

Con il Patrocinio



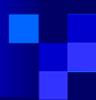
**COMACCHIO (FE), 1 APRILE
2016 PALAZZO BELLINI**

***DIABETE GESTAZIONALE,
IPOTIROIDISMO ED ANEMIA
IN GRAVIDANZA***



**Ruolo degli integratori nel
controllo delle alterazioni del
metabolismo glucidico in
gravidanza**

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



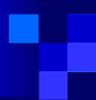
LA RECENTE ESPLOSIONE EPIDEMIOLOGICA DEL DIABETE HA AMPLIFICATO LE PROBLEMATICHE RIGUARDANTI LE VARIE COMPLICANZE LEGATE ALLA MALATTIA ED ALLA SUA COMPLESSA GESTIONE SANITARIA. TRA QUESTI PROBLEMI, QUELLI RIGUARDANTI LA GRAVIDANZA DELLE DONNE DIABETICHE RIVESTONO UN'IMPORTANZA RILEVANTE TANTO DAL PUNTO 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 διαβάινειν (passare attraverso)

MELLITO mel (miele, dolce)

- ❖ **Nel 90% DM2 (diabete 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, il controllo del diabete nelle prime 7 settimane di vita intrauterina è cruciale per la prevenzione di queste anomalie strutturali, poiché questo è il periodo dell'organogenesi, (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.

È importante pertanto stabilire un controllo alimentare e metabolico in fase preconcezionale

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
Anencefalia	15,2
Encefalocele	15,8
Agenesia sacro	15,9
Displasia renale	17,2

TC Key: Am J Obstet Gynecol, 1987

Tabella 1. Malformazioni ed HbA1c al concepimento.

Livelli di riferimento per HbA1c in gravidanza

Gruppo	n.	HbA1c%	
		Mediana	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.

Malformazioni congenite nello studio DCCT

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

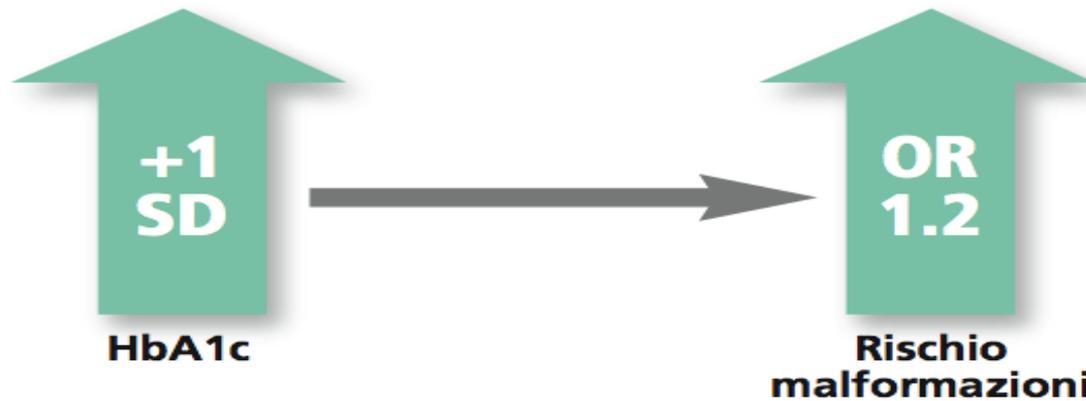
*p < 0,001

HbA1c normale 5±0,5%

DCCT, Am J Obstet Gynecol, 1996

Tabella 2.

Rischio di anomalie congenite



Guerin A: Diabete Care, 2007

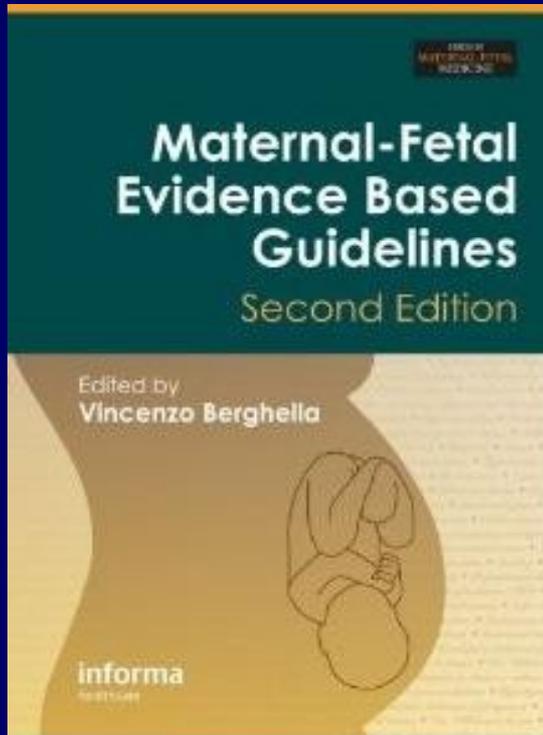
Figura 1.

Una 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)

Diabete Gestazionale

Fattori di rischio

- MEF inspiegata alla precedente gravidanza
- Feto con anomalie congenite in gravidanze precedenti
- Macrosomia fetale in gravidanze precedenti
- Storia di diabete gestazionale
- Familiarità per diabete gestazionale
- **Obesità**
- Uso cronico di corticosteroidi
- Età > 35 anni
- Glicosuria



Circa il **5-10%** delle donne con tali fattori di rischio svilupperanno un diabete gestazionale.

↓
rappresenta il 40% di tutte le diagnosi di diabete gestazionale tra la 24° e la 28° settimana di gestazione

Diabete Gestazionale

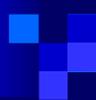
Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis

M. R. Torloni^{1,2}, A. P. Betrán³, B. L. Horta⁴, M. U. Nakamura², A. N. Atallah¹, A. F. Moron² and O. Valente¹

70 studi osservazionali (671 945 donne incluse)
pubblicati tra il 1977 e il 2007:

Sovrappeso (BMI 25-29.9)	→	OR 1.97 (95% CI=1.77-2.19)
Obesità 1°grado (BMI 30-34.9)	→	OR 3.01 (95% CI=2.34-3.87)
Obesità 2-3°grado (BMI ≥35)	→	OR 5.55 (95% CI=4.27-7.21)

1 punto di BMI → aumento del rischio di **0.92%**



La cura del diabete durante la gravidanza avviene fundamentalmente attraverso una dieta finalizzata a garantire il giusto apporto calorico necessario alla crescita del feto, a preparare l'organismo materno al parto e all'allattamento, oltre che ad evitare episodi di ipoglicemia o iperglicemia per l'organismo della madre. Non può comunque prescindere dalla pratica dell'attività fisica. Nel caso del diabete gestazionale, l'autocontrollo della glicemia è fondamentale per tenere sotto controllo l'evolversi della malattia e valutare l'efficacia della terapia.

La terapia con insulina si rende necessaria solo quando, nonostante il rispetto dell'alimentazione prescritta dal diabetologo o dal dietologo, i valori della glicemia risultano superiori ai valori ritenuti normali per la gravidanza. L'insulina 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 più interesse desta l'utilizzo in gravidanza di ipoglicemizzanti orali quali metformina e gliburide.

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; 343:1134-1138 October 19, 2000 DOI: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 (\pm 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.)

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.

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 essiccati	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 quadruplica 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**.

- ❖ **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 epatoprotettiva 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.

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.

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

Gynecologica 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.

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

Articolo scientifico n. Minerva Ginecol-3654 - Minerva
Ginecologica

**Ruolo del D-chiro-inositolo nelle alterazioni
del metabolismo glucidico in gravidanza**

D. COSTANTINO ¹, C. GUARALDI ²

ROLE OF D-CHIRO-INOSITOL IN GLUCIDIC METABOLISM ALTERATIONS DURING PREGNANCY

The recent epidemiological explosion of diabetes amplified the problems regarding the various complications related to the disease and its complex healthcare management. Among these, those relating to the pregnancy of women with diabetes are highly significant from the point of view of social health, for the consequences of the disease on the unborn child, but also in the mother. It is possible that diabetes exists before pregnancy (pregestational diabetes), but much more often it can appear during pregnancy in women unaware of the disease (gestational diabetes). The mainstay of therapy for diabetes and gestational diabetes resides in diet, therapy with oral hypoglycemic agents or insulin, but the appearance on the market of supplements consisting of substances such as D-chiro-Inositol (DCI) arousing considerable interest, as it seems to be able to help in the glycemic control in this type of disease but, of course, its effectiveness must be proved. The data of our study seem to show that the DCI supplement has a role in the regulation of glucose metabolism and insulin sensitivity, and is able to act on the metabolism of pregnant women at risk of developing gestational diabetes, who probably have a basic alteration of insulin and glucose metabolism. It acts improving insulin sensitivity and reducing the onset of gestational diabetes in pregnant women at risk, decreasing the weight gain and nocturnal hypogly-

¹Centro Salute Donna
USL Ferrara, Ferrara, Italia

²Reparto di Ostetricia e Ginecologia
Ospedale di Valdagno, Vicenza, Italia

cemia responsible for the attacks of hunger at night. Further studies would be desirable to clarify the mechanism of action of DCI at the cellular level in glucose metabolism during pregnancy, and clinical data must be confirmed with wider studies.

KEY WORDS: Diabetes, gestational - D-chiro-Inositol - Pregnancy - Insulin.

STUDIO 1

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 e la frequenza di attacchi di fame notturna.

Conclusione: L'assunzione di d-chiro inositolo sembra ridurre di circa il 50% la ricomparsa di diabete gestazionale nelle gravide che l'avevano avuto in una precedente gravidanza, la differenza di ricomparsa fra il gruppo trattato con d-chiroinositolo ed il gruppo non trattato è statisticamente significativa ($p < 0.03$); nel gruppo che assume d-chiro inositolo è inferiore sia l'aumento di peso (con valori di $p < 0.001$ fra i gruppi trattati e non trattati), che il numero di attacchi di fame notturna, in particolare nelle donne con glicemia a digiuno ≥ 92 g/dL determinata nel primo trimestre di gravidanza.

STUDIO 2

Obiettivo: valutare, nelle gravide con anamnesi negativa per pregresso diabete gestazionale e B.M.I > 30 , l'utilità del d-chiroinositolo nel ridurre la comparsa di diabete gestazionale controllare l'aumento di peso e la frequenza di attacchi di fame notturna.

Conclusione: Anche nel gruppo di gravide che presentavano come fattore di rischio un BMI alto (>30) l'assunzione di d-chiro inositolo sembra ridurre la comparsa di diabete gestazionale: la differenza di comparsa fra il gruppo trattato con d-chiroinositolo ed il gruppo non trattato, è statisticamente significativa ($p < 0.04$) ; l'aumento di peso è piu' contenuto nelle gravide che seguivano l'integrazione (differenze statisticamente significative con $p < 0.001$), come gli attacchi di fame notturna che erano meno frequenti.

STUDIO 3

Obiettivo: valutare, nelle gravide con anamnesi negativa per pregresso diabete gestazionale, B.M.I compreso fra 18 e 25 e glicemia ≥ 92 g/dL nel primo trimestre di gravidanza l'utilità del d-chiroinositolo nel ridurre la comparsa di diabete gestazionale, controllare l'aumento di peso, la frequenza di attacchi di fame notturna.

Conclusione: Anche nel gruppo di gravide che presentavano come fattore di rischio solamente la glicemia ≥ 92 g/dL nel primo trimestre l'assunzione di d-chiro inositolo sembra ridurre la comparsa di diabete gestazionale, la differenza di comparsa fra il gruppo trattato con d-chiroinositolo ed il gruppo non trattato è statisticamente significativa ($p < 0.05$); l'aumento di peso è più contenuto nelle gravide che seguivano l'integrazione (differenze statisticamente significative con $p < 0.001$), e gli attacchi di fame notturna era meno frequenti.

Ulteriori studi sono necessari per chiarire il meccanismo d'azione del d-chiroinositolo (mioinositolo) a livello cellulare nel metabolismo glucidico in gravidanza, e ricomfermare questi dati clinici anche con casistiche più ampie.

OPEN

Relationship Between Myo-Inositol Supplementary and Gestational Diabetes Mellitus

A Meta-Analysis

Xiangqin Zheng, MD, Zhaozhen Liu, MD, Yulong Zhang, MD, Yuan Lin, MD,
Jianrong Song, MD, Lianghui Zheng, MD, and Sheng Lin, MD

CONCLUSIONS

On the basis of current evidence, myo-inositol supplementation reduces the development of GDM, although this conclusion requires further evaluation in large-scale, multi-center, blinded, randomized controlled trials.

Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research

ORIGINAL ARTICLE

myo-Inositol Supplementation and Onset of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women With a Family History of Type 2 Diabetes

A prospective, randomized, placebo-controlled study

RESULTS—Incidence of GDM was significantly reduced in the myo-inositol group compared with the placebo group: 6 vs. 15.3%, respectively ($P = 0.04$). In the myo-inositol group, a reduction of GDM risk occurrence was highlighted (odds ratio 0.35). A statistically significant reduction of fetal macrosomia in the myo-inositol group was also highlighted together with a significant reduction in mean fetal weight at delivery. In the other secondary outcome measures, there were no differences between groups.

CONCLUSIONS—myo-Inositol supplementation in pregnant women with a family history of type 2 diabetes may reduce GDM incidence and the delivery of macrosomia fetuses.

ROSARIO D'ANNA, MD¹
ANGELA SCILIPOTI, MD¹
DOMENICO GIORDANO, MD¹
CARMELA CARUSO, MD¹

MARIA LETIZIA CANNATA, MD¹
MARIA LIETA INTERDONATO, MD¹
FRANCESCO CORRADO, MD^{1,2}
ANTONINO DI BENEDETTO, MD²

ORIGINAL ARTICLE

Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial

Angelo Santamaria¹, Antonino Di Benedetto², Elisabetta Petrella³, Basilio Pintaudi², Francesco Corrado¹, Rosario D'Anna¹, Isabella Neri³, and Fabio Facchinetti³

¹Department of Pediatrics, Gynecology, Microbiology and Biomedical Sciences, University of Messina, Messina, Italy, ²Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy, and ³Obstetric Unit, Mother-Infant Department, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

Abstract

Objective: To evaluate whether myo-inositol supplementation may reduce gestational diabetes mellitus (GDM) rate in overweight women.

Methods: In an open-label, randomized trial, myo-inositol (2 g plus 200 µg folic acid twice a day) or placebo (200 µg folic acid twice a day) was administered from the first trimester to delivery in pregnant overweight non-obese women (pre-pregnancy body mass index ≥ 25 and < 30 kg/m²). The primary outcome was the incidence of GDM.

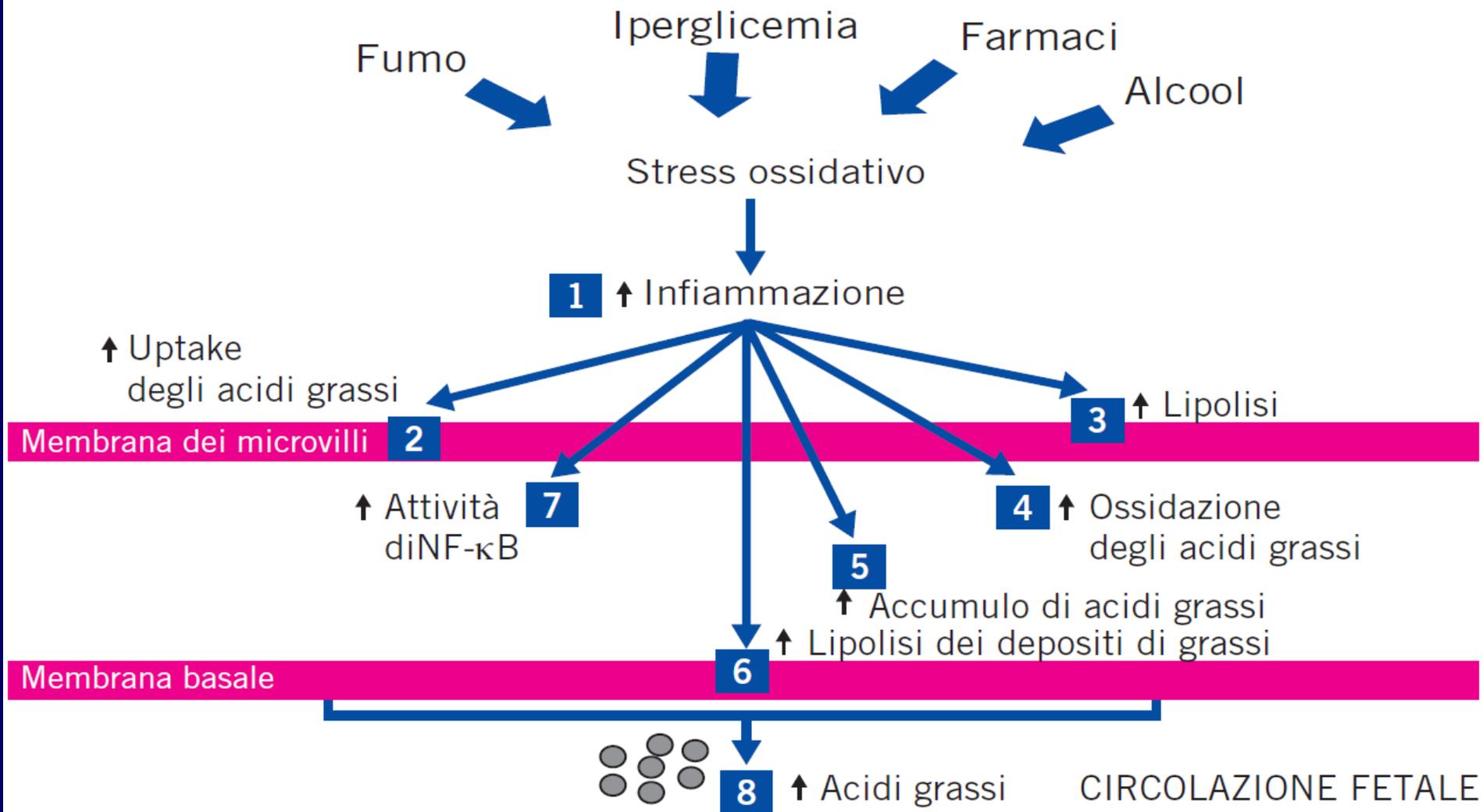
Results: From January 2012 to December 2014, 220 pregnant women were randomized at two Italian University hospitals, 110 to myo-inositol and 110 to placebo. The incidence of GDM was significantly lower in the myo-inositol group compared to the placebo group (11.6% versus 27.4%, respectively, $p = 0.004$). Myo-inositol treatment was associated with a 67% risk reduction of developing GDM (OR 0.33; 95% CI 0.15–0.70).

Conclusions: Myo-inositol supplementation, administered since early pregnancy, reduces GDM incidence in overweight non-obese women.

ACIDO ALFALIPOICO E DIABETE GESTAZIONALE

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





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

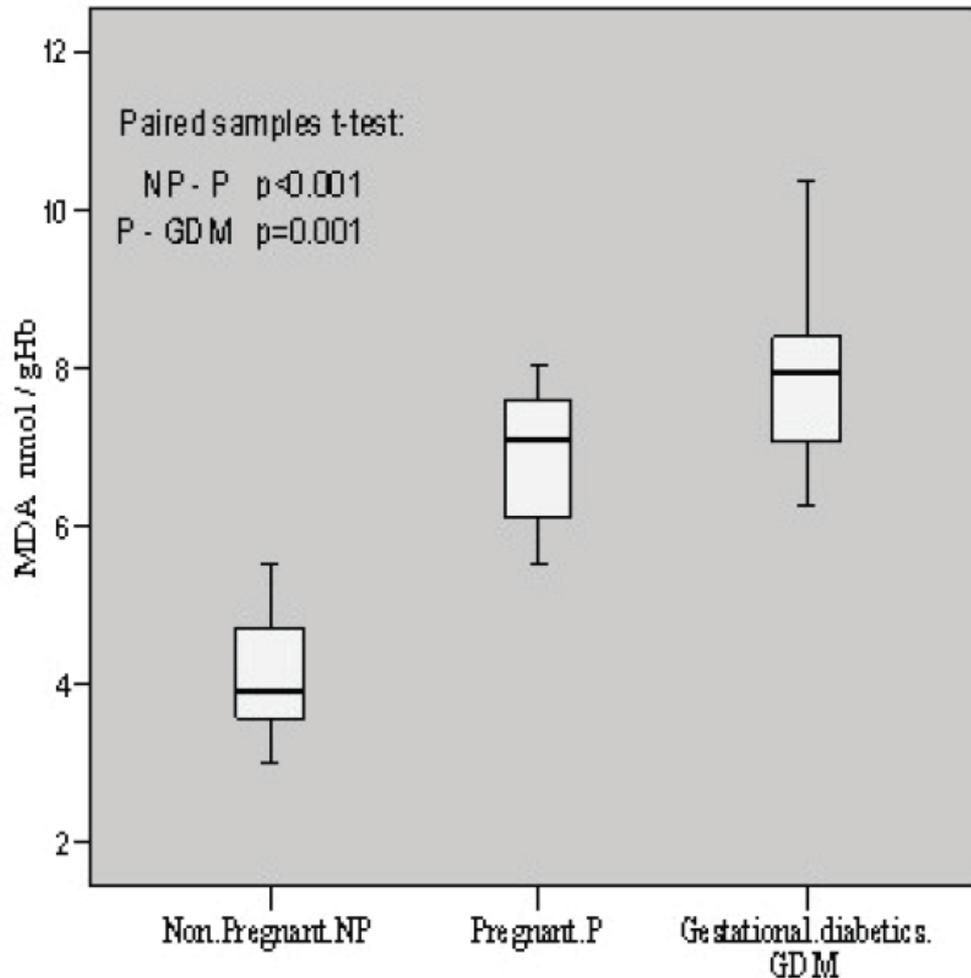


Figure 1. MDA contents in non-pregnant, pregnant, gestational diabetics.

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. Kataya¹ and B. Berg²

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.

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

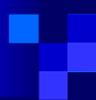
Type of malformations	Non-treated control (n = 36)	STZ* (n = 105)	Tris buffer (n = 32)	LA (n = 51)	LA + STZ** (n = 82)
Hydrocephaly	0	4 (3.8)	0	0	0
Exeecephaly	0	1 (0.95)	0	0	0
Occipital Meningocele	0	7 (6.6)	1 (3.12)	0	0
Holoprosencephaly (cyclopia)	0	0	0	0	1 (1.2)
Spina bifida oculata	0	1 (0.95)	0	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.

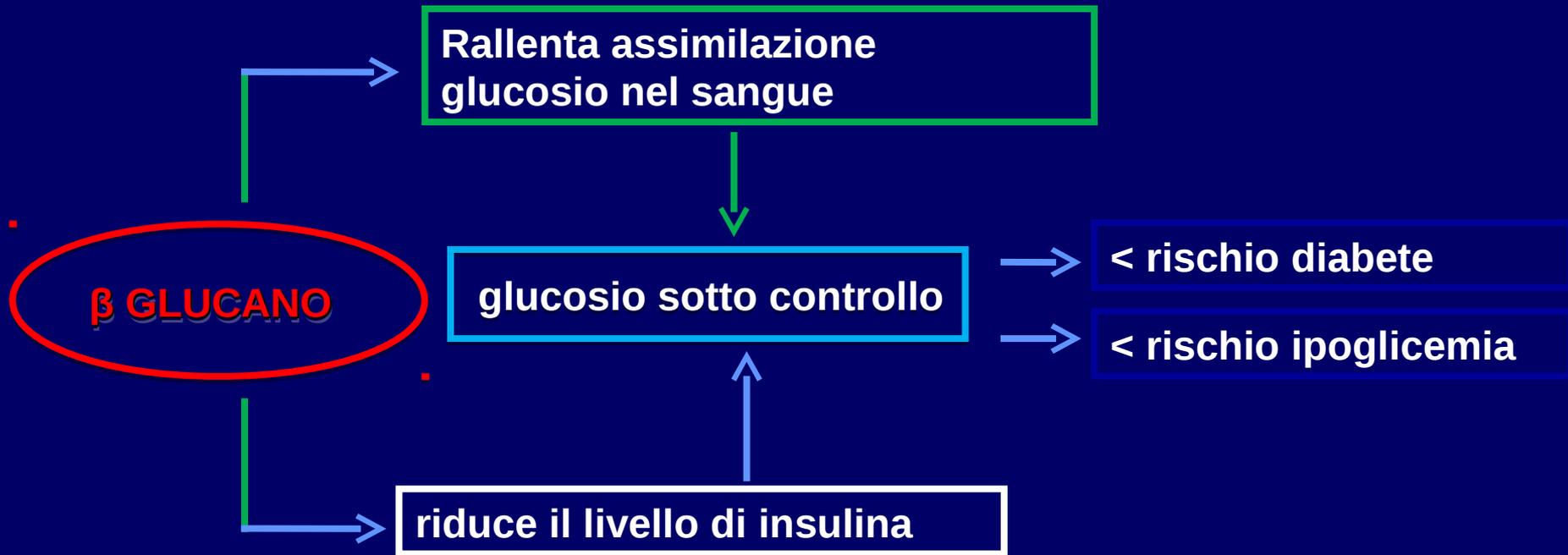
** $p < 0.05$ when compared with STZ group, indicates that LA rescues the embryos significantly from diabetes-induced malformations. Chi-square test.

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'immaturità del sistema antiossidante del feto lo espone ad effetti particolarmente 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 è 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 prostanoidei vasodilatatori e vasocostrittori nella placenta

- 
- 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 funzionalità 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

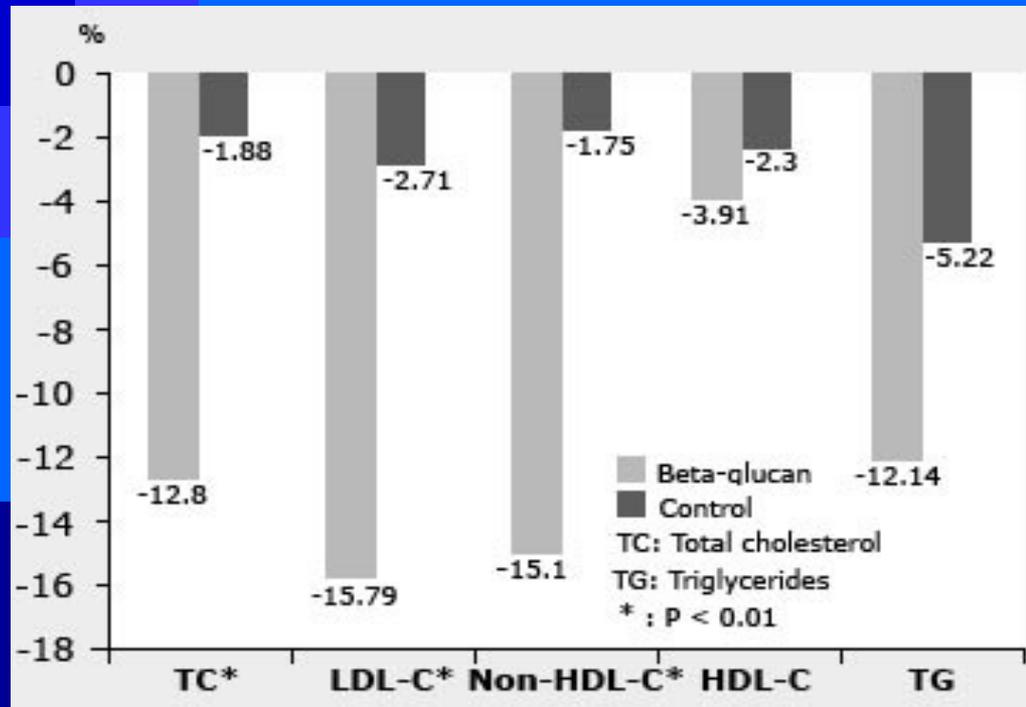


Figura 1. Va percentuali dei parametri lipidici dopo 3 settimane di assunzione di betaglucano (3 g/die)

GLUCOMANNANO

Il Glucomannano è un polisaccaride ad alto peso molecolare 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.

Il Glucomannano è stato utilizzato con successo per il trattamento dell'obesità in gravidanza e del diabete gestazionale, è risultato attivo ad una posologia di 3 g/die, e non ha determinato effetti negativi né sulla gravidanza né sull'allattamento.

L'uso del Glucomannano nel diabete trova la sua giustificazione, 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.

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.)

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.

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



Associazione Medici Endocrinologi & Associazione Medici Diabetologi

**DOCUMENTO di CONSENSO
TIREOPATIE e DIABETE**

Raccomandazioni per la pratica clinica

¹Edoardo Guastamacchia, ¹Vincenzo Triggiani, ²Alberto Aglialoro, ³Antimo Aiello, ⁴Lucia Ianni, ⁵Mauro Maccario, ⁶Michele Zini, ⁷Carlo Giorda, ⁸Rinaldo Guglielmi, ⁹Corrado Betterle, ¹⁰Roberto Attanasio, ¹¹Giorgio Borretta, ⁸Enrico Papini, ¹²Roberto Castello, ¹³Antonio Ceriello

Il Giornale di AMD 2014; 17:182-188

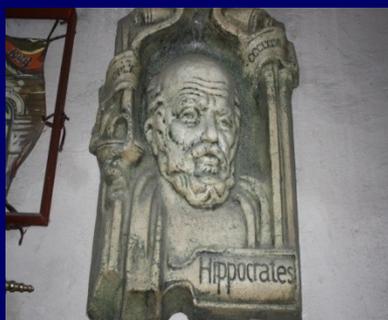
4.4 Associazione tra diabete e alterazioni della funzione tiroidea in gravidanza e nel post-partum

Un modesto aumento del rischio di diabete mellito gestazionale (GDM) può essere presente nelle donne gravide con ipotiroidismo subclinico rispetto alle donne gravide eutiroidi (131).

La prevalenza di disfunzione tiroidea nelle diabetiche è tre volte più elevata rispetto alla popolazione femminile generale durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre, e nel primo anno post-partum (77). Fino al 25% delle donne con DMT1 può presentare una disfunzione tiroidea post-partum (PPTD) (132), da attribuirsi al rebound autoimmune del post-partum in una pre-esistente tiroidite di Hashimoto misconosciuta.

Le donne affette da DMT1 mostrano una più frequente positività per i TPOAb durante la gravidanza rispetto alle non diabetiche (132-134). Il riscontro di TSH elevato associato ad AITD nella fase precoce della gravidanza, inoltre, è correlato a un aumentato rischio di diabete gestazionale (66,135).

Nel post-partum, nelle donne con DMT1 TPOAb positive è indicata una sorveglianza della funzione tiroidea, con dosaggio del TSH dopo 3, 6 e 12 mesi dal parto (136).



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**



A.GI.CO.

Associazione Ginecologi Consultoriali

