Centro Salute Donna
Azienda USL Ferrara

OSTETRICIA e GINECOLOGIA

2022

8,9 aprile 2022

Hotel Astra

V.le Cavour, Ferrara

LA CHIROGLUTINA NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE GESTAZIONALE

DOTT. DEMETRIO COSTANTINO
RESPONSABILE M.O.
SALUTE DONNA AZIENDALE
AZIENDA USL FERRARA

- La glicemia è la concentrazione plasmatica di glucosio,
- Ha delle variazioni fisiologiche nella giornata: aumento post-prandiale, diminuzione con lo sforzo e con il digiuno.
- L' insulina, secreta dalle cellule beta-pancreatiche, è l' ormone che controlla i valori glicemici nel sangue.
- È necessaria per fare entrare il glucosio dal sangue all'interno delle cellule, dove è utilizzato per produrre energia.
- Ha una secrezione basale continua che consente l'utilizzo del glucosio
- Ha picchi di secrezione post-prandiali

- **In mancanza di insulina, o comunque quando la sua azione è insufficiente, manca questo passaggio, ed il glucosio rimane nel sangue circolante, raggiungendo concentrazioni elevate.**
- **Gli ormoni, invece, che aumentano la glicemia equilibrando gli effetti dell'insulina sono: glucagone, catecolamine, GH e cortisolo.**
- **Il glucagone, in particolare, favorisce il rilascio di glucosio dal fegato durante il digiuno**

DIABETE GESTAZIONALE DGM
DEFINIZIONE

INTOLLERANZA AI CARBOIDRATI DI GRADO VARIABILE, IL CUI INIZIO O PRIMO RICONOSCIMENTO SI VERIFICA DURANTE IL CORSO DELLA GRAVIDANZA

- **GDM "VERO" (INDOTTO DALLA GRAVIDANZA)**
  90% delle forme di diabete in gravidanza
- **DIABETE TIPO 1 O TIPO 2 PRE-ESISTENTE ALLA GRAVIDANZA**
  0,4% – 0,5% delle forme di diabete in gravidanza
- **DIABETE MANIFESTO IN GRAVIDANZA: diabete pre-esistente al concepimento, diagnosticato a gravidanza iniziata.**
  Frequenza non elevata

DEFINIZIONE DI DIABETE GESTAZIONALE

CLASSIFICAZIONE

- **Il diabete gestazionale (GDM) è un diabete diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, che non è un diabete manifesto misconosciuto prima della gravidanza.**
- **È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2.**
- **Viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza, e in genere regredisce dopo il parto, per poi ripresentarsi, spesso a distanza, preferenzialmente con le caratteristiche del diabete tipo 2**

CHE COSA PORTA AL DIABETE

CARENTE AZIONE DELL'INSULINA PER:

RIDOTTA PRODUZIONE DA PARTE DELLE CELLULE BETA DEL PANCREAS

RIDOTTA SENSIBILITÀ A LIVELLO DEI TESSUTI

IPERGLICEMIA

EFFETTO «DIABETOGENO» DELLA GRAVIDANZA

Ormoni placentari con azione contro-insulinica

Ridotta sensibilità tissutale all'insulina

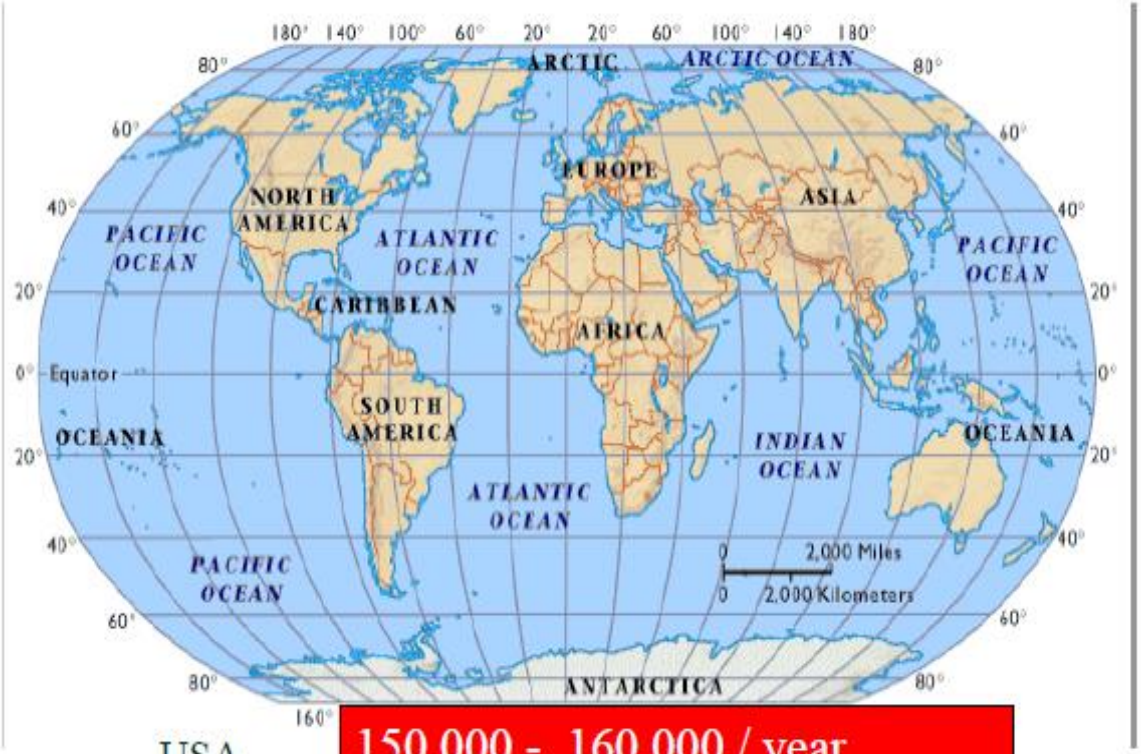
Stato di insulino-resistenza

Patogenesi del diabete gestazionale

L’aumento di frequenza è determinato dal fatto che:

- **Sono cambiati i criteri diagnostici della forma più diffusa**
- **Il diabete in generale sta diventando più frequente nelle donne in età fertile**
- **L’incidenza varia con l’etnia, ma è in aumento in tutti i gruppi etnici**

Diabetes in Pregnancy



USA — 150.000 - 160.000 / year

Europe — 150.000 — 3-5% all pregnancies

Italy — 20-30.000/year

FATTORI DI RISCHIO DEL DIABETE GESTAZIONALE

- **OBESITÀ (1 punto di BMI aumento del rischio di 0.92%)**
- **ETÀ > 35 ANNI**
- **FAMILIARITÀ 1° GRADO PER DIABETE TIPO 2**
- **ANAMNESI DI ALTERAZIONI GLICOMETABOLICHE PRECEDENTI**
- **ANAMNESI DI POLIABORTIVITÀ O MORTE PERINATALE**
- **ANAMNESI DI MACROSOMIA FETALE**
- **PCOS**
- **GRUPPO ETNICO CON ALTA PREVALENZA DIABETE**
- **USO DI FARMACI DIABETOGENI**
- **GEMELLARITÀ**

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 (se iperglicemia nel 1° trimestre))

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

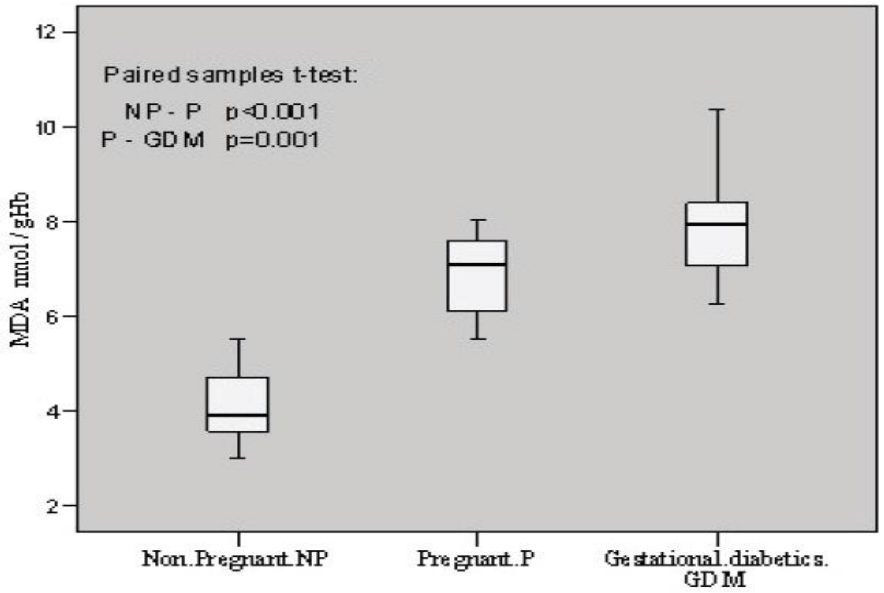


Figure 1. MDA contents in non-pregnant, pregnant, gestational diabetics.

J Clin Med Res • 2010;2(6):266-273

►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 .

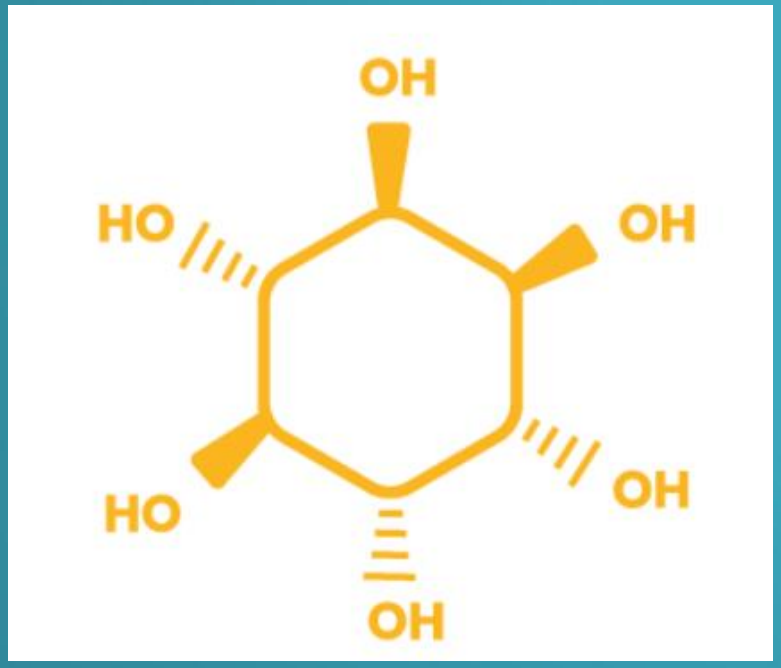
► L'ossidazione è una reazione chimica che trasferisce elettroni da una sostanza ad un ossidante e queste reazioni possono produrre radicali liberi.

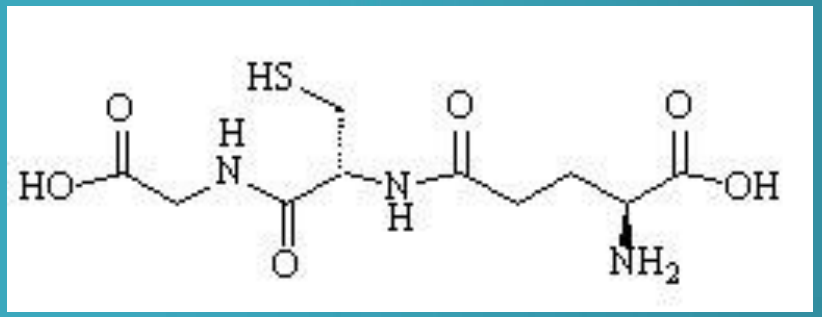
►Gli antiossidanti facendosi ossidare prevenengono la formazioni di radicali liberi che danneggiano le cellule.

INFIAMMAZIONE E STRESS OSSIDATIVO SONO STRETTAMENTE CORRELATI E SI AMPLIFICANO E SOSTENGONO A VICENDA.

CHIROGLUTINA

LA CHIROGLUTINA È UNA MOLECOLA COSTITUITA DA 500 MG DI D-CHIROINOSITOLO + 50 MG DI L-GLUTATIONE RIDOTTO





D-CHIRO-INOSITOLO

Potente insulino-sensibilizzante: in quanto secondo messaggero dell'insulina aumenta l'up-take del glucosio a livello dei tessuti periferici

Il DCI è il messaggero secondario del segnale di trasduzione dell'insulina e per questo è la forma attiva dell'inositolo (ovvero quella che attiva gli enzimi che catalizzano il metabolismo del glucosio)

E' relativamente raro.

METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Il DCI attiva gli enzimi chiave che controllano il metabolismo ossidativo e non-ossidativo del glucosio. Un difetto di rilascio dello stesso contribuisce all'insulino resistenza, di contro la sua somministrazione potenzia l'azione dell'insulina in pazienti con PCOS migliorando le gravi alterazioni metaboliche.

Inoltre il DCI è in grado di contrastare lo STRESS OSSIDATIVO a carico delle proteine presenti nel fluido follicolare

ORIGINAL ARTICLES

MINERVA GINECOL 2014;66:281-91

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

D. COSTANTINO [1], C. GUARALDI [2]

Riassunto

La recente esplosione epidemiologica del diabete ha amplificato le problematiche riguardanti le varie complicanze legate alla malattia e 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, per le conseguenze che questa patologia può determinare nel nascituro ma anche nella gestante. Il diabete può pre-esistere alla gravidanza (diabete pregestazionale), ma molto più spesso può comparire nel corso della gravidanza in donne inconsapevoli della malattia (diabete gestazionale). Il cardine della terapia per il diabete e il diabete gestazionale risiede nella dieta, nella terapia con ipoglicemizzanti orali o insulina, ma sta destando notevole interesse l'affacciarsi sulla scena di integratori costituiti da sostanze come il D-chiro-inositolo, che sembrano capaci di aiutare nel controllo glicemico in questo tipo di patologie, ma di cui ovviamente è necessario comprovare l'efficacia. I dati del nostro studio sembrano dimostrare che il D-chiro-inositolo, integratore che ha mostrato di avere un ruolo nel metabolismo glicidico e nella regolazione della sensibilità all'insulina, agisce sul metabolismo delle gravide a rischio di sviluppare diabete gestazionale, che probabilmente di base hanno un'alterazione del metabolismo insulinico e glucidico, migliorando probabilmente la sensibilità insulinica e riducendo la comparsa di diabete gesta-

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

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.

Diabetes Care 36:854–857, 2013

Medicine®
Systematic Review and Meta-Analysis

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, multicenter, blinded, randomized controlled trials.

Rosario D'Anna, MD[1]
Angela Scilipoti, MD[1]
Domenico Giordano, MD[1]
Carmela Caruso, MD[1]
Maria Letizia Cannata, MD[1]
Maria Lieta Interdonato, MD[1]
Francesco Corrado, MD[1]
Antonino Di Benedetto, MD[2]

THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE

http://informahealthcare.com/jmf
ISSN: 1476-7058 (print), 1476-4954 (electronic)

J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online: 1–4
© 2015 Taylor & Francis. DOI: 10.3109/14767058.2015.1121478

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

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

Angelo Santamaria[1], Antonino Di Benedetto[2], Elisabetta Petrella[3], Basilio Pintaudi[2], Francesco Corrado[1], Rosario D'Anna[1], Isabella Neri[3], and Fabio Facchinetti[3]

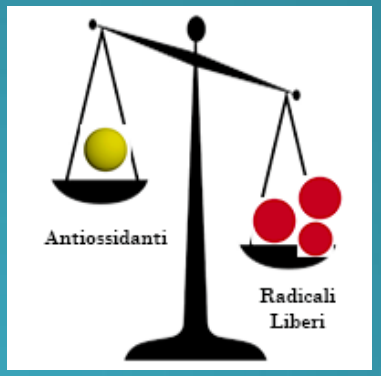
[1]Department of Pediatrics, Gynecology, Microbiology and Biomedical Sciences, University of Messina, Messina, Italy, [2]Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy, and [3]Obstetric Unit, Mother-Infant Department, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, 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/m^2). 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.

GLUTATIONE

- ✓ **Potente antiossidante cellulare: funzionando come donatore di elettroni, previene l'eccessiva ossidazione da parte dei radicali liberi potenzialmente dannosi anche per la fertilità**
- ✓ **Previene l'invecchiamento cellulare**
- ✓ **Migliora gli outcome metabolici in pazienti affetti da sindrome metabolica e NAFLD**



L'obesità, la sindrome metabolica il DGM sono quadri clinici caratterizzati da infiammazione cronica e accumulo dei radicali liberi dell'ossigeno.

L'associazione di glutatione e D-chiroinositolo garantisce un'azione sinergica su insulino-resistenza, infiammazione cronica e stress ossidativo tipicamente presenti nelle condizioni cliniche sopra citate.

GLUTATIONE

Il glutatione è responsabile di numerose azioni biologiche:

- E’ il più potente antiossidante delle nostre cellule: funzionando come donatore di elettroni previene l’eccessiva ossidazione da parte dei radicali liberi.
- E’ coinvolto nella detossificazione degli xenobiotici ossia sostanze estranee all’organismo come farmaci, tossine, additivi alimentari
- Ha una grande capacità disintossicante: grazie alla sua facoltà di chelare (legare) i metalli pesanti quali piombo, cadmio, mercurio ed alluminio li trasporta via eliminandoli dal corpo.
- Previene l’invecchiamento cellulare e l’apoptosi.
- E’ in grado di modulare la risposta immunitaria grazie al blocco della sintesi di citochine pro-infiammatorie

N-ACETIL CISTEINA

- ✓ La NAC fornisce al mitocondrio una scorta pronta di glutatione, composto fondamentale per l'eliminazione dei radicali liberi e per il mantenimento dell'equilibrio redox (equilibrio ossidazione-riduzione)
- ✓ Azione diretta antinfiammatoria attraverso il blocco dell' attivazione di NF-kB, fattore di trascrizione che induce l'espressione di geni che codificano per citochine proinfiammatorie.

MANGANESE

- ✓ Azione come cofattore di diversi enzimi implicati nel controllo della gluconeogenesi;
- ✓ Cofattore in vie implicate nell'eliminazione dei ROS

ACIDO FOLICO

- ✓ Regolatore del metabolismo dell'omocisteina, fattore associato ad aumento del rischio CV
- ✓ Azione nella prevenzione delle anomalie del tubo neurale

ASSORBIMENTO INTESTINALE (DUODENO)

ASSORBIMENTO INTESTINALE (DUODENO)

- ✓ **L’inositolo compete con gli stessi trasportatori del glucosio, per questo è necessaria l’assunzione a stomaco vuoto;**

EFFETTO DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON CHIROGLUTINA (L-GLUTATIONE E D-CHIRO-INOSITOLO), NAC, MYO-INOSITOLO, MANGANESE E ACIDO FOLICO IN GRAVIDANZE DI DONNE CON PREGRESSO DIABETE GESTAZIONALE

DOTT.SSA GAIA BALBONI

OBIETTIVO PRINCIPALE DELLO STUDIO è verificare se la supplementazione con questo integratore diminuisca l'incidenza di diabete gestazionale nelle gravidanze di donne con pregresso diabete gestazionale

POPOLAZIONE IN ESAME

Donne in gravidanza seguite presso gli ambulatori ostetrici del centro Salute Donna di Ferrara, reclutate alla prima visita ostetrica (entro la 11ª settimana di gravidanza) che:

Criteri di inclusione

- avevano sperimentato nella precedente gravidanza il diabete gestazionale

- con valori nel primo trimestre di glicemia (<126 g/dL a digiuno o < 200 in qualsiasi momento della giornata , tali anche ad un secondo controllo) e HBA1C (< 48 mml/Mol o <6,5%) nella norma, e non già diagnostici per diabete

***Criteri di esclusione*:**

- **diabete preesistente la gravidanza**
- **gravidanza multipla**
- **diete con esclusione di alimenti (es: vegetariane, vegane o diete per celiachia)**
- **assunzione di altri tipi di integratori di nutrienti e micronutrienti, eccetto folati e ferro (ammessi)**

A tutte le donne sono state fornite le stesse indicazioni a livello nutrizionale.

Alla prima visita di arruolamento , sono stati registrati i dati anamnestici peso, altezza e BMI basali, valutati i criteri di inclusione ed esclusione, la popolazione è stata poi suddivisa in due gruppi :

Gruppo A: ha assunto l'integratore (che contiene 400 mcg L-metilfolato di calcio)

Gruppo B: ha assunto solo acido folico 400 mcg;

Nei due gruppi le varie etnie sono equamente distribuite.

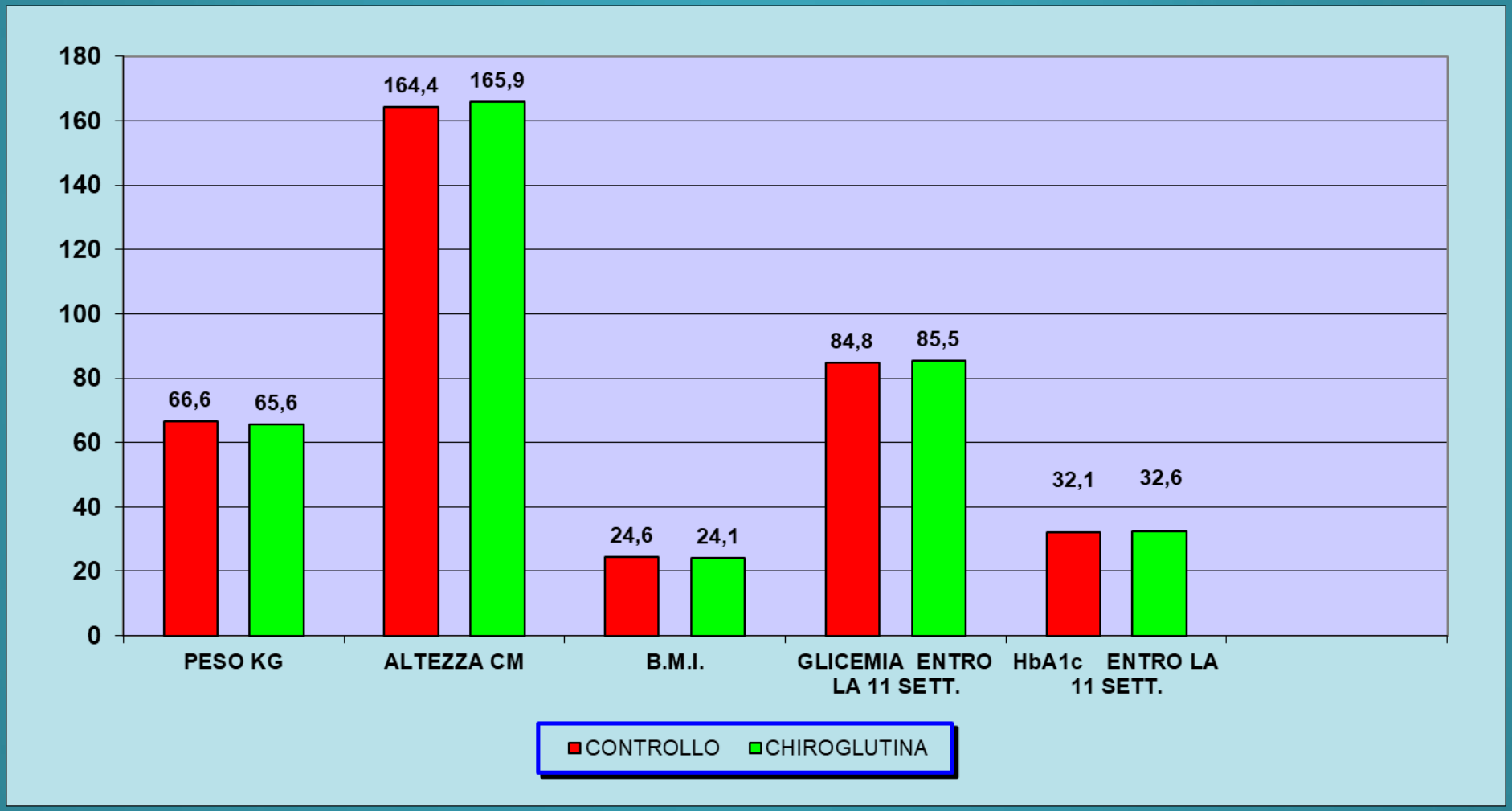
L’assunzione dell’integratore è iniziata entro la 11°-12° settimana di gravidanza e continuata fino almeno alla 28° settimana (quando viene effettuata la curva da carico di glucosio).

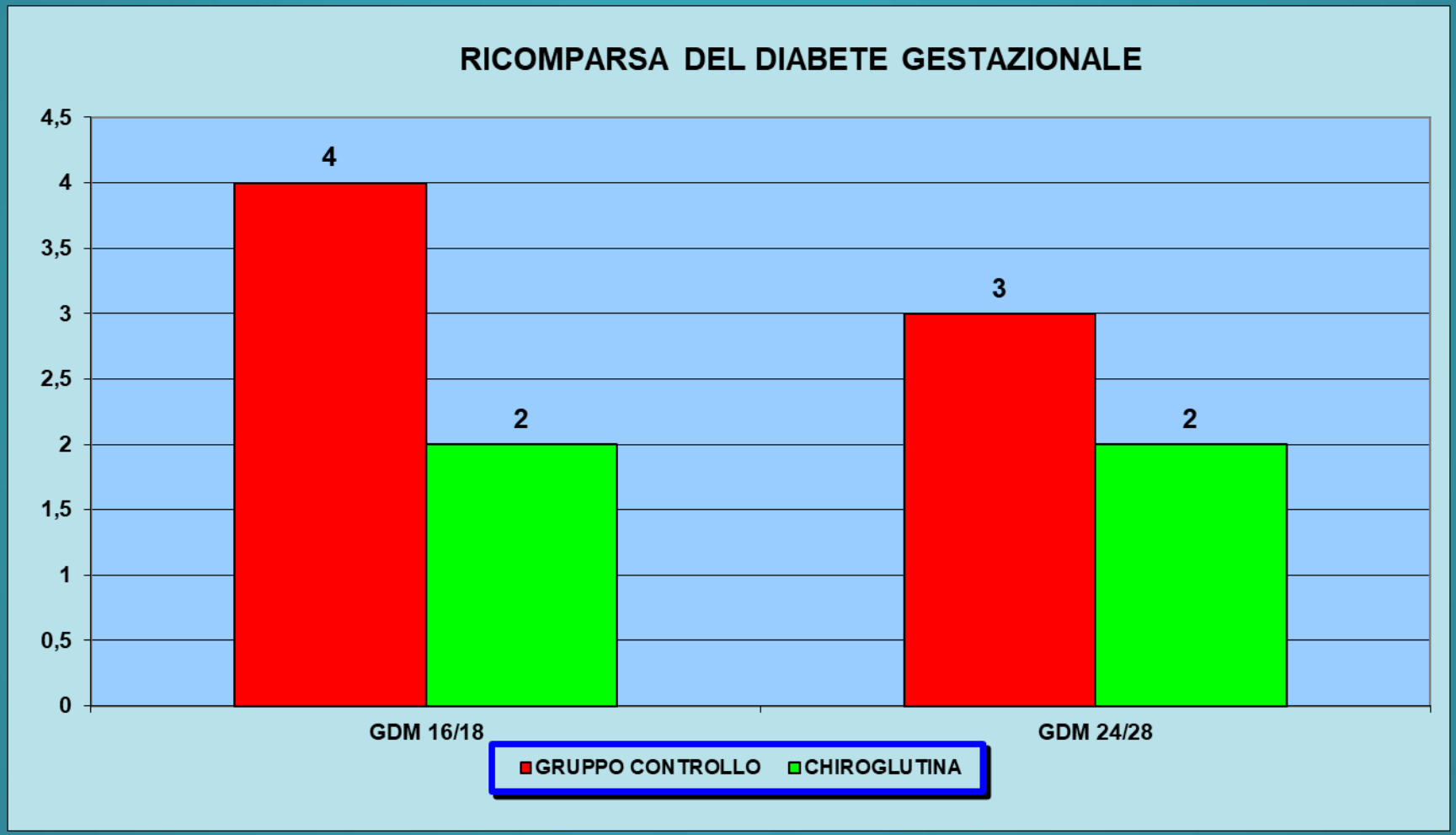
E' stata effettuata una curva da carico di glucosio (OGTT 75gr glucosio) alla 16/18 settimana e se negativa ripetuta alla 24 – 28° settimana (come da linee guida ISS, ADM)

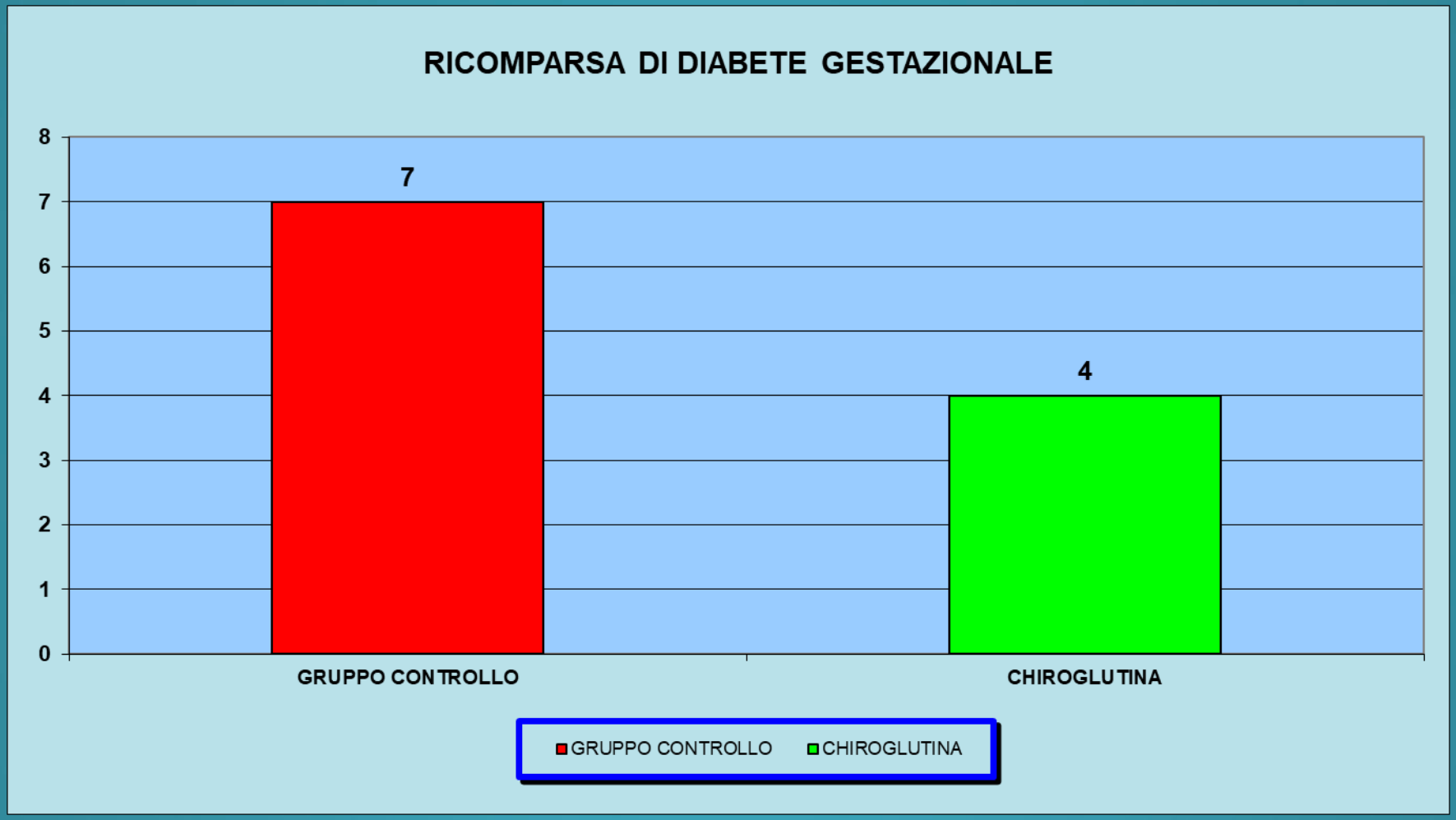
I risultati sono stati raccolti come presenza o meno di diabete gestazionale (Basandosi su OGTT diagnostica per diabete gestazionale come da linee guida)

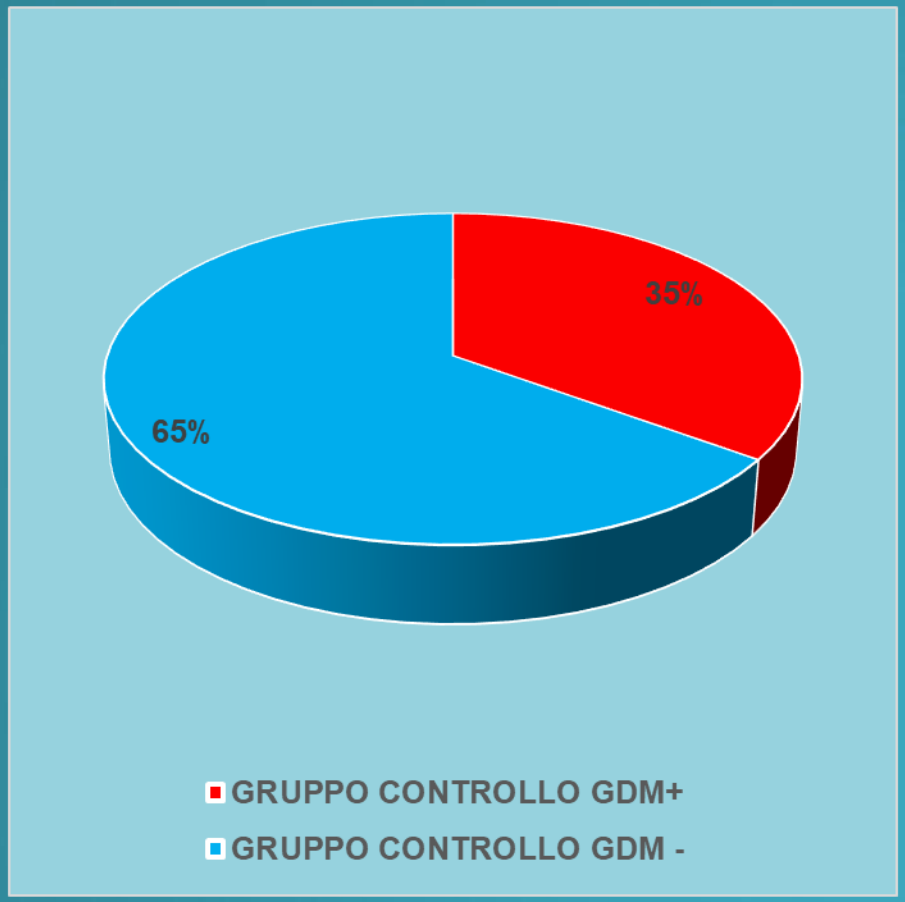
L'ipotesi che si voleva verificare è che la supplementazione con l'integratore possa contribuire alla diminuzione dell’incidenza di sviluppo di diabete gestazionale, in donne che lo hanno già sperimentato in una precedente gravidanza, riducendo di conseguenza anche le complicanze ostetriche ad esso correlate.

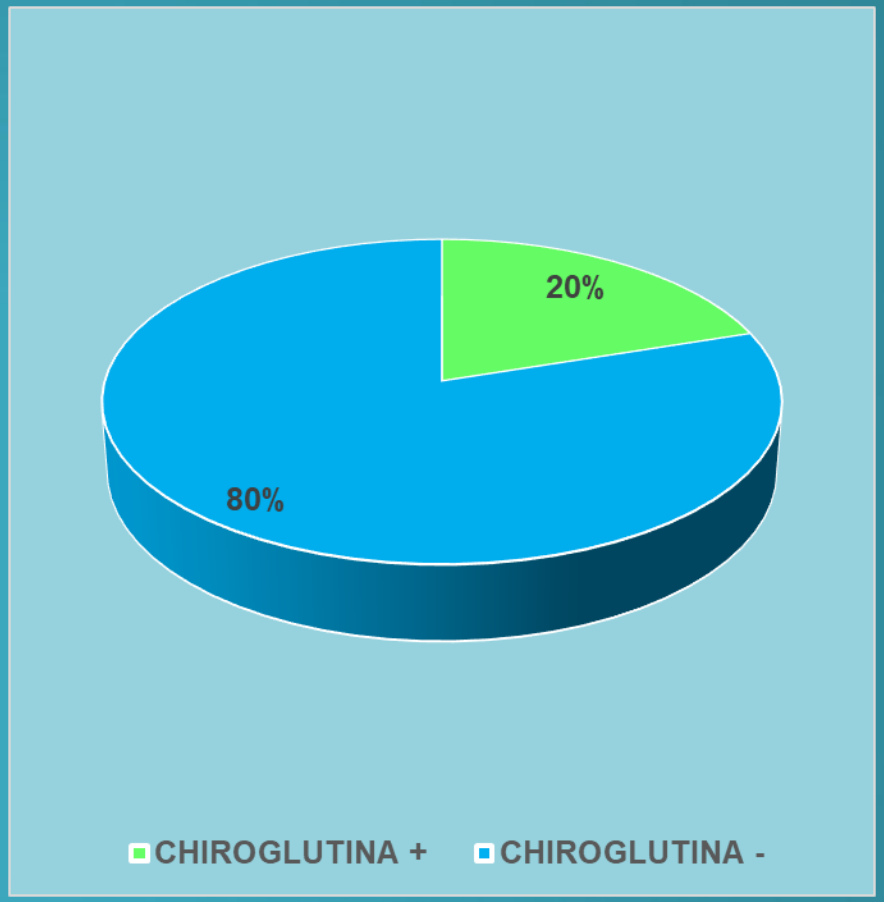
CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE




RICOMPARSA DEL DIABETE GESTAZIONALE
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
4
2
3
2
GDM 16/18
GDM 24/28
GRUPPO CONTROLLO
CHIROGLUTINA

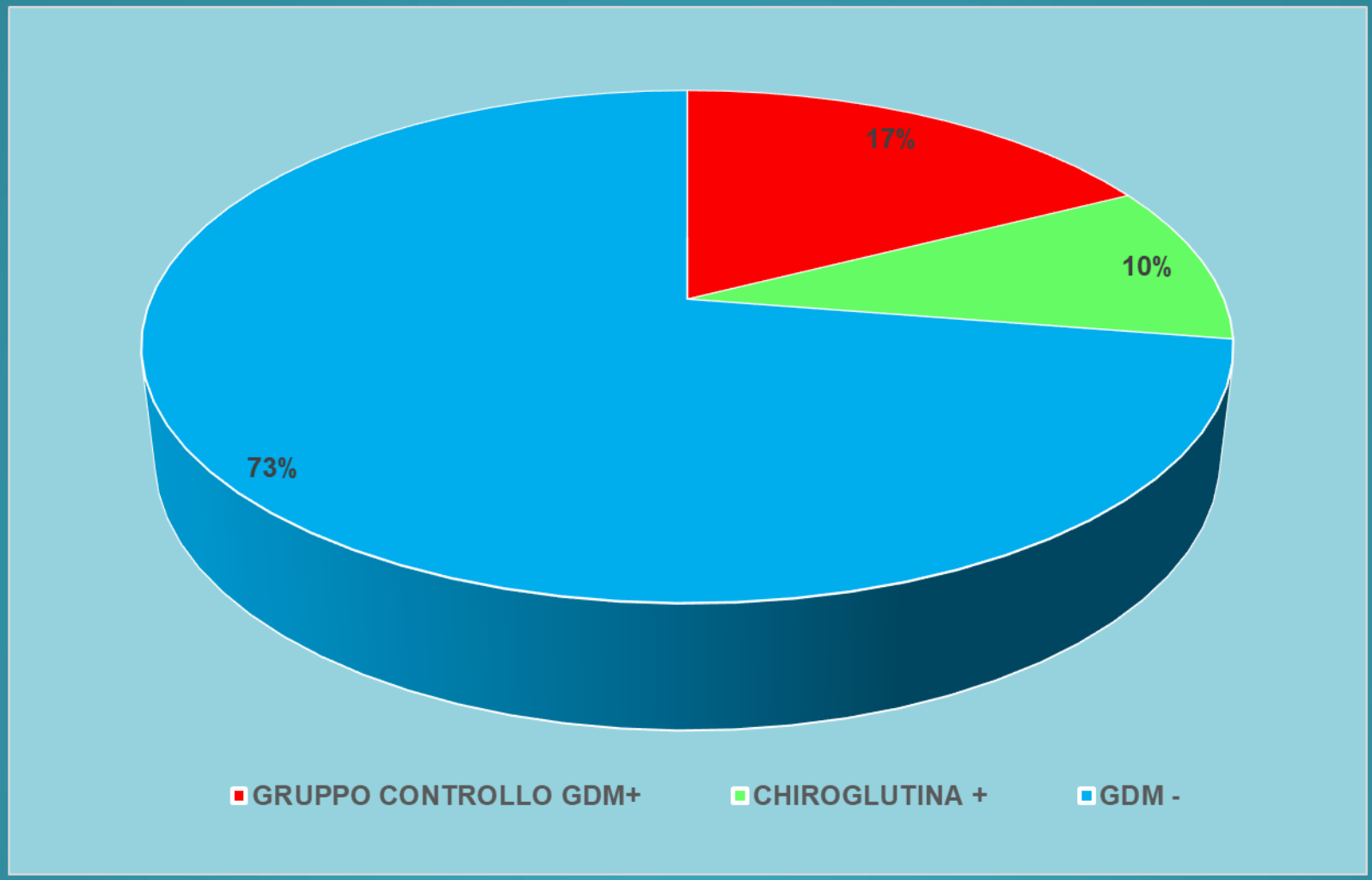

RICOMPARSA DI DIABETE GESTAZIONALE
8
7
6
5
4
3
2
1
0
7
4
GRUPPO CONTROLLO
CHIROGLUTINA
GRUPPO CONTROLLO
CHIROGLUTINA





Gruppo controllo percentuale di DGM

Gruppo chiroglutina percentuale di DGM



Distribuzione percentuale del GDM sul totale dei casi.

UNA LETTURA PIÙ ATTENTA

- ✓ **Nelle donne non trattate il 20% dei casi si sono riscontrati a 16/18 settimane e il restante 15% è insorto a 24/28 settimane.**
- ✓ **Nel gruppo di donne che ha assunto l'integratore il 10% dei casi si sono riscontrati a 16/18 settimane e il restante 10% è insorto a 24/28 settimane.**

Questo evidenzia una comparsa più dilazionata nel tempo nel gruppo di donne trattate.

La supplementazione di chiroglutina, quindi, sembrerebbe ritardare il tempo di insorgenza di GDM.

Il numero limitato dei casi esaminati non ci permette assolutamente di giungere a conclusioni che potrebbero non essere veritiere su larga scala

PERO’

1. **Ricomparsa di DGM a 16/18 sett. tra il gruppo controllo ed il gruppo integratore -50%**
2. **Ricomparsa di DGM a 24/28 sett. tra il gruppo controllo ed il gruppo integratore -33,4%**
3. **Ricomparsa di DGM a tra il gruppo controllo ed il gruppo integratore -42,9%**

Hippocrates

Grazie per la vostra
attenzione