



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

U.O.C. Clinica Ginecologica Ostetrica

Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

Direttore : Prof. Giovanni B. Nardelli

# **Ripercussioni fetali e disordini metabolici in pazienti con diabete gestazionale**

Dott.ssa M. V. Di Giovanni

## GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (GDM)

« Intolleranza al glucosio di entità variabile che inizia o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza e che nella maggior parte dei casi si risolve dopo il parto»

- prevalenza globale variabile, raggiunge il 20% in Asia, Medio Oriente, Nord Africa
- prevalenza in Italia 7,5%
- **DIAGNOSI e MONITORAGGIO**  
in Italia ci si attiene alle indicazioni previste dall'HAPO Study (2008).  
Si effettua a scopo diagnostico la curva da carico di Glucosio (OGTT) tra la 24° e 28° , applicando le linee guida SID e AMD del 2010.



## GESTATIONAL DIABETES MELLITUS (GDM)

[N Engl J Med](#). 2008 May 8;358(19):1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943.

### **Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes.**

[HAPO Study Cooperative Research Group](#), [Metzger BE](#), [Lowe LP](#), [Dyer AR](#), [Trimble ER](#), [Chaovarindr U](#), [Coustan DR](#), [Hadden DR](#), [McCance DR](#), [Hod M](#), [McIntyre HD](#), [Oats JJ](#), [Persson B](#), [Rogers MS](#), [Sacks DA](#).

[Diabetes Res Clin Pract](#). 2013 May;100(2):280-1. doi: 10.1016/j.diabres.2013.02.006. Epub 2013 Mar 21.

### **Contribute data to the 6th edition of the IDF Diabetes Atlas.**

[Guariguata L](#)<sup>1</sup>.

L'identificazione precoce delle donne con intolleranza glucidica ed il *monitoraggio degli effetti dell'iperglicemia* sullo sviluppo fetale assume un importante significato nella pratica clinica



Teoria della programmazione fetale

[Lancet](#). 1986 May 10;1(8489):1077-81.

### **Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales.**

[Barker DJ](#), [Osmond C](#).



# MODIFICAZIONI DEL METABOLISMO MATERNO

**La gravidanza è una condizione diabetogena.**

- Fasi precoci della gestazione: insulino-sensibilità

→ anabolismo e lipogenesi

- Terzo trimestre di gestazione: insulino-resistenza

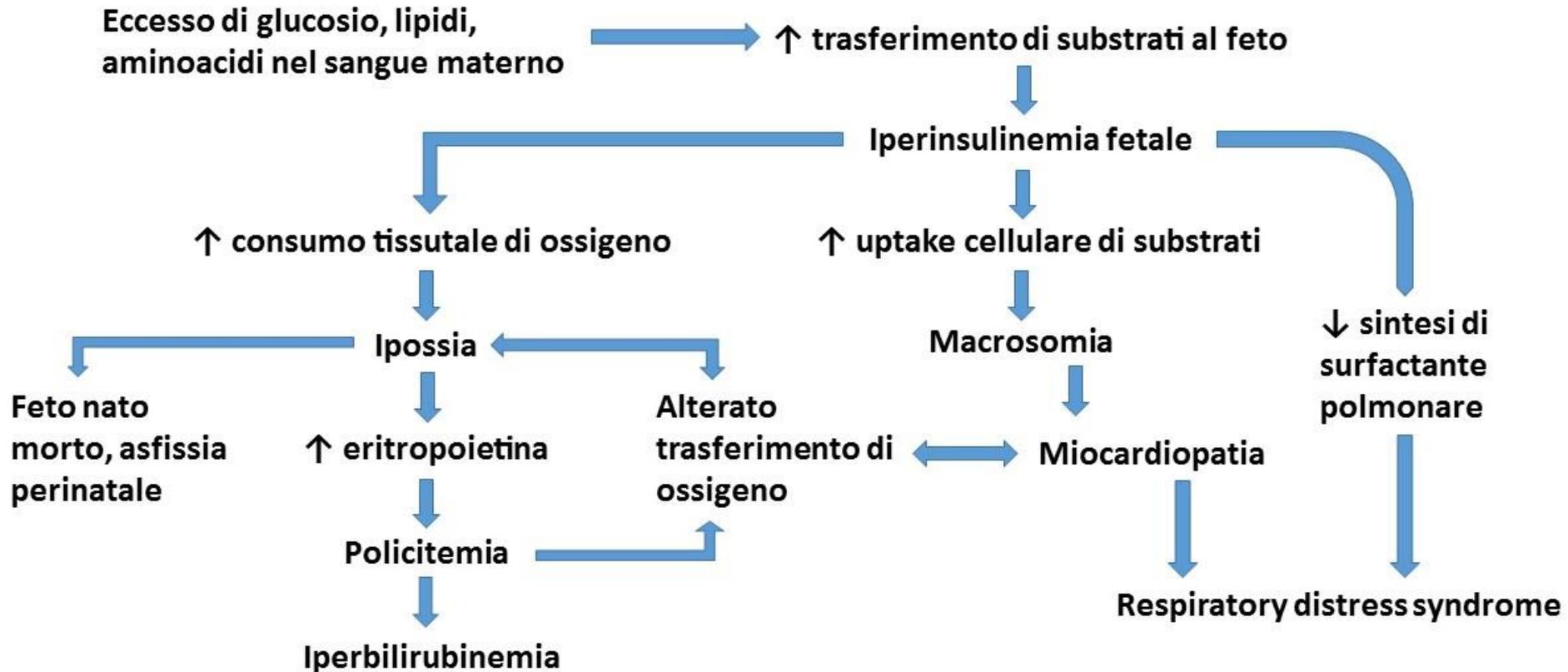
→ tendenza all'iperglicemia per mantenere un adeguato livello di glucosio per le necessità fetali e lipolisi per soddisfare le necessità energetiche materne. A termine della gravidanza il profilo lipidico presenterà un aumento della concentrazione di colesterolo, trigliceridi, LDL e HDL.

Le pazienti soggette a fattori di rischio per lo sviluppo di Diabete raggiungeranno più facilmente il valore soglia che condurrà all'intolleranza ai carboidrati.



# Complicanze fetali: BREVE TERMINE

## Esposizione intrauterina al diabete materno

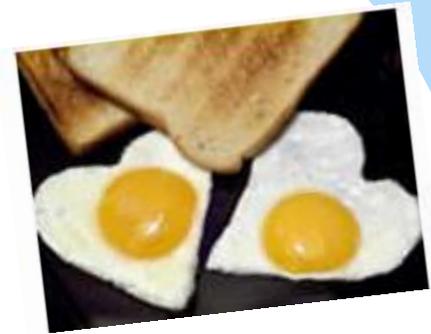


# Complicanze fetali: LUNGO TERMINE

- Obesità, diabete e sindrome metabolica
- Alterazione dell'organogenesi e sviluppo vascolare



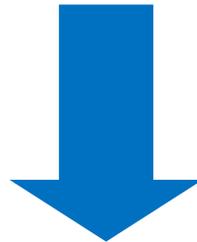
Effetto tossico di iperglicemia  
e iperlipidemia sullo sviluppo  
fetale



# SCOPO DELLO STUDIO:

*Endpoint primario:* individuare un nuovo marcatore metabolico nell'ambito del GDM in grado di predire il peso al parto

*Endpoint secondario:* valutare se lo stato metabolico materno (glicemico e lipidico) sia in grado di influenzare le pareti vascolari fetali mediante la misurazione dell'aIMT addominale



*In particolare:*

Valutare, mediante confronto ecografico e biochimico, come l'assetto metabolico caratteristico della condizione di GDM, possa influenzare l'apparato vascolare fetale

# MATERIALI E METODI:

## Studio retrospettivo caso-controllo

- Popolazione: 130 pazienti affette da GDM
- 130 controlli

Arruolate nel corso di un'indagine ecografica eseguita a 30 sg od a 35 sg

## Criteri di inclusione nello studio: diabete gestazionale dieta-trattato

- Criteri di esclusione: prom, diabete pregestazionale (tipo I o II), diabete gestazionale insulino-trattato, gravidanza gemellare, preeclampsia, HELLP Syndrome, insufficienza renale, disordini endocrini, infezioni materne, cromosomopatie, malformazioni fetali, obesità

### DATI ANAMNESTICI:

Età  
BMI basale e al parto  
Etnia

### DATI BIOCHIMICI:

Assetto glucidico (OGTT a 24 sg)  
Hb glicata  
Assetto lipidico (colesterolo, HDL, trigliceridi)

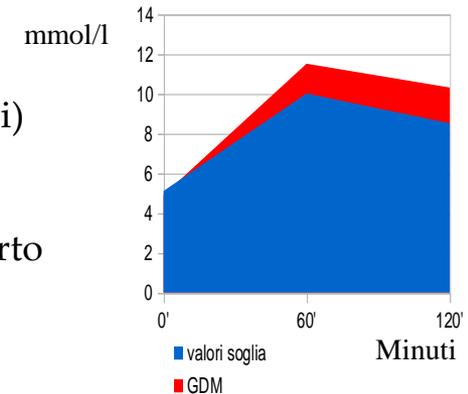
### DATI ECOGRAFICI:

Biometria fetale  
Flussimetria fetale e materna  
Spessore intima media aortico fetale (aIMT)  
Diametro aortico fetale

### DATI DEL PARTO:

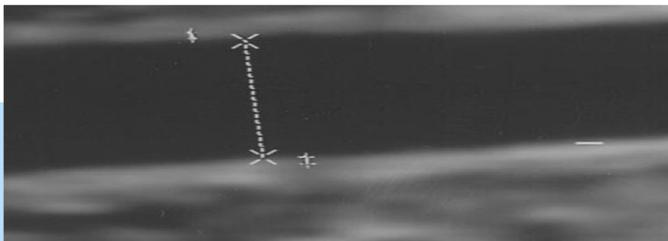
Settimana gestazionale al parto  
Modalità del parto  
Peso neonatale  
Lunghezza neonatale  
Sesso  
Apgar al 5'

Area under curve (AUC)



Calcolo dell'area sotto la curva.

Confronto tra valori soglia e caso positivo



# CARATTERISTICHE ANTROPOMETRICHE:

	30 sg			35 sg		
	Media casi	Media controlli	Valore-p	Media casi	Media controlli	Valore-p
BMI basale	26.7±7	23.54±4	0.08	25.33±6	23.55±5	0.14
Età	33.03±5	31.56±5	0.29	38.45±5	31.28±6	0.25

Dati espressi come media e SD

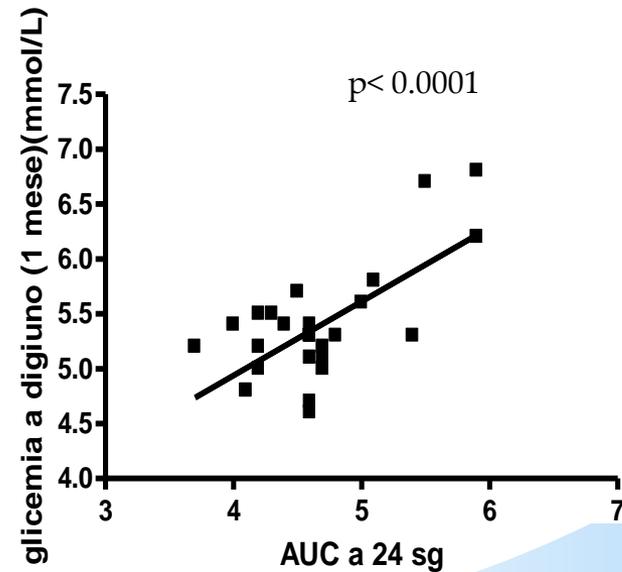
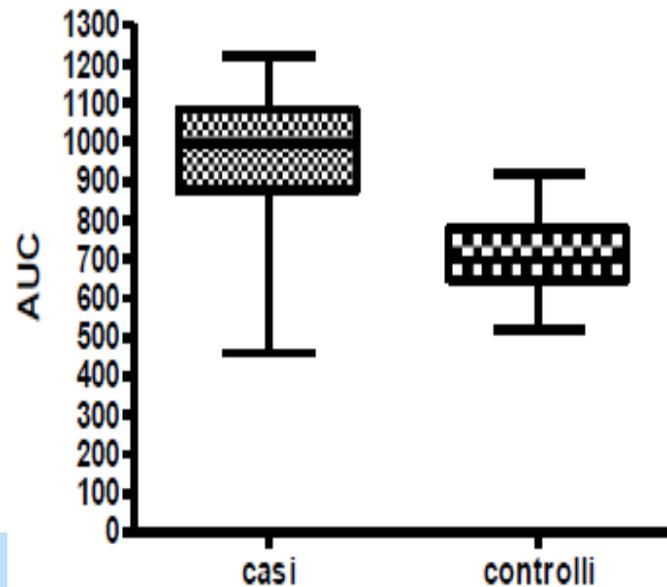
Le caratteristiche antropometriche delle pazienti sono risultate omeogenee nei casi e nei controlli

Non differenze statisticamente significative per **etnia** (68.5% caucasica) e **parità** nei due gruppi (65% primipare)

# PROFILO METABOLICO GLICEMICO A 24 SG:

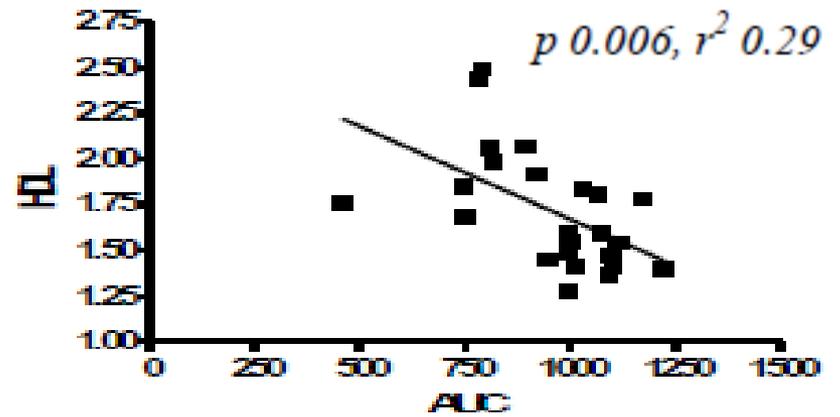
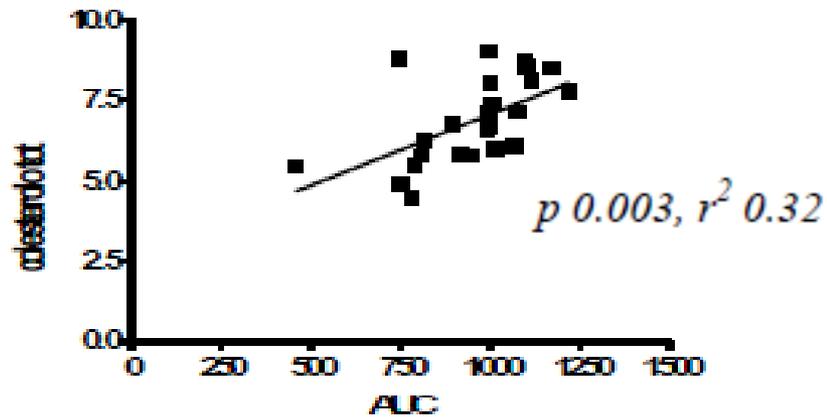
	Casi	Controlli	P-value
AUC	966±159	709±107	<0.0001
AUC Incrementale	227±136	44±108	<0.0001

Dati espressi come media e SD



# PROFILO LIPIDICO A 24 SG:

	Casi	Controlli	Valore p
Colesterolo	6.5±3.2	5.67±2.1	0.03
Trigliceridi	2.58±1,66	2.15±1.01	0.01
HDL	1.82±0.37	1.02±0.41	<0.0001



# DATI ECOGRAFICI:

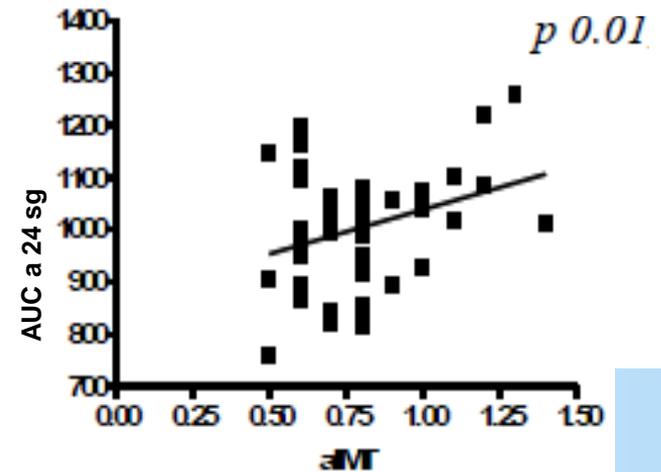
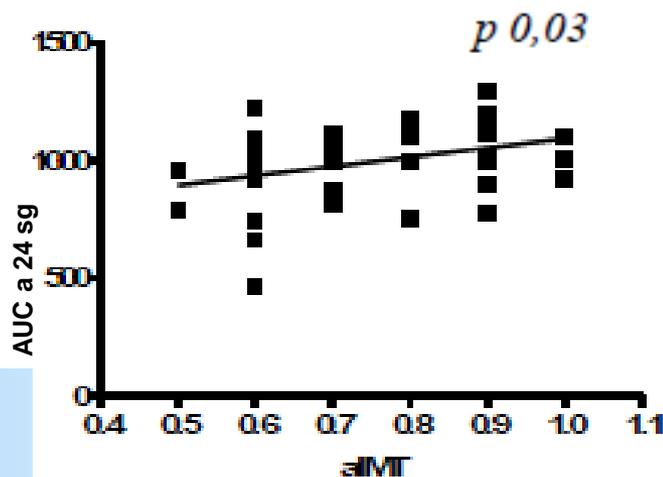
	30 sg			35 sg		
	Media casi	Media controlli	Valore- p	Media casi	Media controlli	Valore- p
CA	285.4±26	267±18.52	<0.0001	320.1±24.3	315.9±16.04	0.03
Stima peso	1974±4	1706±281	0.001	2685±524	2740±58	0.54
Percentile peso stimato	81.48±13	62,25±21	0.003	67.28±22	57.48±26	0.05

Il confronto dei dati relativi a casi e controlli risulta più significativo a 30 rispetto a 35 sg.

# DATI ECOGRAFICI:

	casi	controlli	*	casi	controlli	*
aIMTpost	0.86±0.87	0.60±0.15	<0.0001	0.74±0.21	0.64±0.19	0.0006
Diametro	3.95±0.73	3.65±0.62	<0.0001	4.81±0.72	4.41±1	0.03
aIMTant	0.7±0.14	0.60±0.18	<0.0001	0.71±0.24	0.67±0.24	0.07

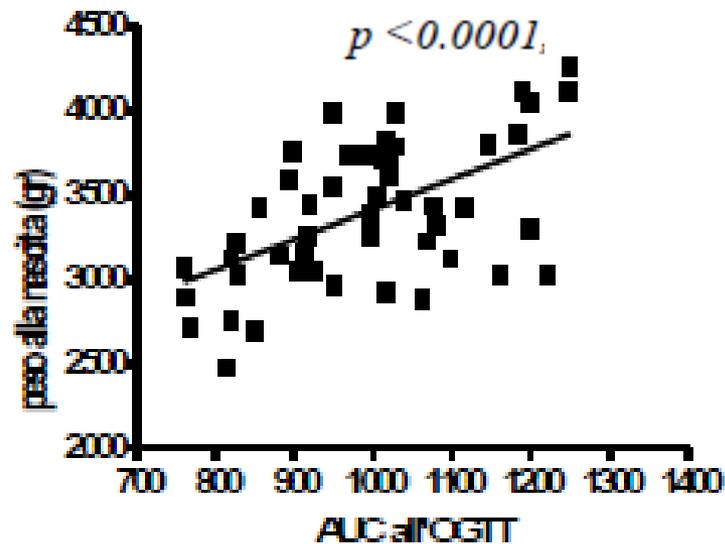
Si riscontra correlazione positiva tra i valori dell'AUC e aIMT



# DATI AL PARTO:

	Media casi	Media controlli	Valore p
Peso alla nascita	3381±452	3217±402	0.06
Percentile peso	59.82±28.38	45.25±26.18	0.08

Sg al parto	39±0.3	39±0.4	0.13
P. vaginale	60%	58%	
Taglio cesareo	40%	42%	
Apgar s. 5 min	9	10	



## Cosa aggiungono i nostri dati a quanto già noto?



I risultati ottenuti si inseriscono nel contesto della teoria di Barker della “**programmazione fetale**” per cui un ambiente intrauterino sfavorevole “programmerebbe” il prodotto del concepimento ad eventi cardiovascolari e diabete di tipo 2 in età adulta.

1



I dati raccolti mostrano la possibile influenza delle condizioni metaboliche materne *sulla funzionalità endoteliale già in epoca prenatale*

2

Si è individuato un nuovo parametro glucidico, rappresentato dall' AUC eseguito a 24 settimane, che risulta in grado di correlare con il **peso al parto** e con lo **spessore vascolare fetale** a 30 e 35 settimane di gravidanza



Un adeguato trattamento dietetico consente di ottenere nelle pazienti con diabete gestazionale un buon outcome neonatale.

Il percentile del peso stimato fetale, della circonferenza addominale fetale, del peso al parto ed il profilo lipidico eseguito alla 30<sup>a</sup> settimana depongono per **un assetto metabolico materno** in grado di influire sulla **crescita fetale e sul suo benessere vascolare**.



Figli di madre diabetica, seppur dieta trattata, oltre al routinario controllo glicemico al parto, dovrebbero essere sottoposti ad un **attento follow up** pediatrico, volto all'indagine metabolica, vascolare e dello stile di vita per correggere eventuali errate abitudini.

## Spunti per le prossime ricerche



Ampliamento della casistica fetale

Follow up vascolare in epoca pediatrica per valutare a distanza di tempo se lo spessore aIMT si mantiene aumentato nei figli di madre diabetica

Follow up metabolico in epoca pediatrica per valutare se figli di madre diabetica presentano, considerata come variabile indipendente lo stile di vita, un trait metabolico diverso dai controlli

Valutare il ruolo predittivo dell'AUC sul peso fetale nel contesto del diabete insulino-dipendente