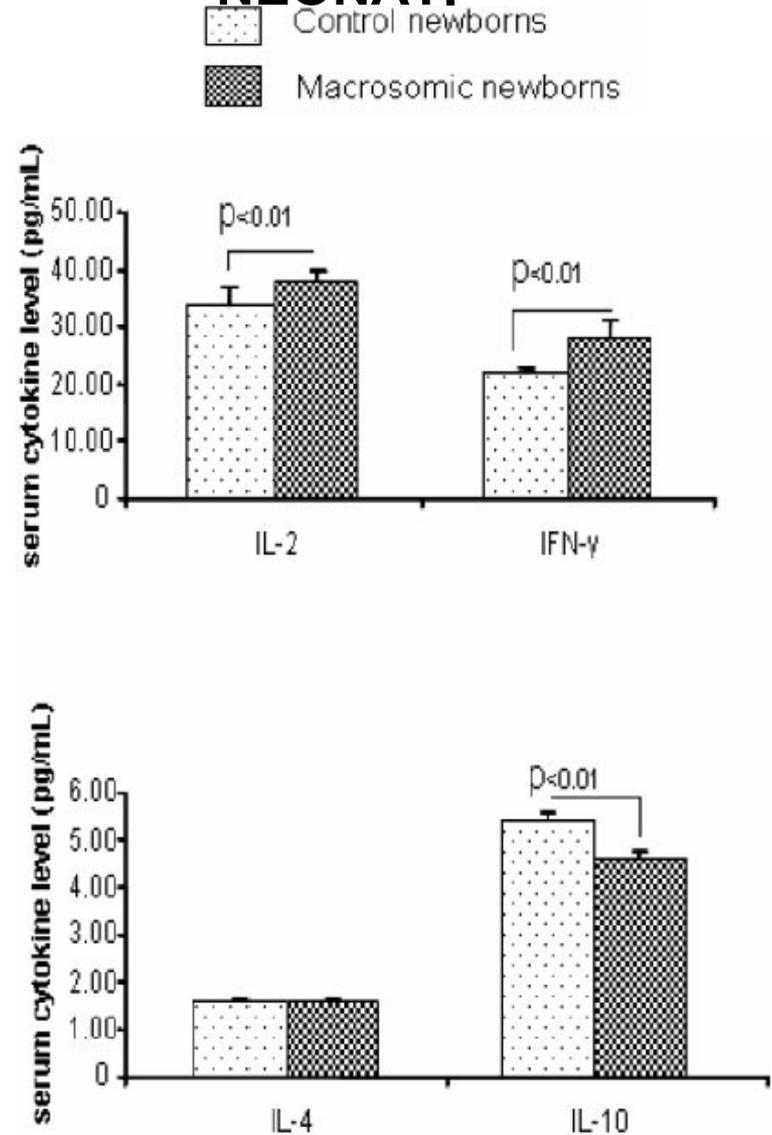
Citochine e GDM



MADRI



NEONATI





Rischi potenziali di complicanze del diabete gestazionale



Bari,
7-10 novembre 2013

FETALI

- Macrosomia
- Danno al plesso brachiale
- Fratture
- Ipoglicemia
- Iperbilirubinemia
- Ipocalcemia
- Obesità
- Sviluppo di diabete
- Morte perinatale

MATERNE

- Lacerazioni gravi
- Parto cesareo
- Preeclampsia
- Obesità
- Sviluppo di diabete
- Depressione post-partum



Bari,
7-10 novembre 2013

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*

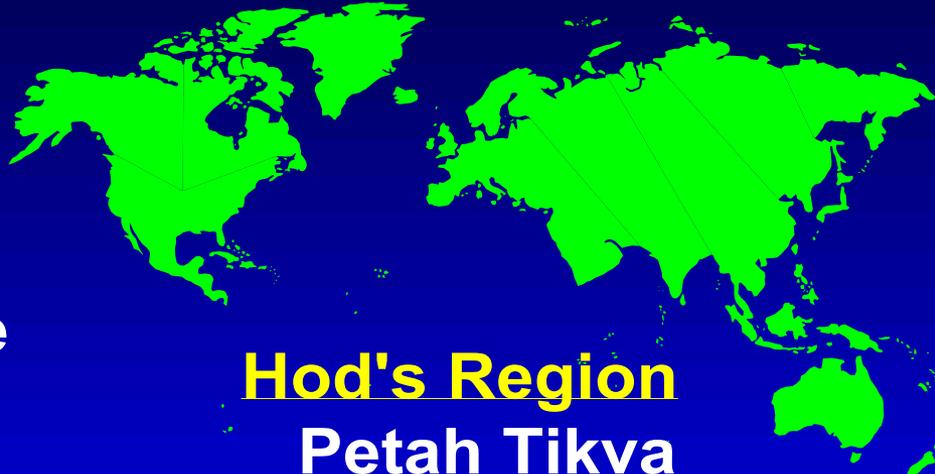


Bari,
7-10 novembre 2013

HAPO STUDY FIELD CENTERS

Coustan's Region

Bellflower
Chicago
Toronto
Cleveland
Providence



Hod's Region

Petah Tikva
Beer Sheva
Bangkok

Hadden's Region

Belfast
Manchester
Utrecht
Barbados

Oat's Region

Brisbane
Newcastle
Singapore
Hong Kong



HAPO: SCOPO DELLO STUDIO



Bari,
7-10 novembre 2013

Studio multicentrico osservazionale:

finalizzato a chiarire i rischi di esiti sfavorevoli materni, fetali e neonatali

associati a livelli diversi di intolleranza al glucosio nella madre, meno gravi di quella presente nel Diabete Mellito conclamato

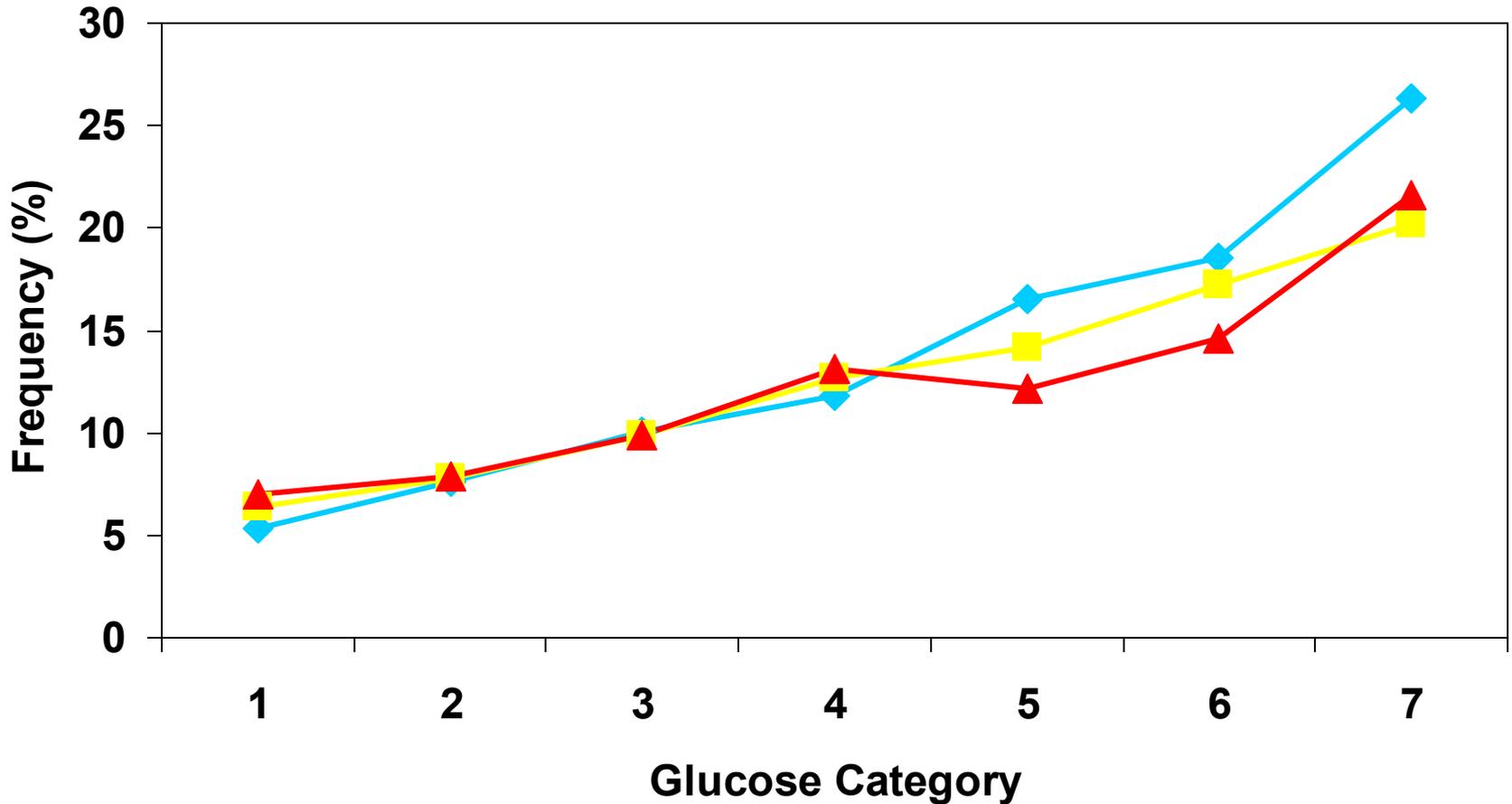
HAPO: METODI



Bari,
7-10 novembre 2013

- **PARTECIPANTI:**
 - tutte le gestanti dei singoli centri non diagnosticate come diabetiche prima o durante la gravidanza in corso(25.000 donne)
- **TEST DIAGNOSTICO:**
 - OGTT 75 gr effettuato fra la 24^a e la 32^a settimana di gestazione.
- **GLICEMIA RANDOM:**
 - Effettuata fra la 34^a e la 37^a settimana,

A Birth Weight >90th percentile



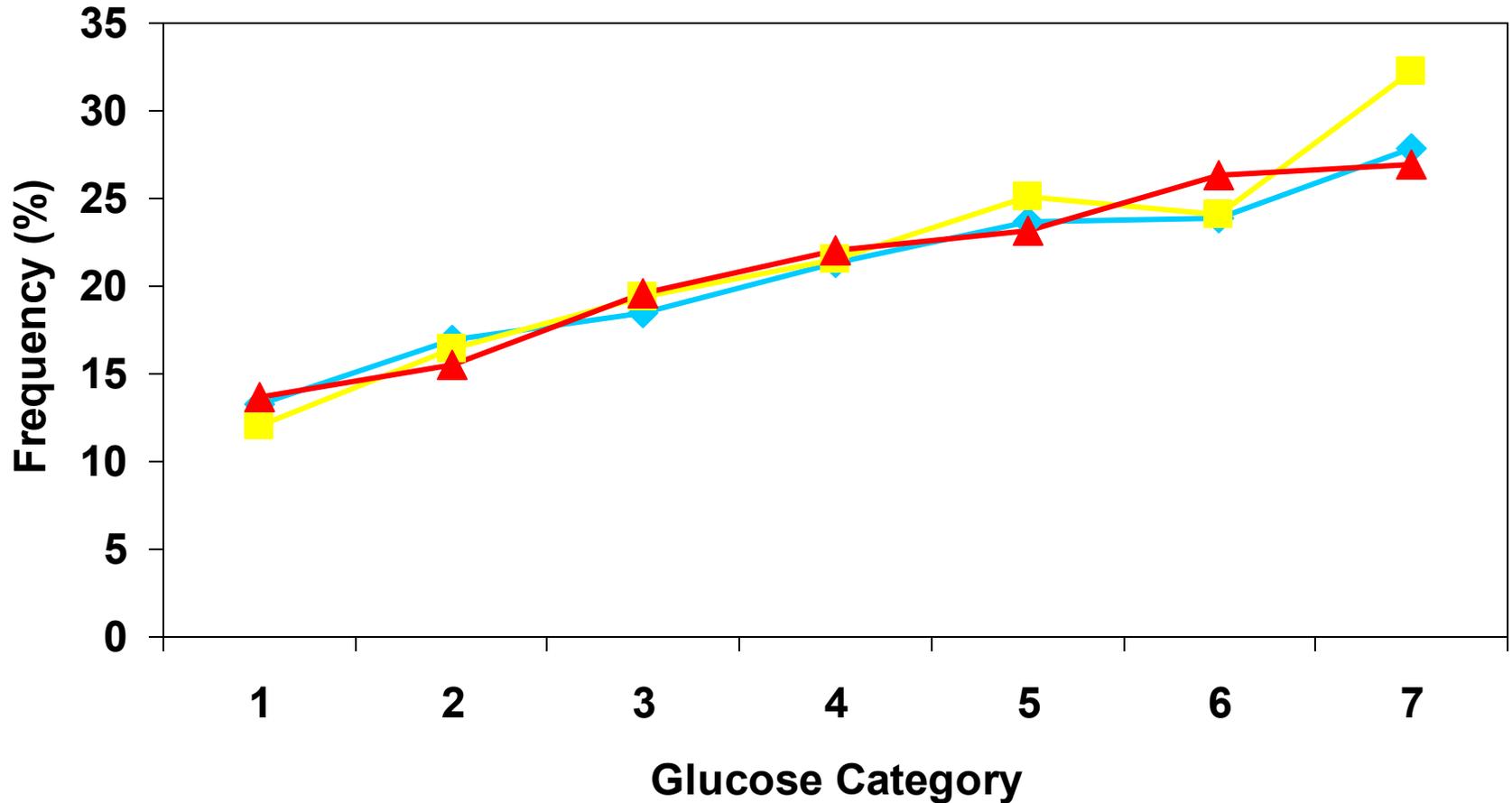
◆ Fasting glucose
 ■ 1-Hr glucose
 ▲ 2-Hr glucose

5.3 – 26.3%

6.4 – 20.2%

7.0 – 21.6%

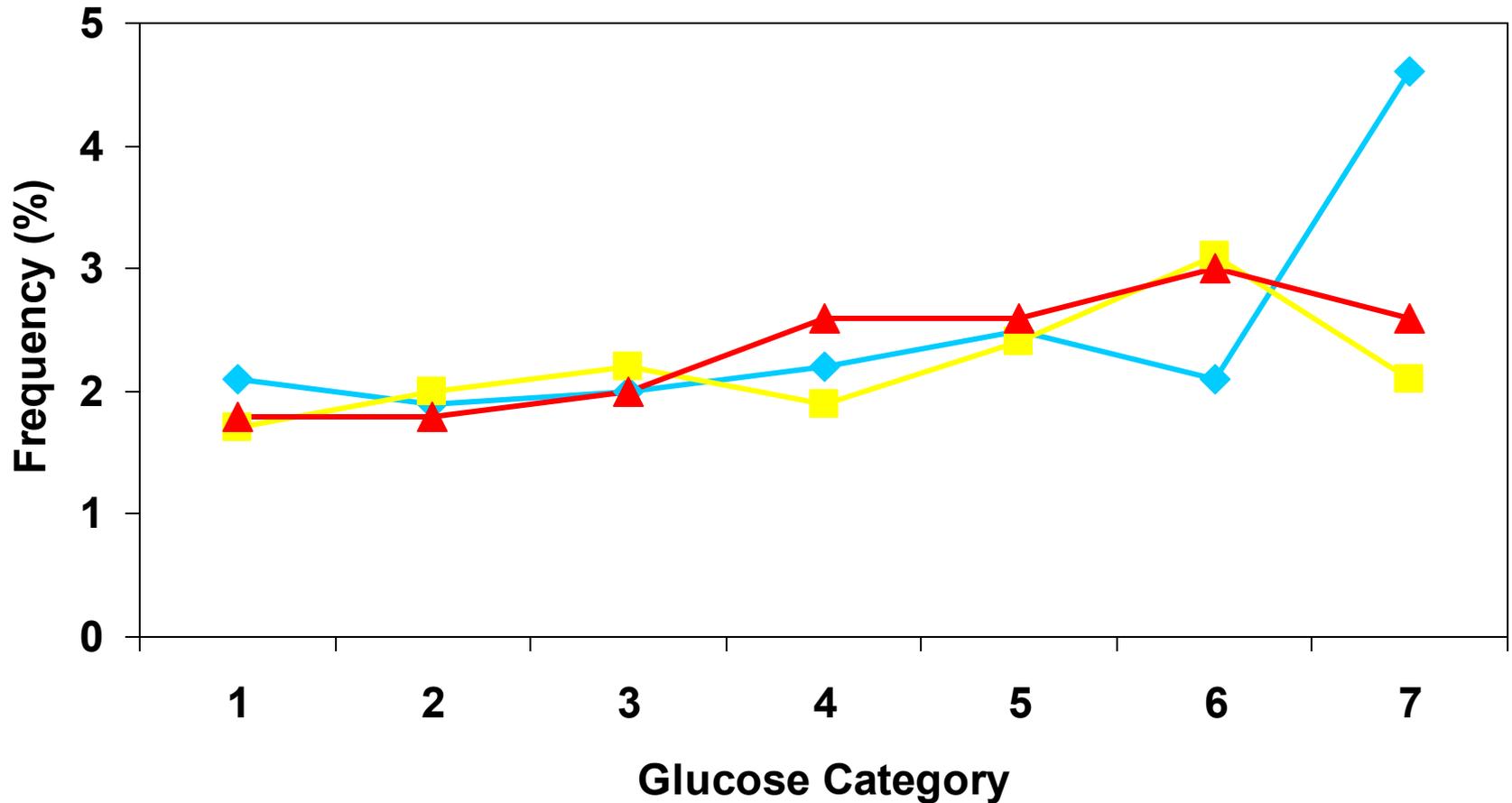
B Primary Cesarean Section



◆ Fasting glucose ■ 1-Hr glucose ▲ 2-Hr glucose

13.3 – 27.9% 12.0 – 32.2% 13.7 – 26.9%

C Clinical Neonatal Hypoglycemia



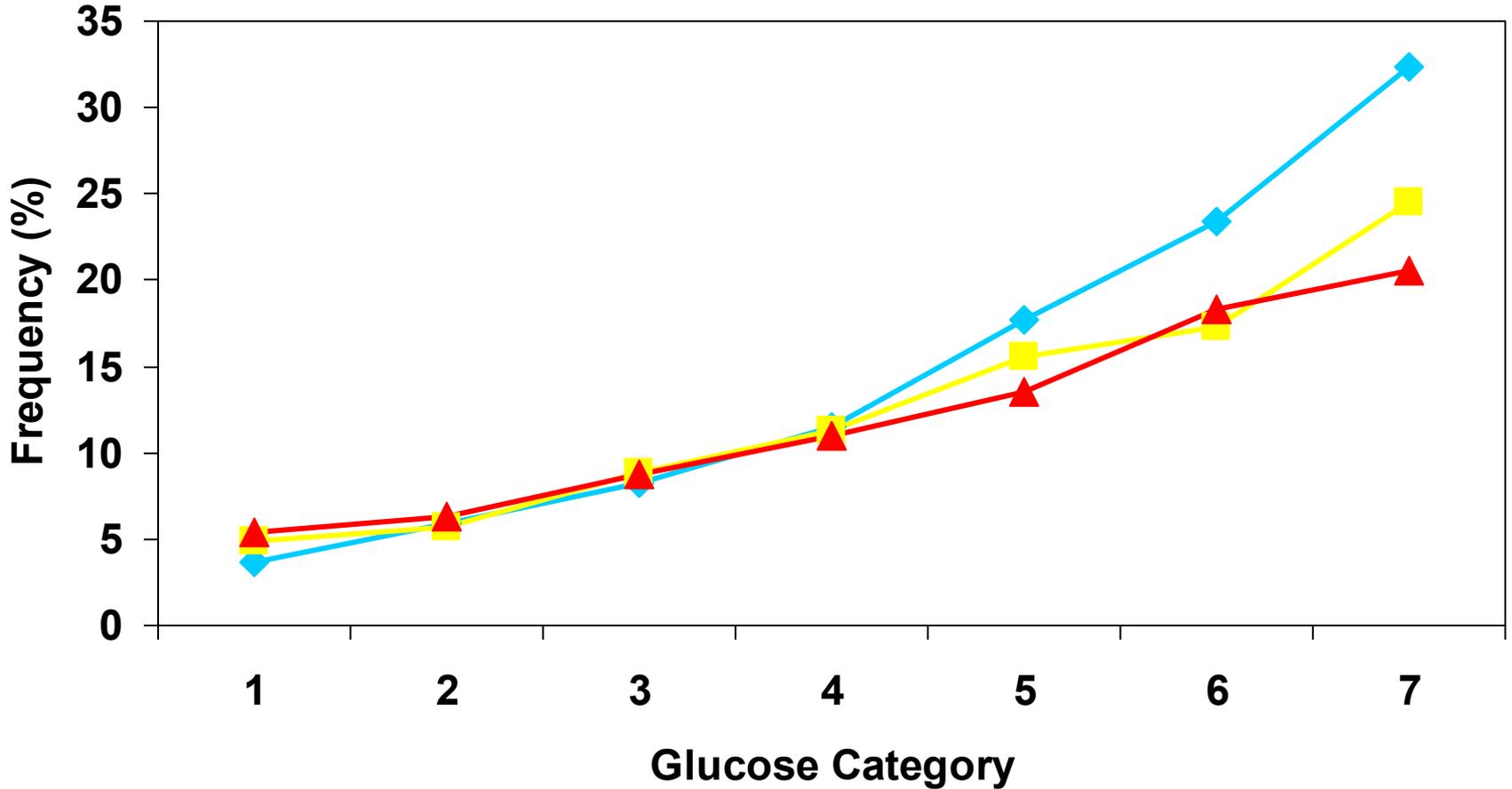
◆ Fasting glucose
 ■ 1-Hr glucose
 ▲ 2-Hr glucose

2.1 – 4.6%

1.7 – 2.1%

1.8 – 2.6%

D Cord-Blood Serum C Peptide >90th percentile



◆ Fasting glucose
 ■ 1-Hr glucose
 ▲ 2-Hr glucose

3.7 – 32.4%

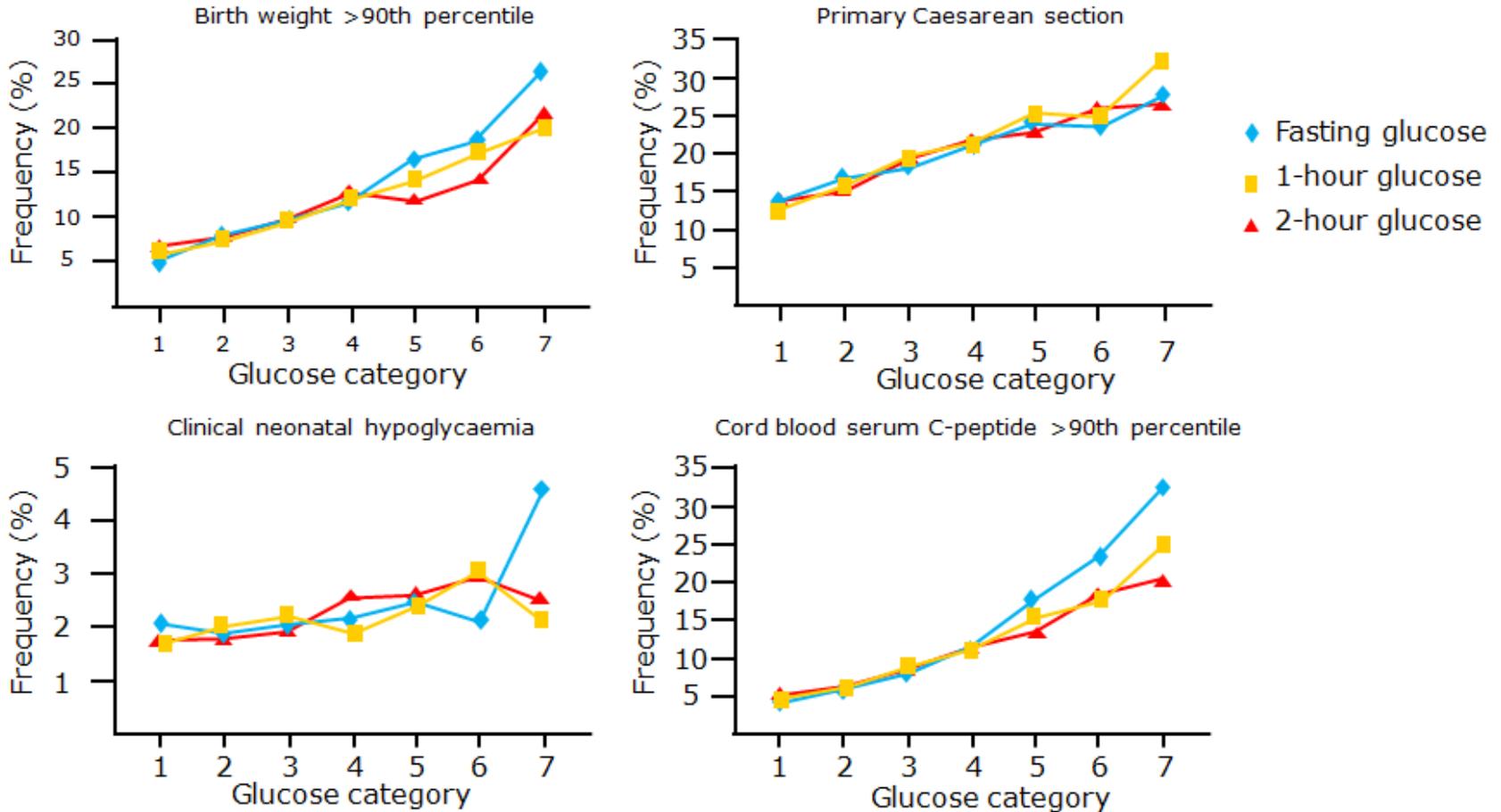
4.9 – 24.5%

5.4 – 20.6%

Forte associazione tra glicemia materna e complicanze perinatali



Association between glucose and complications even occurred at levels below that of gestational diabetes mellitus diagnostic criteria



Risultati HAPO Study



Risultati HAPO Study



Bari,
7-10 novembre 2013

- ***Relazione continua*** tra valori di alterata glicemia a digiuno, 1-hr e 2 hr dopo carico (OGTT 75 gr.) e:
 - Macrosomia
 - Parto cesareo
 - Ipoglicemia neonatale
 - Valori di C-peptide da sangue cordonale
- La relazione diminuisce al diminuire dei livelli di glicemia

NEJM 2008;358:1991-2002





ACHOIS



Bari,
7-10 novembre 2013

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 16, 2005

VOL. 352 NO. 24

Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes

Caroline A. Crowther, F.R.A.N.Z.C.O.G., Janet E. Hiller, Ph.D., John R. Moss, F.C.H.S.E.,
Andrew J. McPhee, F.R.A.C.P., William S. Jeffries, F.R.A.C.P., and Jeffrey S. Robinson, F.R.A.N.Z.C.O.G.,
for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group*



ACHOIS



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Studio multicentrico, su 1000 donne**
- **Obiettivi: a digiuno <99 e 2h dopo i pasti <126**
- **Gruppo intervento: monitoraggio glicemico, **trattamento dietetico ed insulinico** per mantenere euglicemia**
- **Gruppo di controllo: **cure di routine****



Il trattamento del GDM riduce la morbilità perinatale



Bari,
7-10 novembre 2013

Outcome	Intervention group	Routine care group	Adjusted RR (95% CI)	Adjusted p-value
No. of infants	506	524		
Any serious perinatal complication	7 (1)	23 (4)	0.33 (0.14–0.75)	0.001
Death	0	5 (1)		0.07
Stillbirth	0	3 (10)		0.26
Neonatal death	0	2 (<1)		0.50
Shoulder dystocia	7 (1)	16 (3)	0.46 (0.19–1.10)	0.08
No. of women	490	510		
Induction of labour	189 (39)	150 (29)	1.36 (1.15–1.62)	<0.001
Caesarean delivery	152 (31)	164 (32)	0.97 (0.81–1.16)	0.73
Elective	72 (15)	61 (12)	1.17 (0.85–1.60)	0.33
Emergency	80 (16)	103 (20)	0.87 (0.68–1.13)	0.31



Il trattamento di GDM moderato riduce gli eventi avversi materni e neonatali



Bari,
7-10 novembre 2013

Maternal outcomes	RR (97% CI)	p-value
Induction of labour, n (%)	1.02 (0.81–1.29)	0.86
Caesarean delivery, n (%)	0.79 (0.64–0.99)	0.02
Shoulder dystocia, n (%)	0.37 (0.14–0.97)	0.02
Pre-eclampsia, n (%)	0.46 (0.22–0.97)	0.02
Pre-eclampsia/gestational hypertension, n (%)	0.63 (0.42–0.96)	0.01
Secondary neonatal outcomes		
Birth weight >4000 g, no./total no. (%)	0.41 (0.26–0.6)	<0.001
Large for gestational age, no./total no. (%)	0.49 (0.32–0.76)	<0.001
Pre-term delivery, no./total no. (%)	0.81 (0.53–1.23)	0.27
Small for gestational age, no./total no. (%)	1.18 (0.70–1.99)	0.49

958 women; fasting plasma glucose <5.3 mmol/L (95.4 mg/dL)

Standard therapy (formal nutritional therapy plus insulin if needed) vs. no therapy for mild gestational diabetes mellitus (GDM); study conducted based on outcomes from HAPO (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome)

Landon *et al.* *N Engl J Med* 2009;361:1339–48



Bari,
7-10 novembre 2013

- **8 studi randomizzati (1418 donne)** sono stati inclusi
- L'obiettivo era comparare i diversi trattamenti del diabete gestazionale
- **Il trattamento intensivo (dieta+insulina) riduce le complicanze materne e le morbidità perinatali** (morte, parti distocici, fratture ossee, macrosomia) legate al diabete gestazionale, comparato al trattamento di routine
- Tuttavia è necessario ancora indagare l'effetto a breve e lungo termine sugli obiettivi neonatali



GESTATIONAL DIABETES: THE CONSEQUENCES OF NOT TREATING

(O.Langer, 2005)



Bari,
7-10 novembre 2013

- **555** diabetiche gestazionali diagnosticate dopo 37 settimane
- **1110** trattate per diabete mellito gestazionale prima della 37 settimana
- **1110** non diabetiche

- Incremento di **2/4 volte** di complicanze metaboliche e macrosomia nel gruppo non trattato e nessuna differenza tra non diabetiche e trattate

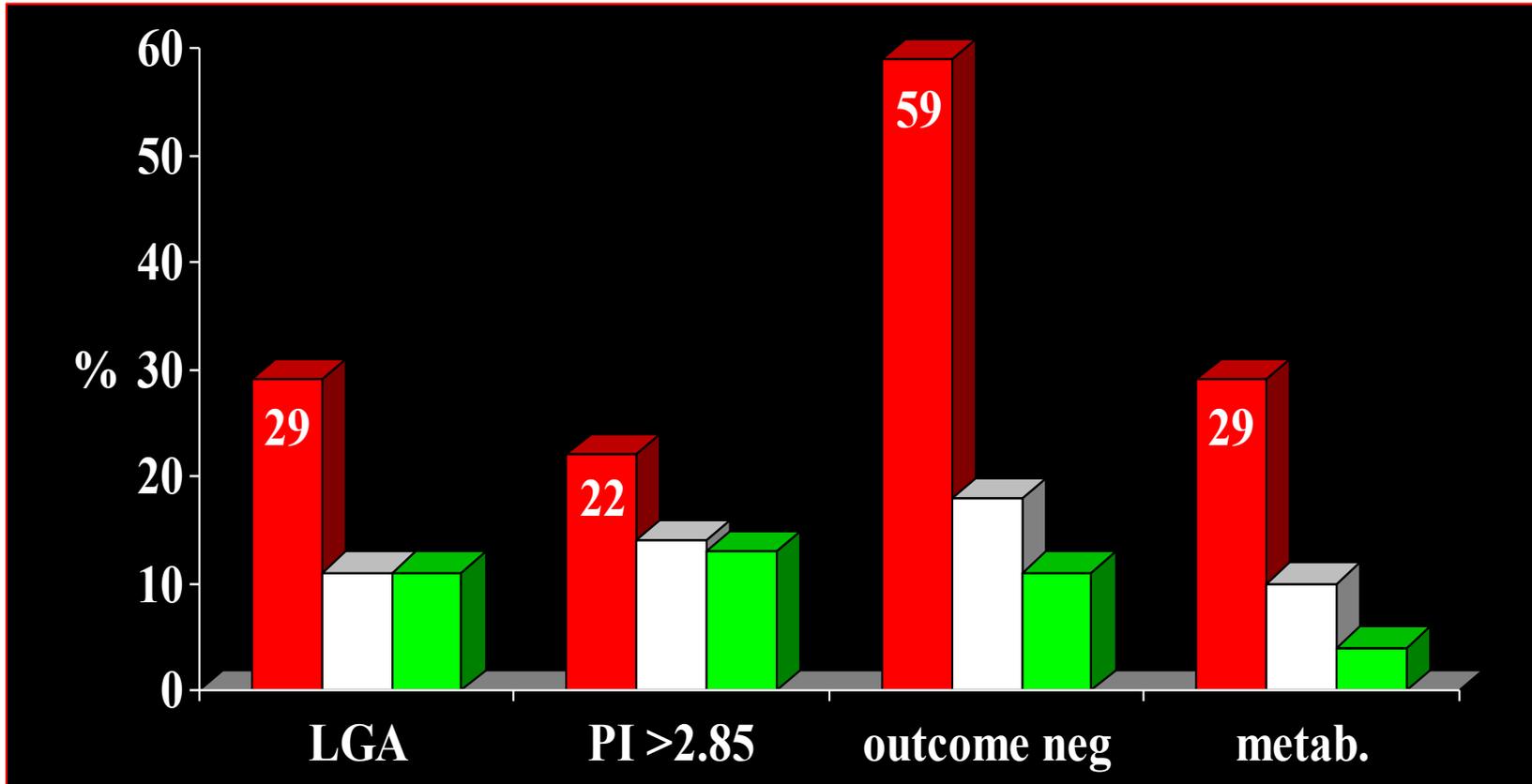


GESTATIONAL DIABETES: THE CONSEQUENCES OF NOT TREATING

(O.Langer, 2005)



Bari,
7-10 novembre 2013



■ GDM (n 555) □ GDM trattato (n 1110) ■ normali (n 1110)



Obiettivi della terapia durante la gravidanza: AAACE & ADA Guidelines^{1,2}



Bari,
7-10 novembre 2013



Glicemia	Pazienti con DMG	Pazienti con diabete pre-esistente DM 1o DM 2
Preprandiale, Prima dei pasti	≤ 95 mg/dL (5.3 mmol/L)	Prima dei pasti, bedtime, e notturna: 60-99 mg/dL (3.4-5.5 mmol/L)
Postprandiale, Dopo i pasti	1-ora dopo-pasti: ≤ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) or 2-ore dopo-pasti: ≤ 120 mg/dL (6.7 mmol/L)	Picco post-prandiale 100-129 mg/dL (5.5-7.1 mmol/L)
A1C	A1C $\leq 6.0\%$	



Obiettivi della terapia durante la gravidanza: Raccomandazioni degli esperti



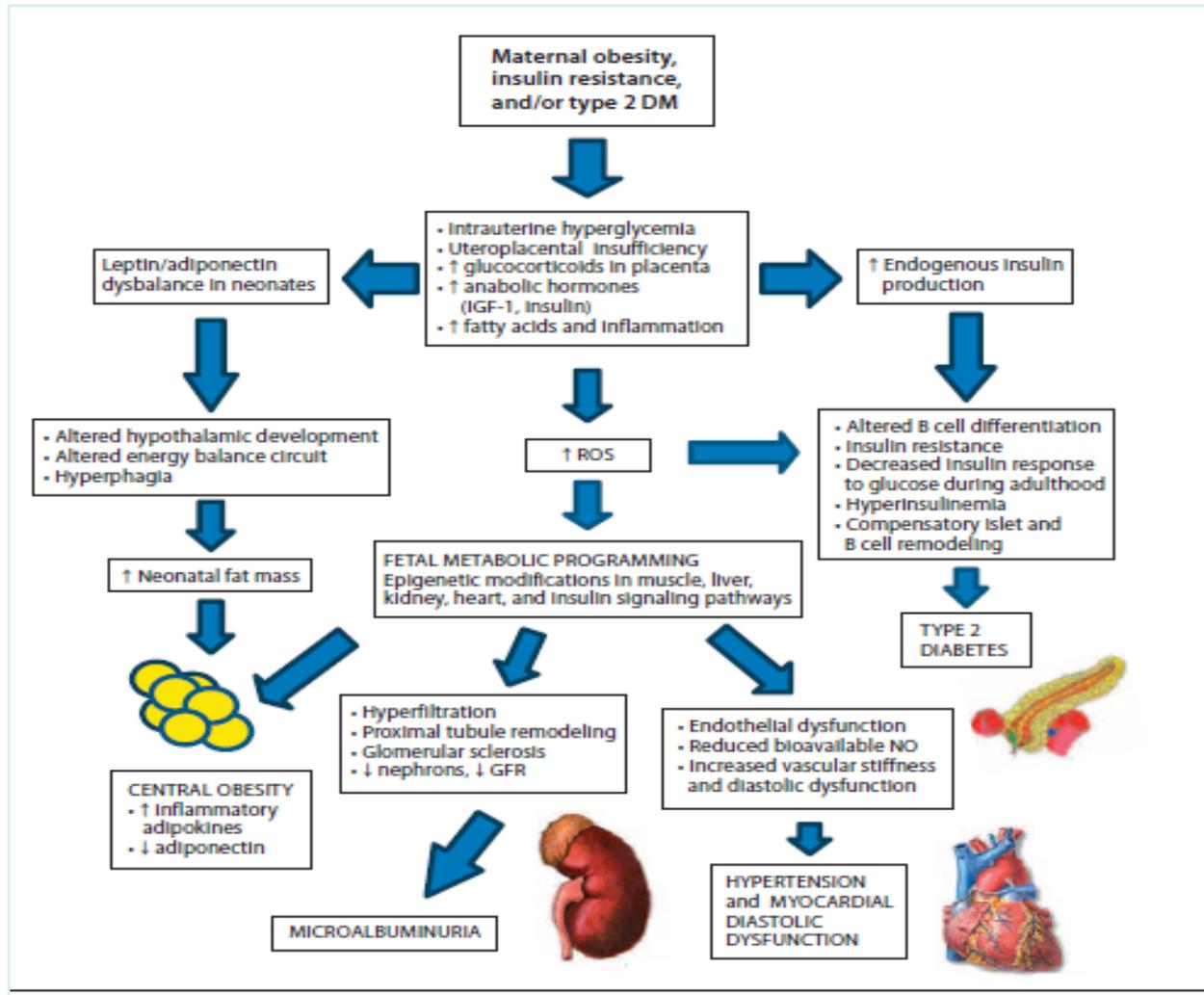
Bari,
7-10 novembre 2013

Alcuni esperti raccomandano target più rigidi
(in particolare, per pazienti in terapia insulinica)
per prevenire le complicanze materne e fetali ^{1,2}

Glicemia	Pazienti con diabete gestazionale (GDM) ¹	Pazienti con diabete preesistente T1DM or T2DM ^{1,2}
Pre-prandiale- Prima dei pasti	≤90 mg/dL (5.0 mmol/L) ^{1,2}	
Postprandiale	1-ora dopo i pasti: ≤120 mg/dL (6.7 mmol/L) ^{1,2}	
A1C	A1C <5.0% ³	A1C <6.0% ⁴

1. LeRoith D, et. al. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2011;40(1): xii-919.
2. Castorino K et al. *Curr Diab Rep*, 2012;12:53-59.
3. L. Jovanovic; personal communication.
4. AACE. *Endocr Pract.* 2011;17(2):1-53

Diabete gestazionale e rischio di sindrome metabolica





Conclusioni



Bari,
7-10 novembre 2013

Obiettivi terapeutici nel diabete gestazionale:

Prevenire le complicanze **materno-fetali e neonatali** anche per l' elevato rischio di sviluppare negli anni (nella madre e nel bambino) :

- **Diabete mellito tipo 2**
- **Ipertensione arteriosa**
- **Sindrome metabolica**
- **Altre complicanze cardio –nefro-vascolari**



GRAZIE