Nuovi approcci terapeutici per il controllo delle alterazioni del metabolismo glucidico

Dott. Demetrio Costantino
Dirigente Medico I livello
Azienda USL Ferrara
Centro Salute Donna

IL DIABETE: DALL'ADOLESCENZA ALLA MENOPAUSA
Ferrara 19.04.2013

LA RECENTE ESPLOSIONE EPIDEMIOLOGICA DEL DIABETE HA AMPLIFICATO LE PROBLEMATICHE RIGUARDANTI LE VARIE COMPLICANZE LEGATE ALLA MALATTIA ED ALLA SUA COMPLESSA GESTIONE SANITARIA. TRA QUESTI PROBLEMI, QUELLI RIGUARDANTI LA GRAVIDANZA DELLE DONNE DIABETICHE RIVESTONO UN'IMPORTANZA RILEVANTE TANTO DAL PUNTO DI VISTA SANITARIO QUANTO SOCIALE.

IL DIABETE PUÒ PREESISTERE ALLA GRAVIDANZA (DIABETE PREGESTAZIONALE), MA MOLTO PIÙ SPESSO PUÒ COMPARIRE NEL CORSO DELLA GRAVIDANZA IN DONNE INCONSAPEVOLI DELLA MALATTIA (DIABETE GESTAZIONALE).

DIABETE διαβαίνειν (passare attraverso)
MELLITO mel (miele, dolce)

- Nel 90% DM2 (biabete mellito non insulino-dipendente
- Nel 10% DM1
- In Italia la prevalenza del DM2 è maggiore nelle donne (5%) rispetto agli uomini (4,6%).
- In Italia il 4-7% delle donne gravide ha il diabete.
- Nel 90% dei casi il diabete insorge per la prima volta in gravidanza (diabete gestazionale).
- Nel restante 10% è pre-esistente alla gravidanza (diabete pre gravidico).
- Il 2-5% delle donne non diabetiche, sviluppa in gravidanza una forma temporanea di diabete, chiamata diabete gestazionale
- In Italia la prevalenza di DMG è circa 7,5%

- Il diabete gestazionale generalmente regredisce dopo la gravidanza, anche se il 30-40% di queste donne svilupperà un diabete di tipo 2 dopo 5-10 anni (specialmente in caso di obesità).
- Si stima che la prevalenza del DM2 nelle donne in età riproduttiva con PCOS sia del 10%, mentre quella della ridotta tolleranza glucidica arrivi sino al 30%.
- Una indagine su circa 675.000 donne ha evidenziato che le donne che hanno avuto una gravidanza complicata da diabete gestazionale hanno un rischio aumentato di 7.5 volte di sviluppare DM2 nel futuro rispetto alle donne che sono rimaste normoglicemiche nel corso della gravidanza

Il diabete gestazionale determina un aumentato rischio ostetrico

- Ipertensione
- Parto pretermine
- Preeclampsia
- Infezioni genito-urinarie
- Lacerazioni vulvovaginali materne
- Emorragia postpartum
- Macrosomia fetale
- Polidramnios
- Aumentata incidenza di Tagli Cesarei
- Distocia di spalla

- Morte intrauterina
- Sindrome da distress respiratorio
- Ipoglicemia neonatale
- Iperbilirubinemia
- Ipocalciemia
- Ipomagnesemia
- Ipertensione, diabete e patologie cardiovascolari nell’età adulta.
- Malformazioni congenite

MALFORMAZIONI CONGENITE

Nella popolazione generale, la frequenza di anomalie congenite maggiori è dell'1-3% dei nati vivi.
Nelle donne con diabete conclamato e controllo glicemico subottimale prima della gravidanza, la probabilità di anomalie strutturali è aumentata di 4-8 volte.
La presenza di malformazioni congenite è la causa principale di mortalità e morbilità perinatale delle gravidanze diabetiche. È stato ipotizzato che il controllo del diabete nelle prime 7 settimane di vita intrauterina sia cruciale per la prevenzione di queste anomalie strutturali, poiché questo è il periodo dell'organogenesi.
È importante pertanto stabilire un controllo alimentare e metabolico in fase preconcezionale,poiché i difetti congeniti vengono determinati nelle prime 3-6 settimane dopo il concepimento.
Numerosi studi clinici hanno dimostrato che un normale tasso di malformazioni può essere ottenuto, con un attento controllo glicemico periconcezionale.

La maggior parte delle lesioni riguarda il sistema nervoso centrale e l'apparato cardiovascolare. Il fatto che non vi sia un aumento di difetti congeniti in figli di padri diabetici, donne prediabetiche, e donne che svilupperanno diabete gestazionale dopo il primo trimestre è importante per poter affermare che il controllo glicemico periconcezionale sia il fattore principale nella genesi dei difetti congeniti correlati al diabete

Quando la frequenza delle anomalie congenite viene correlata al tasso dell'emoglobinaglicosilata, nei casi in cui è normale o non superiore all'8.5% il tasso di malformazioni non eccede il 3.4%, mentre nelle pazienti con cattivo controllo glicemico nel periodo periconcezionale (HbA1C >8.5%) il tasso sale fino a 22.4%.

La percentuale di malformazioni congenite è comparabile a quello delle gravidanze normali, quando la concentrazione di HbA1C rimane inferiore al 7%.

Malformazioni	HbA1c %
Trasposizione vasi	9,8
Gastroschisi	11,2
Ipoplasia cardiaca	13,4
Atresia esofago	14,0
Meningomielocele	14,6
Anancefalia	15,2
Encefalocele	15,8
Agenesia sacro	15,9
Displasia renale	17,2

TC Key: Am J Obtest Gynecol, 1987

Tabella 1. Malformazioni ed HbA1c al concepimento.

Malformazioni congenite nello studio DCCT

	Terapia intensiva	Terapia convenzionale
HbA1c (%)	7,4±1,3*	8,1±1,7
Malformazioni	1	8

*p < 0,001

HbA1c normale 5±0,5%

DCCT, Am J Obtest Gynecol, 1996

Tabella 2.

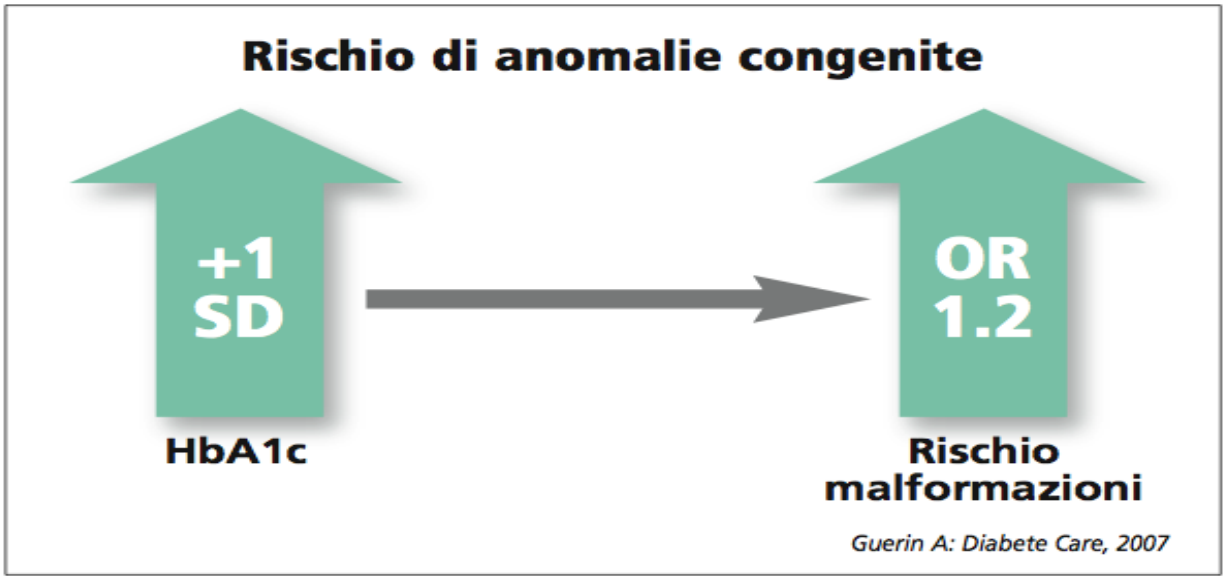


Figura 1.

Una recente meta-analisi di Guerin e coll. che ha preso in considerazione gli studi più indicativi pubblicati sull'argomento, ha evidenziato che il rischio di malformazioni congenite aumenta progressivamente con l'aumentare della deviazione standard del valore dell'HbA1c ed ha permesso di calcolare che, per ogni unità di incremento della deviazione standard dell'HbA1c, il rischio di malformazioni congenite aumenta di un OR di 1.2 (95% CI 1.1-1.49)

Livelli di riferimento per HbA1c in gravidanza

Gruppo	n.	HbA1c% Mediana	HbA1c% Range Min-max
Donne gravide* normali	445	4,8	3,3-5,7
Donne non gravide* normali	384	5,6	4,2-6,2

*p < 0,001

Mosca A, Lapolla A: Clinical Chemistry, 2000

Tabella 3.

Charles Best (a sinistra) e Sir Frederick Banting (a destra) insieme a uno dei loro celebri cani

L'insulina, grazie al lavoro dei ricercatori canadesi Frederick Grant Banting (1891-1941) e Charles Herbert Best (1899-1978), venne isolata nel 1921, portando alla deduzione che il diabete era una malattia endocrinologica dovuta alla deficienza di insulina.
Banting e Best cambiarono la storia della medicina e salvarono la vita a milioni di persone scoprendo che la condizione di DM nel cane pancreatectomizzato poteva essere risolta somministrando insulina estratta dalle isole di Langerhans di un cane sano. Il primo paziente fu trattato, da loro e dal loro staff, nel 1921 e nel 1923, Frederick Banting e John Macleod ricevettero il Premio Nobel per la Medicina.

L’INSULINO TERAPIA COMPORTA COMUNQUE UNA SERIE DI ASPETTI NEGATIVI: SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA RIPETUTA , SPESSO POCO ACCETTATA DALLA PAZIENTE ANCHE A CAUSA DEI RIPETUTI CONTROLLI GLICEMICI NECESSARI PER NON INCORRERE A SITUAZIONI IPOGLICEMICHE ALTRETTANTO PERICOLOSE PER LA GESTANTE E PER IL FETO.

PER TALE MOTIVO SEMPRE PIU’ INTERESSE DESTA L’UTILIZZO IN GRAVIDANZA DI IPOGLICEMIZZANTI ORALI QUALI METFORMINA E GLIBURIDE.

Am J Obstet Gynecol. 2010 Nov;203(5):457.e1-9. Epub 2010 Aug 24

Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis.

Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T

Source

Department of Obstetrics and Gynecology, Jessop Wing, Sheffield Teaching Hospital National Health Service Trust, Sheffield, England, United Kingdom. doc15jaya@yahoo.co.uk

Abstract

OBJECTIVE:

The objective of this review was to provide pooled estimates of randomized controlled trials comparing the effects of oral hypoglycemic agents with insulin in achieving glycemic control and to study the maternal and perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus.

STUDY DESIGN:

A protocol for the study was developed. All metaanalyses were performed using Stats Direct statistical software (Stats Direct Ltd, Cheshire, UK).

RESULTS:

Six studies comprising 1388 subjects were analyzed. No significant differences were found in maternal fasting (weighted mean difference [WMD], 1.31; 95% confidence interval [CI], 0.81-3.43) or postprandial (WMD, 0.80; 95% CI, -3.26 to 4.87) glycemic control. Use of oral hypoglycemic agents (OHAs) was not associated with risk of neonatal hypoglycemia (odds ratio [OR], 1.59; 95% CI, 0.70-3.62), increased birthweight (WMD, 56.11; 95% CI, -42.62 to 154.84), incidence of caesarean section (OR, 0.91; 95% CI, -0.68 to 1.22), or incidence of large-for-gestational-age babies (OR, 1.01; 95% CI, 0.61-1.68).

CONCLUSION:

Our study demonstrates that there are no differences in glycemic control or pregnancy outcomes when OHAs were compared with insulin.

Original Article

A Comparison of Glyburide and Insulin in Women with Gestational Diabetes Mellitus

Oded Langer, M.D., Deborah L. Conway, M.D., Michael D. Berkus, M.D., Elly M.-J. Xenakis, M.D., and Olga Gonzales, R.N.

N Engl J Med 2000; 343:1134-1138October 19, 2000DOI:10.1056/NEJM200010193431601

Background

Women with gestational diabetes mellitus are rarely treated with a sulfonylurea drug, because of concern about teratogenicity and neonatal hypoglycemia. There is little information about the efficacy of these drugs in this group of women

Results

The mean (±SD) pretreatment blood glucose concentration as measured at home for one week was 114±19 mg per deciliter (6.4±1.1 mmol per liter) in the glyburide group and 116±22 mg per deciliter (6.5±1.2 mmol per liter) in the insulin group (P=0.33). The mean concentrations during treatment were 105± 16 mg per deciliter (5.9±0.9 mmol per liter) in the glyburide group and 105±18 mg per deciliter (5.9±1.0 mmol per liter) in the insulin group (P=0.99). Eight women in the glyburide group (4 percent) required insulin therapy. There were **no** significant **differences** between the glyburide and insulin groups in the percentage of infants who were large for gestational age (12 percent and 13 percent, respectively); who had macrosomia, defined as a birth weight of 4000 g or more (7 percent and 4 percent); who had lung complications (8 percent and 6 percent); who had hypoglycemia (9 percent and 6 percent); who were admitted to a neonatal intensive care unit (6 percent and 7 percent); or who had fetal anomalies (2 percent and 2 percent). The cord-serum insulin concentrations were similar in the two groups, and glyburide was not detected in the cord serum of any infant in the glyburide group.

Conclusions

In women with gestational diabetes, glyburide is a clinically effective alternative to insulin therapy.

The new england journal of medicine
original article

Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes

Janet A. Rowan, M.B., Ch.B., William M. Hague, M.D., Wanzhen Gao, Ph.D., Malcolm R. Battin, M.B., Ch.B., and M. Peter Moore, M.B., Ch.B.,
for the MiG Trial Investigators*

Background
Metformin is a logical treatment for women with gestational diabetes mellitus, but randomized trials to assess the efficacy and safety of its use for this condition are lacking.
Conclusions
In women with gestational diabetes mellitus, metformin (alone or with supplemental insulin) is not associated with increased perinatal complications as compared with insulin. The women preferred metformin to insulin treatment.
(Australian New Zealand Clinical Trials Registry number, 12605000311651.)

Are oral hypoglycemic agents equivalent to insulin in treating gestational diabetes?

No, although the authors of a systematic review and metaanalysis conclude that they are. In fact, the preponderance of the evidence is that insulin remains the *only first-line therapy* for gestational diabetes mellitus (GDM).

EXPERT COMMENTARY
Aaron B. Caughey, MD, PhD, Professor and Chair,
Department of Obstetrics and Gynecology, and Julie Neupert Stott Director, Center for Women's Health,
Oregon Health & Science University, Portland, Oreg. OBG Management | March 2011 14 | Vol. 23 No. 3

SE DA UN LATO RISULTA EVIDENTE FARE CHIAREZZA SULLA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO GESTAZIONALE, INTENSIFICANDO LA RICERCA AL FINE DI IDENTIFICARE FARMACI ALTERNATIVI ALL' INSULINA, DALL'ALTRO SE ESISTONO DEGLI INTEGRATOIRI PRIVI DI EFFETTI COLLATERALI, CHE HANNO DIMOSTRATO DI AVERE, DA SOLI O IN ASSOCIAZIONE AI FARMACI TRADIZIONALI, EFFETTI POSITIVI SUL CONTROLLO DELLA EVOLUZIONE DI QUESTA PATOLOGIA BISOGNA ASSOLUTAMENTE COMPROVARNE LA REALE EFFICACIA E SICUREZZA.

INOSITOLO “VITAMINA B7”

- E’ un poliolo carbociclico la cui forma più importante in natura è il mioinositolo (cis-1,2,3,5-trans-4,6 cicloesanesolo).
- Altri isomeri presenti in natura sono il scyllo-, L-chiro, D-chiro, muco-, neo-, allo-, epi-, cis-inositolo.
- Non è uno zucchero, essendo i monosaccaridi, nella loro forma ciclica, emiacetali o emichetali, ma e’ un alcol ciclico.
- Il più funzionale è il D- chiro-inositolo.
- Studi biochimici hanno dimostrato che questo stereoisomero è specificatamente coinvolto nella corretta attivazione del recettore per l’insulina nonché nella trasduzione del messaggio (secondo messaggero) in grado di attivare i processi metabolici endocellulari della glicolisi (insulinosensibilizzante).

Fonti naturali

Agrumi (tranne limoni)	Germe di cereali integrali
Avena	Granuli di lecitina
Cantaloupe (melone)	Lenticchie
Fagioli	Maiale
Fagioli essicati	Noci
Fegato di vitello	Riso
Garbanzo	Vitello

D-Chiro-inositolo

Il **D-chiro inositolo** (**DCI**) è un carboidrato appartenente alla famiglia degli inositoli presente in discreta quantità nei semi di carruba, ma che viene anche sintetizzata nell'organismo a partire dal **glucosio** attraverso una quadruplice reazione enzimatica:

- *fosforilazione*a D-glucosio-6-fosfato,
- *ciclizzazione* a L-mioinositolo-1-fosfato,
- *defosforilazione* a mioinositolo,
- ***epimerizzazione*** a D-Chiro Inositolo.

Quest'ultimo costituisce un inositol-fosfoglicano a basso peso molecolare, un vero e proprio **secondo messaggero del segnale insulinico** a livello intracellulare.

Diversi studi hanno dimostrato come un **deficit di secrezione del DCI** possa svolgere un ruolo importante nella **patogenesi dell'insulinoresistenza** nel diabete mellito tipo 2 e soprattutto nella **PCOS**. Infatti, in questi pazienti si rinvengono ridotti livelli plasmatici di DCI durante un test da carico con glucosio e dopo iniezione di insulina, così come è ridotto il suo contenuto nelle cellule muscolari. A fronte di una riduzione significativa dei livelli di DCI, **il mioinositolo non è invece diminuito** andando a configurare un'alterazione del metabolismo degli inositoli denominata dagli autori anglosassoni "**inositol imbalance**".

Queste alterazioni sono state dimostrate per la prima volta nel 1999 da Nestler con un lavoro pionieristico pubblicato sulla più autorevole rivista medico-scientifica, il New England Journal of Medicine. In questo studio durato 6-8 settimane, la somministrazione di **1200 mg di DCI** in 22 **donne obese** con PCOS, ha **ridotto** significativamente i livelli di **pressione arteriosa**, **trigliceridi**, **insulina** e **testosterone libero** (quest'ultimo **-50%**). Ma il dato più sorprendente è stato che nel periodo di osservazione **l'ovulazione si è verificata in 19 donne su 22** in confronto alle 6 su 22 che avevano assunto il placebo.

Questi risultati sono stati confermati anche nelle **donne magre** con PCOS ad un **dosaggio di DCI di 600 mg/die**.

Un deficit di chiroinositolo è stato associato alla ridotta tolleranza glucidica, all'insulino-resistenza, alla iperinsulinemia compensatoria, alla sindrome metabolica e al diabete di tipo 2.

- **EFFETTI DELL'INOSITOLO DIETETICO: diete prive di inositolo determinano innalzamento del colesterolo, dei trigliceridi, un accumulo epatico di lipidi (steatosi epatica) ed una diminuzione dei livelli di inositolo in tutti i tessuti.**
  Una dieta carente di inositolo in gravidanza ed allattamento produce scarsi livelli di inositolo nei tessuti del neonato e nel latte materno, ed accumulo di elevati livelli di lipidi nel distretto epatico materno.

- **L'INOSITOLO E IL METABOLISMO LIPIDICO: L'inositolo stimola la produzione di lecitina (fosfatidilcolina) nell'organismo, e gli viene accreditata la capacità di ridurre il tasso di colesterolo nel sangue. La lecitina ripulisce le pareti delle arterie dai depositi lipidici e li veicola al fegato (dove vengono in parte eliminati attraverso la bile). Allo stesso modo, l'inositolo impedisce che questo organo accumuli troppi lipidi ed "ingrassi" (azione epatopotrettiva nei confronti della steatosi).**

- **INOSITOLO E NEUROPATIA DIABETICA: i diabetici soffrono spesso di una ridotta velocità di conduzione nervosa periferica, sensoriale e motoria non sempre associata ad una evidente neuropatia. Un’integrazione alimentare con inositolo migliora la conduzione nervosa riducendone significativamente i sintomi.**

Il mio-inositolo può prevenire il diabete gestazionale nelle donne affette da PCOS

Gynecologicla Endocrinology - Novembre 2011

D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P, Raffone E, Interdonato ML, Corrado F, Di Benedetto A.
Department of Obstetrics and Gynecology, University of Messina , Italy.

Lo studio è una valutazione retrospettiva sulla prevalenza di diabete gestazionale (GD) nelle gravidanze di donne con la sindrome dell'ovaio policistico a cui è stato somministrato il mio-inositolo.

Sono state prese in esame 98 donne per un periodo di tre anni, divise in due gruppi: sperimentale e di controllo. Il gruppo sperimentale ha assunto il mio-inositolo durante tutta la gravidanza, mentre il gruppo di controllo è stato trattato con metformina ma ha smesso l'assunzione dopo la diagnosi di maternità.

Dopo aver eliminato i casi di aborti spontanei e di gravidanze gemellari, è stato preso in considerazione per la valutazione un numero definitivo di 46 donne nel gruppo del mio-inositolo e 37 nel gruppo di controllo.

Il risultato primario è stato la comparsa del diabete gestazionale in entrambi i gruppi, mentre gli esiti secondari sono da considerarsi frutto della stessa gravidanza: disordini ipertensivi, nascita prematura, macrosomia e la presenza di taglio cesareo. La prevalenza del diabete gestazionale nel gruppo trattato con il mio-inositolo è stata del 17,4%, rispetto al 54% del gruppo di controllo.

Di conseguenza, nel gruppo di controllo, il rischio di insorgenza di diabete gestazionale è risultato essere doppio rispetto al gruppo a cui è stato somministrato il mio-inositolo. Non si sono trovate differenze significative per quanto riguarda gli esiti secondari.

Questo studio suggerisce un possibile effetto positivo del mio-inositolo nella prevenzione primaria del diabete gestazionale nelle donne affette da PCOS.

DIABETICMedicine

DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03284.x

Short Report: Treatment

The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes

F. Corrado, R. D'Anna, G. Di Vieste*, D. Giordano, B. Pintaudi*, A. Santamaria and A. Di Benedetto*

Department of Obstetrics and Gynecology and *Department of Internal Medicine, University of Messina, Messina, Italy

Accepted 7 March 2011

Abstract

Aim To test the hypothesis that myoinositol supplementation will improve insulin sensitivity as measured by markers of insulin resistance such as homeostasis model assessment of insulin resistance and adiponectin in women with gestational diabetes.

Methods The trial was carried out in diet-treated patients with gestational diabetes diagnosed in our department between April 2008 and September 2009. Subjects were randomly assigned to receive either myoinositol supplementation (4 g daily) plus folic acid (400 μg daily)—the study group—or folic acid only (400 μg daily)—the control group. Both groups received the same diet prescription. Homeostasis model assessment of insulin resistance and adiponectin were assayed while fasting at the time of the diagnostic oral glucose tolerance test and after 8 weeks of treatment.

Results There were 69 evaluable patients, 24 in the study group and 45 in the control group. Fasting glucose and insulin, and consequently homeostasis model assessment of insulin resistance, decreased in both groups (50% in the study group vs. 29% in the control group), but the decline in the study group was significantly greater than that in the control group ($P = 0.0001$). Adiponectin increased in the myoinositol group while it decreased in the control group ($P = 0.009$).

Conclusion Myoinositol improves insulin resistance in patients with gestational diabetes.

Diabet. Med. 28, 972–975 (2011)

Keywords adiponectin, gestational diabetes, homeostasis model assessment of insulin resistance, insulin resistance, myoinositol

GRAVIDA	GLICEMIA A DIGIUNO	HbA1c I - II trim. (lim. sup.) 36 mmol/mol 5,4 %.	OGTT	
DIABETE GESTAZIONALE PREGRESSO	< 92	SI	16/18 SETT.	
DIABETE GESTAZIONALE PREGRESSO	≥ 92	SI	16/18 SETT.	
BMI ≥ 30	< 92	SI	16/18 SETT.	
BMI ≥ 30	≥ 92	SI	16/18 SETT.	
BMI 18,5 - 25	< 92	SI	24/28 SETT.	
BMI 18,5 - 25	≥ 92	SI	16/18 SETT.	←
BMI 18,5 – 25	< 92	SI	24/28 SETT.	FATTORI DI RISCHIO *
DIABETE PREGESTAZIONALE	DIABETOLOGIA			
DIABETICHE PREGESTAZIONALE	DIABETOLOGIA			

Età ≥ 35 aa
BMI ≥ 25
DMG anche con OGTT normale a 16/18 sett.
Macrosomia fetale pregressa ≥ gr 4.500
Anamnesi familiare di diabete (parente di I°grado con diabete mellito tipo 2
Proveniente da aree ad alta prevalenza di diabete

Millimoli di HbA1c per mole di Emoglobina

IL NOSTRO STUDIO

- **Obiettivo:** valutare, nelle gravide con pregresso diabete gestazionale, **l'utilità del d-chiroinositolo nel ridurre la ricomparsa di diabete gestazionale** controllare l'aumento di peso, la glicemia a digiuno, i valori di emoglobina glicata, la frequenza di attacchi di fame notturna.
- **Materiali e metodi**: n°40 donne afferenti all'ambulatorio gravidanza che all'anamnesi presentavano diabete gestazionale nella precedente gravidanza, sono state suddivise in 2 gruppi: in entrambi i gruppi sono state divise le gravide con glicemia a digiuno < 92 dalle gravide con glicemia a digiuno ≥ 92, a tutte le gravide e' stata consigliata una dieta ed attività fisica. Uno dei due gruppi è stato trattato con d-chiroinositolo 500 mg 1 cpr die. Si sono valutate le differenze fra i gruppi trattati e non trattati.
- Criteri di inclusione
  - Pregresso DGM
  - Eta' 25-35
  - BMI 18,5 -25
  - Non abbiamo considerato di proposito l'etnia e le condizioni socio-culturali

PARAMETRI VALUTATI

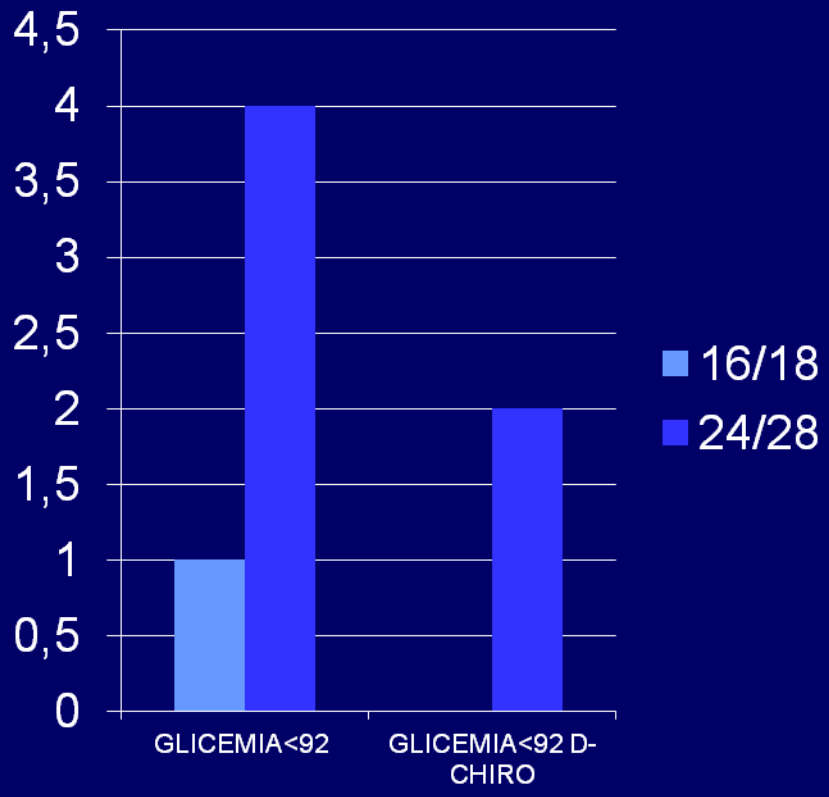
1. COMPARSA DI DIABETE GESTAZIONALE (8,4%)
2. RICOMPARSA DI DIABETE GESTAZIONALE
3. GLICEMIA A DIGIUNO
4. INCREMENTO PONDERALE
5. CRISI DI FAME NOTTURNA
6. PESO FETALE ALLA NASCITA
7. OUTCOME NEONATALE

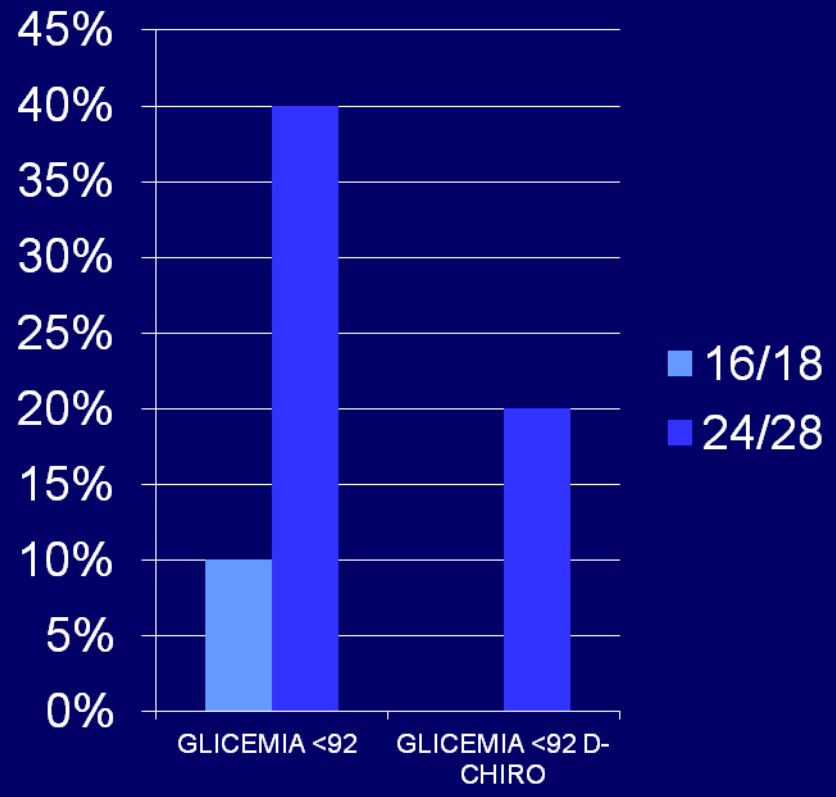
CORRELAZIONE TRA COMPARSA DI DMG ED IPOTIROIDISMO SUB-CLINICO 43,5%

RISULTATI

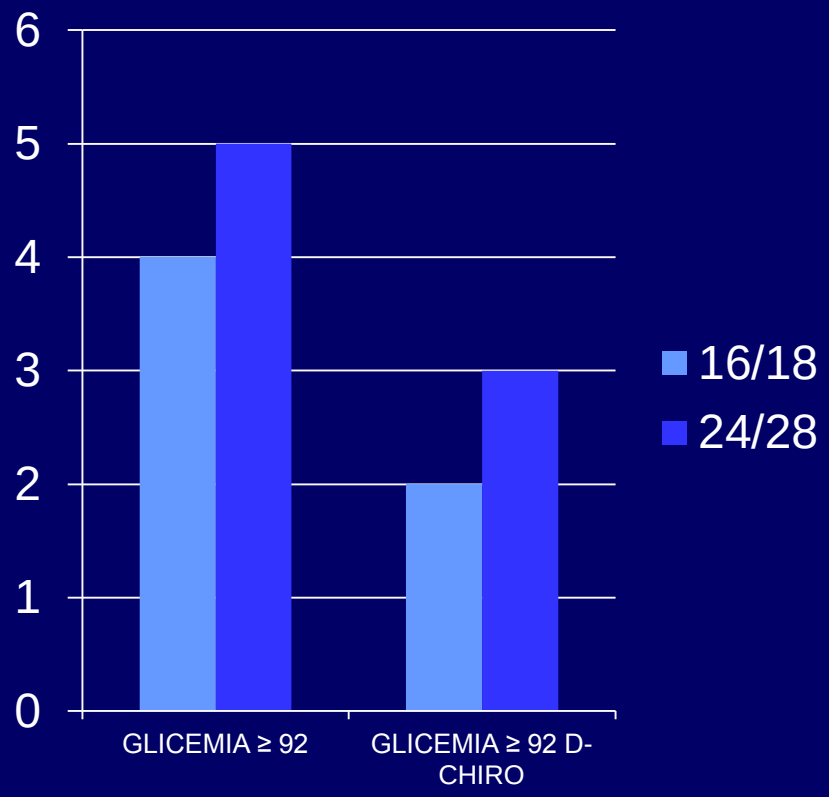
DGM PRECEDENTE GRAVIDANZA	GLIC. < 92 NO TER. N°10	GLIC. < 92 D-CHIRO N°10	GLIC. ≥ 92 NO TER N°10	GLIC. ≥ 92 D-CHIRO N°10
RICOMPARSA DGM	1 (16/18) 4 (24/28)	0 (16/18) 2 (24/28)	4 (16/18) 5 (24/28)	2 (16/18) 3 (24/28)
GLICEMIA A DIGIUNO				
AUMENTO PESO 16/18	5,3	3,2	5,0	2,9
AUMENTO PESO 24/28	8,2	5,1	8	4,9
FAME NOTTURNA	2	1	8	3

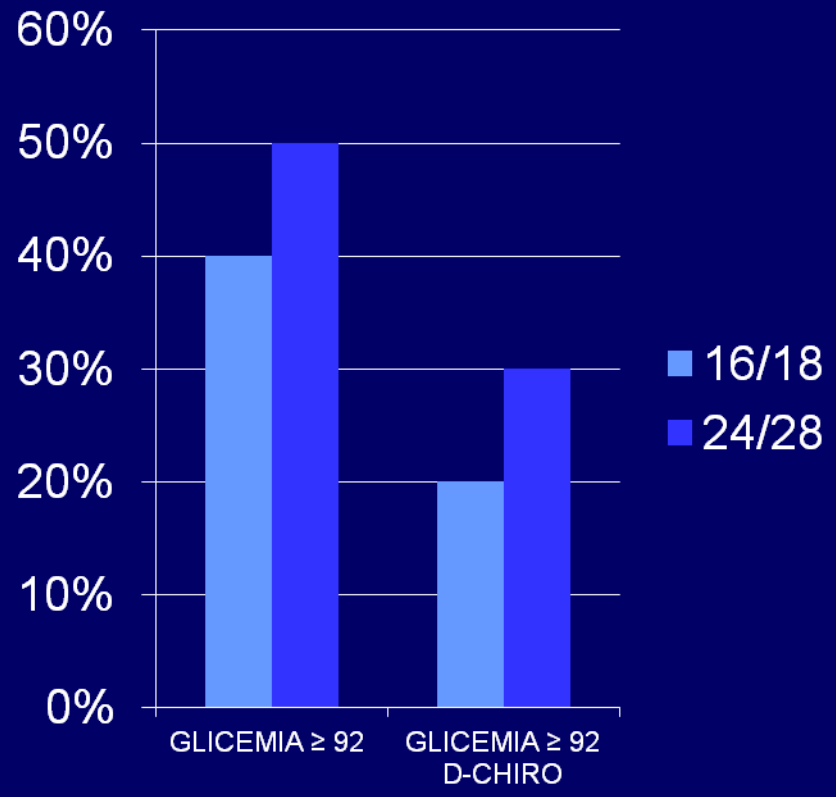
RICOMPARSA DIABETE GESTAZIONALE





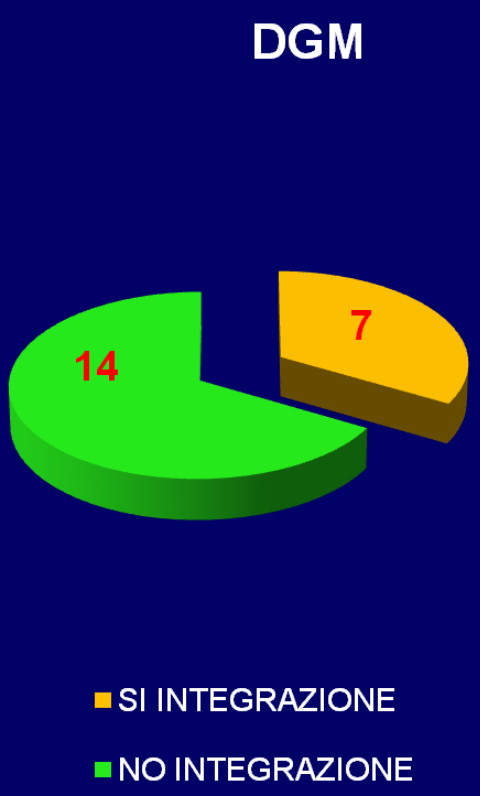
RICOMPARSA DIABETE GESTAZIONALE

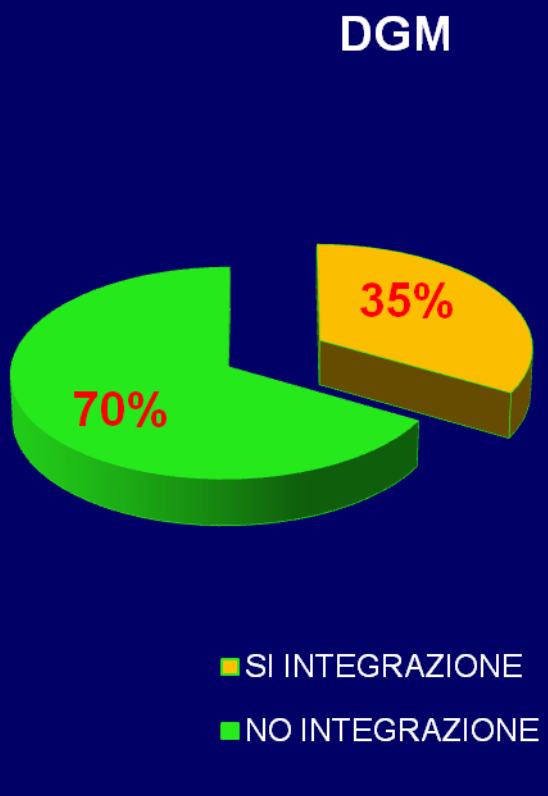




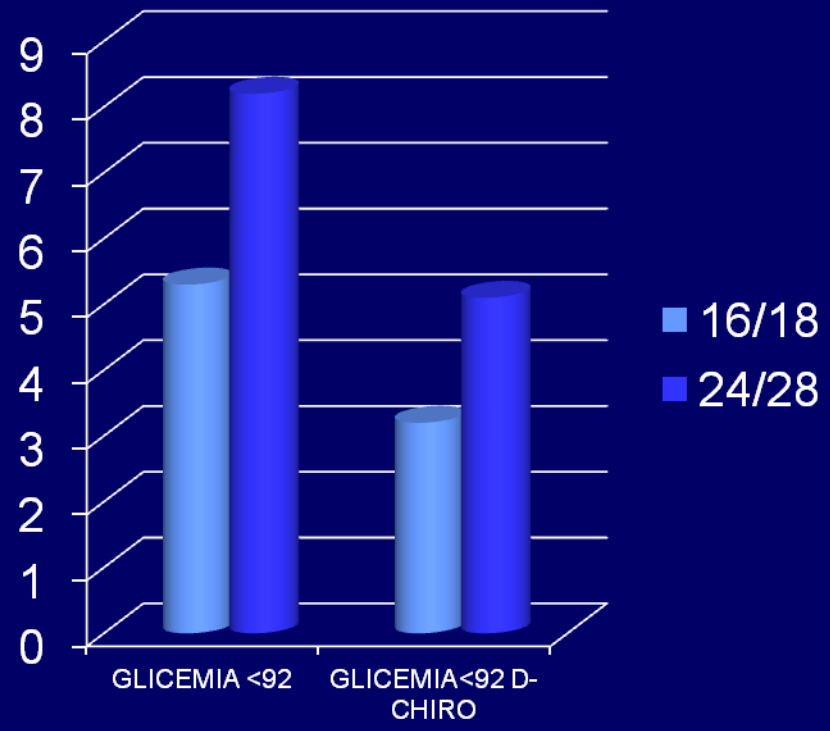
RICOMPARSA DIABETE GESTAZIONALE

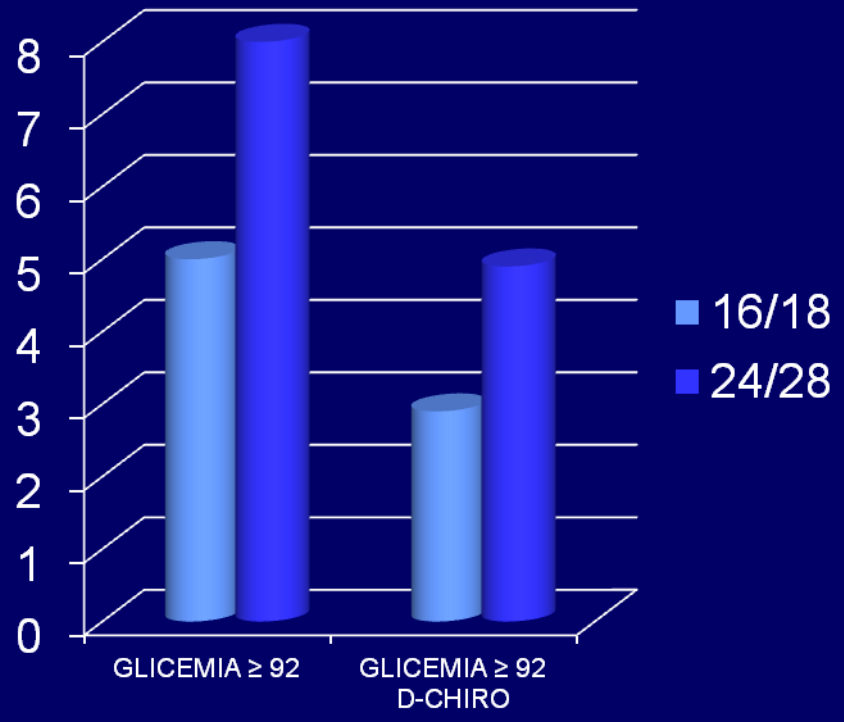
20 GRAVIDE INTEGRAZIONE 20 GRAVIDE NO INTEGRAZIONE





INCREMENTO PONDERALE KG

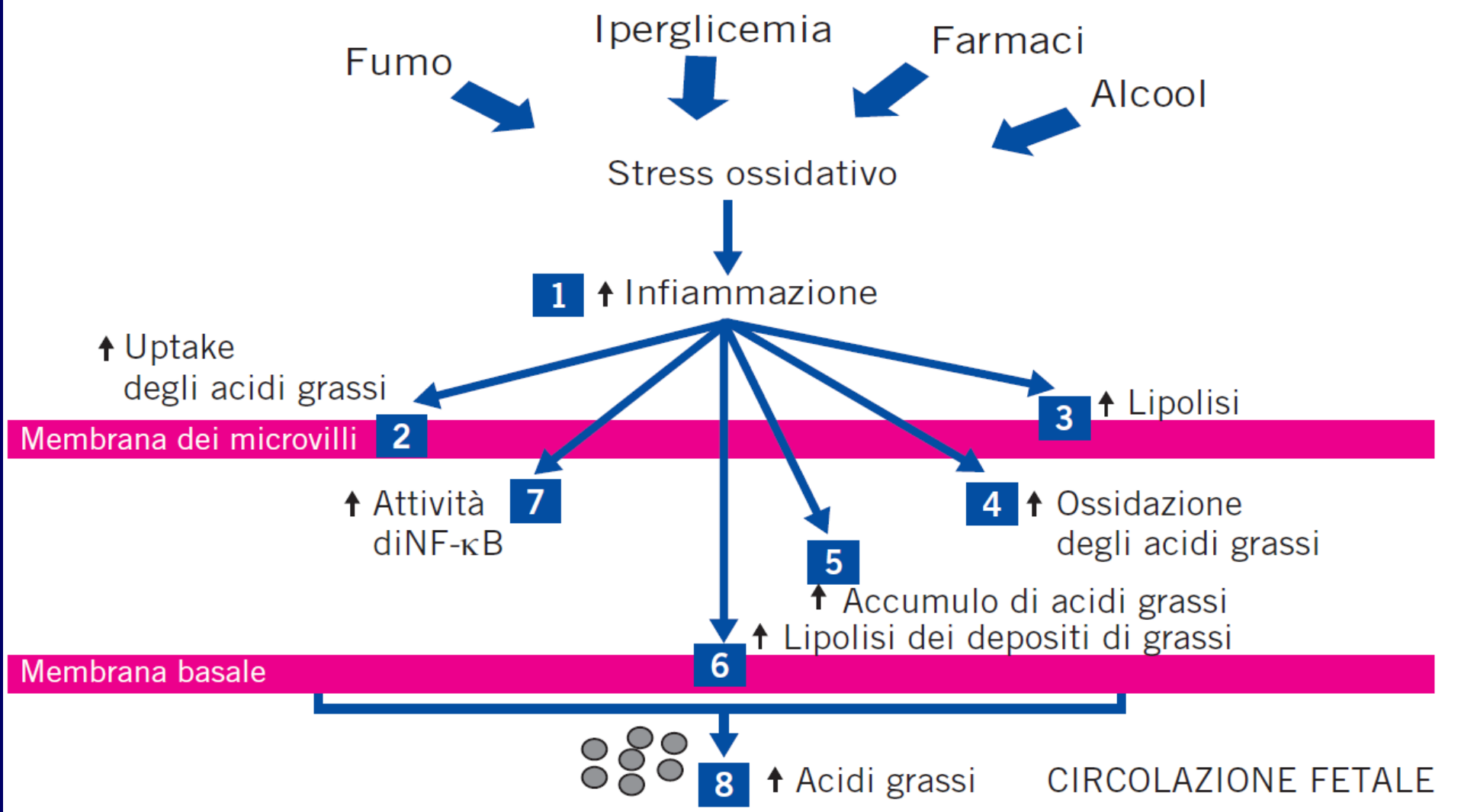




Acido alfalipoico e diabete gestazionale

- La fisiopatologia del GDM e simile a quella del diabete di tipo II. Lo stress ossidativo aumentata nelle pazienti con GDM, come nei pazienti diabetici in generale, ed e ritenuto un fattore cruciale nella patogenesi delle complicanze dell'iperglicemia.
- La gravidanza è una condizione in cui l'aumento dell' attivita metabolica genera stress ossidativo, che viene compensato in condizioni fisiologiche da una sovraproduzione di antiossidanti endogeni. In caso di iperglicemia, l'eccessiva produzione di specie radicaliche (ROS) non viene sufficientemente bilanciata dall'attivita degli antiossidanti endogeni, dunque si genera una condizione di stress ossidativo, con effetti estremamente negativi sia sulla madre che sul feto .

Condizioni di stress ossidativo degli acidi grassi sul metabolismo placentare



Modificato da: Lappas M et Al. Antioxidant Redox Signaling 2011;15:3061-3100

Stress Ossidativo e GDM

Lo stress ossidativo aumenta con la gravidanza. Un aumento ancora più marcato dello stress ossidativo si osserva nelle pazienti con GDM

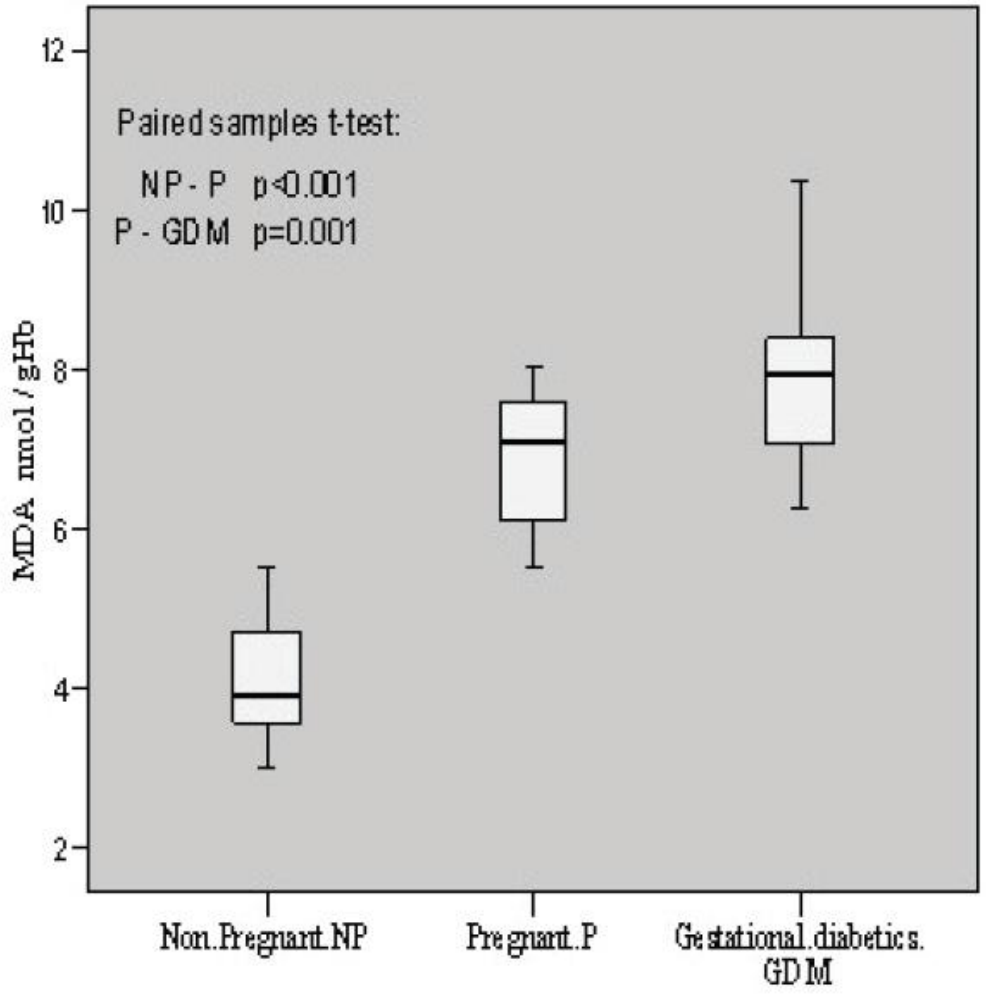


Figure 1. MDA contents in non-pregnant, pregnant, gestational diabetics.

J Clin Med Res • 2010;2(6):266-273

Acido alfalipoico e diabete gestazionale

- **Numerosi studi sperimentali, sia su donne in gravidanza che su modello animale, hanno dimostrato un aumento dei livelli di perossidazione lipidica a livello ematico e ossidazione proteica a livello del liquido amniotico in caso di iperglicemia. L'immaturita del sistema antiossidante del feto lo espone ad effetti particolarmete dannosi dei ROS, che infatti possono indurre apoptosi in particolare del tessuto nervoso. La placenta svolge un ruolo fondamentale nella protezione del feto dallo stress ossidativo ed e una ricca fonte di antiossidanti.**
- **Studi su modello animale hanno dimostrato che la somministrazione di antiossidanti a madri affette da GDM indotto sperimentalmente riduce gli effetti teratogeni dell'iperglicemia sul feto.**
- **Attualmente sono disponibili studi su modello animale che hanno valutato gli effetti della somministrazione di acido alfa-lipoico (ALA), vitamina E e vitamina C in modelli di GDM.**
- **Il trattamento con antiossidanti ha dimostrato di ridurre i livelli di perossidazione lipidica e di correggere l'alterato rapporto tra prostanoidi vasodilatatori e vasocostrittori nella placenta**

Effects of α-lipoic acid supplementation on maternal diabetes-induced growth retardation and congenital anomalies in rat foetuses

M.H.M. Al Ghafli,[1] R. Padmanabhan,[2] H.H. Kataya[1] and B. Berg[2]

Molecular and Cellular Biochemistry 5266045 March 4, 2004

Conclusion

Maternal diabetes condition results in high incidence of foetal resorption, congenital malformations and growth retardation. Prominent incidence of cranial anomalies of the embryos shows the high sensitivity of the craniofacial precursor cells (neural crest) to a diabetic environment. Our data also support the hypothesis that reactive oxygen species contribute significantly to foetal maldevelopment and growth retardation in the rat model of maternal diabetes. It can be concluded that LA is a potential antiteratogen.

PROOF

Effetti della supplementazione con acido alfa-lipoico (ALA) nella prevenzione delle malformazioni in ratti resi diabetici con streptozocina (STZ)

Table 2. Effect of lipoic acid (LA) supplementation on preventing foetal malformations in STZ-induced diabetes in the rat

Type of malformations	Non-treated control ($n = 36$)	STZ* ($n = 105$)	Tris buffer ($n = 32$)	LA ($n = 51$)	LA + STZ** ($n = 82$)
Hydrocephaly	0	4 (3.8)	0	0	0
Exeecephaly	0	1 (0.95)	0	0	0
Occiptal Meningocele	0	7 (6.6)	1 (3.12)	0	0
Holoprosencephaly (cyclopia)	0	0	0	0	1 (1.2)
Spina bifida oculta	0	1 (0.95)	0	0	0
Oblique facial cleft	0	1 (0.95)	0	0	0
Exophthalmia	0	3 (2.85)	0	0	2 (2.4)
Thin eye lid	0	12 (11.4)	0	1 (1.96)	0
Low set ear (microtia)	0	4 (3.8)	0	0	1 (1.2)
Gastroschisis	0	2 (1.9)	0	0	0
Maxillary hypoplasia	0	10 (9.5)	1 (3.12)	0	0
Mandibular Micrognathia	0	0	0	0	1 (1.2)
Mandibular agnathia	0	0	0	0	1 (1.2)
Edema	0	1 (0.95)	0	0	0

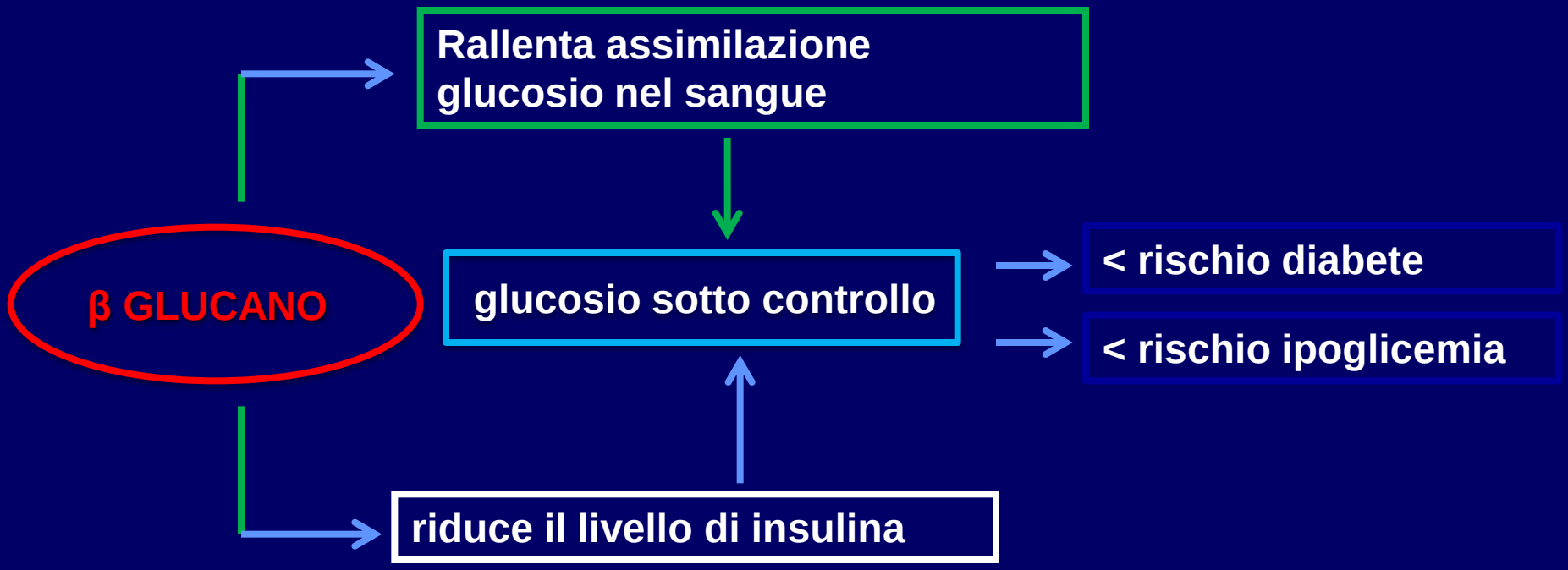
*$p < 0.05$ when compared with non-treated control.
**$p < 0.05$ when compared with STZ group, indicates that LA rescues the embroys significantly from diabetes-induced malformations.
Chi-square test.

PROOF

Al Ghafli, 2004

Sia la vitamina E che la vitamina C hanno dimostrato di ridurre l'incidenza di embriopatia e i livelli di stress ossidativo a livello epatico nel feto (Sivan, 1997).
L'ALA ha dimostrato di diminuire in modo significativo l'incidenza di malformazioni e di prevenire danni alla vascolarizzazione della placenta in ratti resi diabetici al secondo giorno di gestazione tramite iniezione di streptozocina(Al Ghafli, 2004).
L'ALA, l'antiossidante con la più ampia documentazione di efficacia nel trattamento della neuropatia diabetica, ha dimostrato di avere una attività ipoglicemizzante mediata sia dal miglioramento della sensibilità delle cellule all'insulina (Jacob, 1999) che dall'aumento dell'uptake di glucosio a livello muscolare (Kishi, 1999).
L'ALA ha inoltre dimostrato di migliorare la funzionalita endoteliale nei pazienti diabetici (Heitzer, 2001).

β GLUCANO:ULTERIORI BENEFICI



Babineau TJ et al., Ann Surg., 220(5):601-9, 1994
Browder W et al., Ann Surg., 211(5) :605-12, 1990
De Felipe JJ et al., Surg. Gynecol Obstet., 177(4) :383-8, 1993
Behall et al., J. AM Coll Nutr., 16(1): 46-51, 1997

The consumption of bread enriched with betaglucan reduces LDL-cholesterol and improves insulin resistance in patients with type 2 diabetes. "

Autori: S. Liatis; P. Tsapogas; E. Chala; C. Dimosthenopoulos; K. Kyriakopoulos ; E. Kapantais; N. Katsilambros

Rivista e Riferimenti di pubblicazione: Diabetes & Metabolism 2009;35:115–120. DOI: 10.1016/j.diabet.2008.09.004

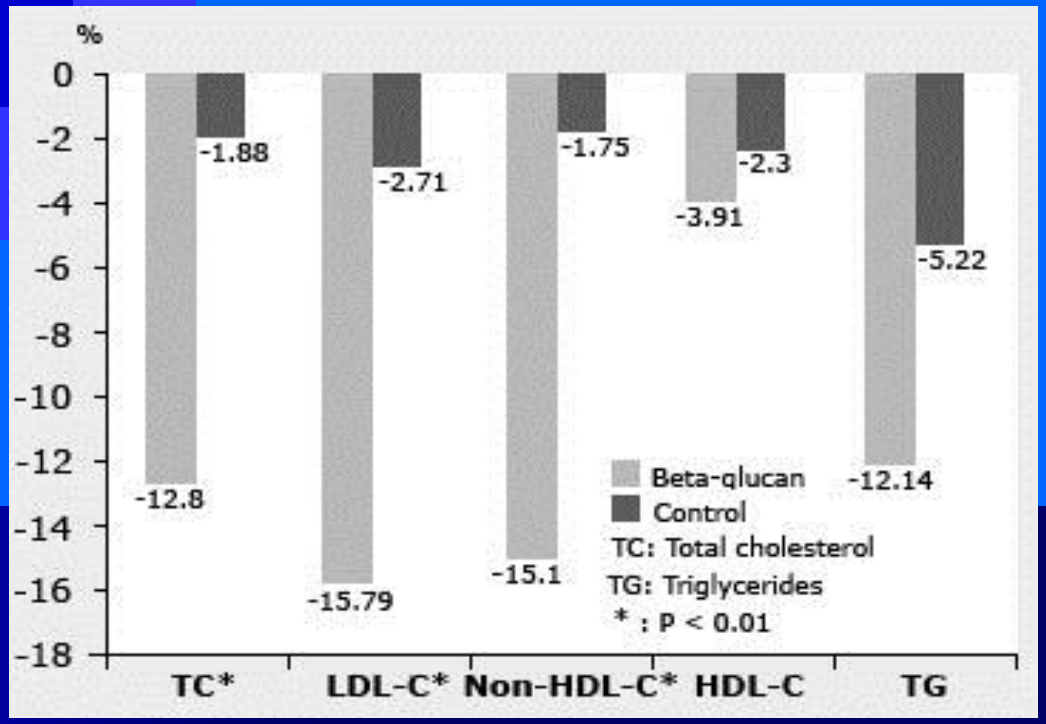


Figura 1. Va percentuali dei parametri lipidici dopo 3 settimane di assunzione di betaglucano (3 g/die)

GLUCOMANNANO

Il Glucomannano è un polisaccaride ad alto peso molecolare Ottenuto dai tuberi di Amorphophallus konjac Kock550, costituito da molecole di D-glucosio e D-mannosio, è solubile ed assorbe acqua fino a 200 volte il suo peso

Meccanismo di azione.

Il Glucomannano esplica la sua attività aumentando la viscosità del bolo alimentare durante la digestione, ovvero forma un gel viscoso che si amalgama al bolo conferendogli l'aspetto di una massa liscia e molle e forma un rivestimento non digeribile intorno alle particelle di cibo. Tutto questo ha l'effetto di ridurre la permanenza del cibo all'interno del tratto gastrointestinale e di schermare parzialmente l'azione degli enzimi digestivi con conseguente ridotto assorbimento di principi nutritivi.

Obesità in gravidanza.
Il Glucomannano è stato utilizzato con successo per il trattamento dell'obesità in gravidanza e del diabete gestazionale. Il Glucomannano è risultato attivo ad una posologia di 3 g/die, e non ha determinato effetti negativi nè sulla gravidanza nè sull'allattamento.
L'uso del Glucomannano nel diabete trova la sua giustifcazione, sia per gli effetti sul peso corporeo sia per gli effetti sull'assorbimento di glucosio. È, infatti, noto che una riduzione del peso corporeo in un soggetto diabetico, comporta un miglior controllo dei livelli glicemici. In aggiunta, il Glucomannano ha mostrato di ridurre l'assorbimento del glucosio a livello intestinale. Uno studio condotto in soggetti diabetici di tipo 2, sottoposti ad un carico orale di glucosio (OGTT) ed alla contemporanea somministrazione di Glucomannano alla dose di 1 g, ha determinato una riduzione della glicemia postprandiale e dell'insulina da 1 a 2 ore successive.

Uno studio condotto in soggetti diabetici di tipo 2, sottoposti ad un carico orale di glucosio (OGTT) ed alla contemporanea somministrazione di Glucomannano alla dose di 1 g, ha determinato una riduzione della glicemia postprandiale e dell'insulina da 1 a 2 ore successive.

Supplement of glucomannan may be beneficial to the glycemic and lipid controls in type 2 diabetes mellitus."

(Chearskul S, Sangurai S, Nitiyanant W, Kriengsinyos W, Kooptiwut S, Harindhanavudhi T. Glycemic and lipid responses to glucomannan in Thais with type 2 diabetes mellitus. J Med Assoc Thai. 2007; 90(10):2150-7.)

……. non bisogna pensare che gli integratori possano al momento sostituire la terapia convenzionale ma sicuramente dal loro utilizzo si può trarne notevole beneficio …….

A.GI.CO

Associazione Ginecologi Consultoriali

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara