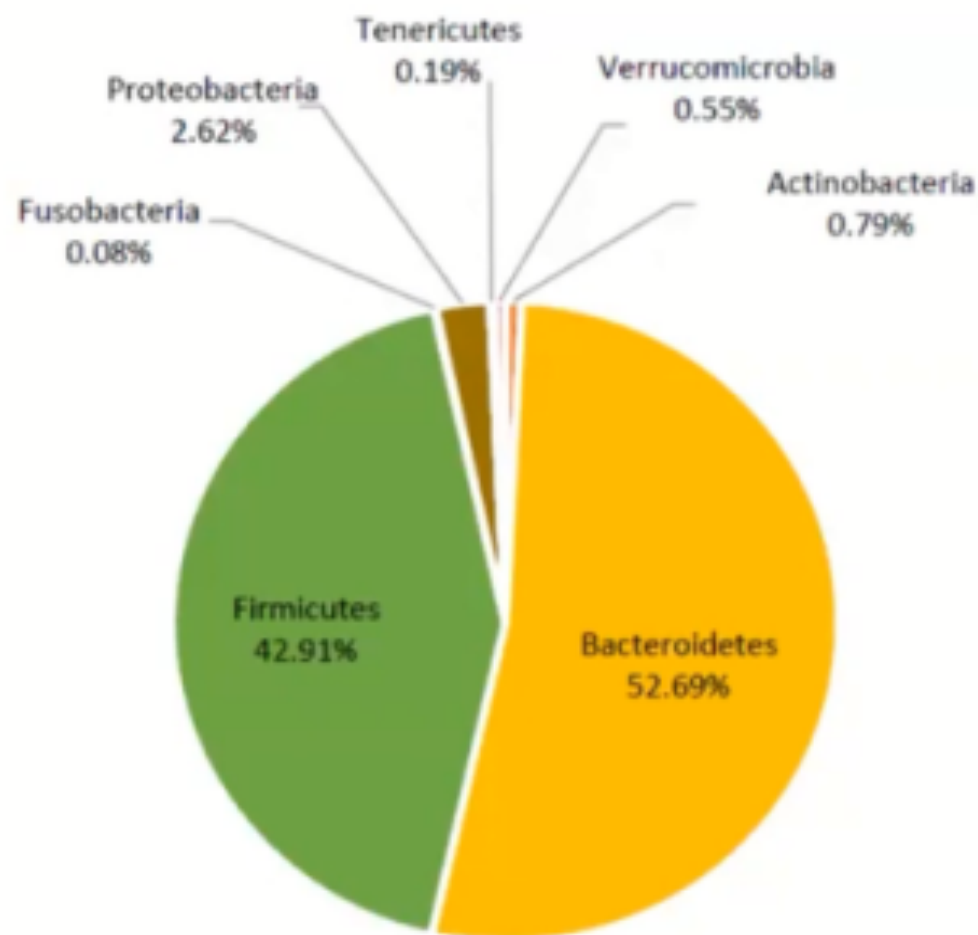


MICROBIOMA MATERNO E DIABETE GESTAZIONALE :LUCI E OMBRE

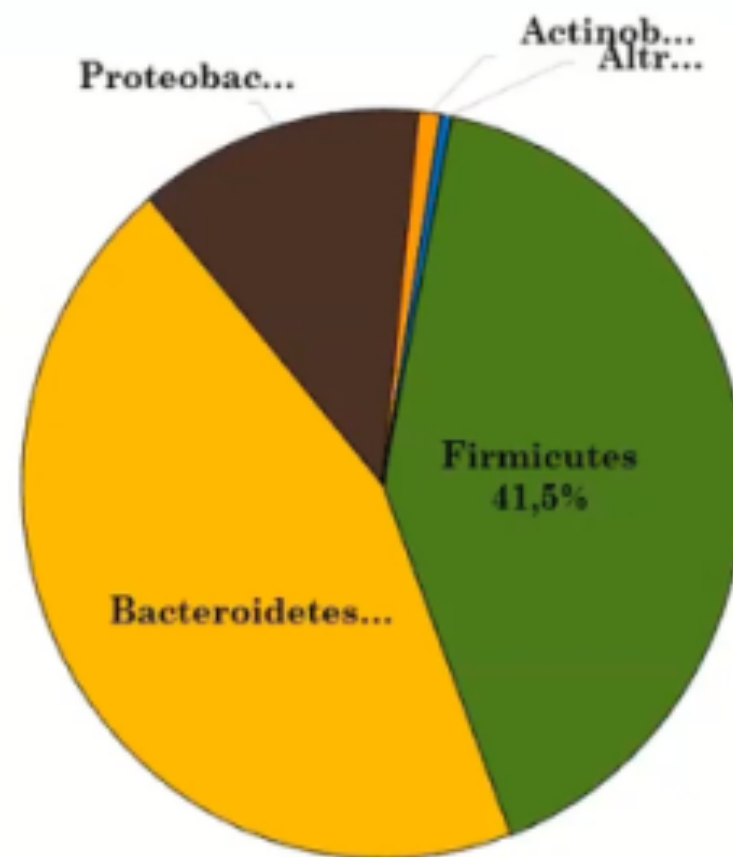
Dott. Francesco Bernasconi
U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia
Ospedale Sacra Famiglia di Erba

- While some of the pregnancy- associated hormonal and metabolic changes have been known for decades (Kumar and Magon, 2012)
- The dramatic changes in maternal microbiome composition that take place during gestation have only recently been appreciated.

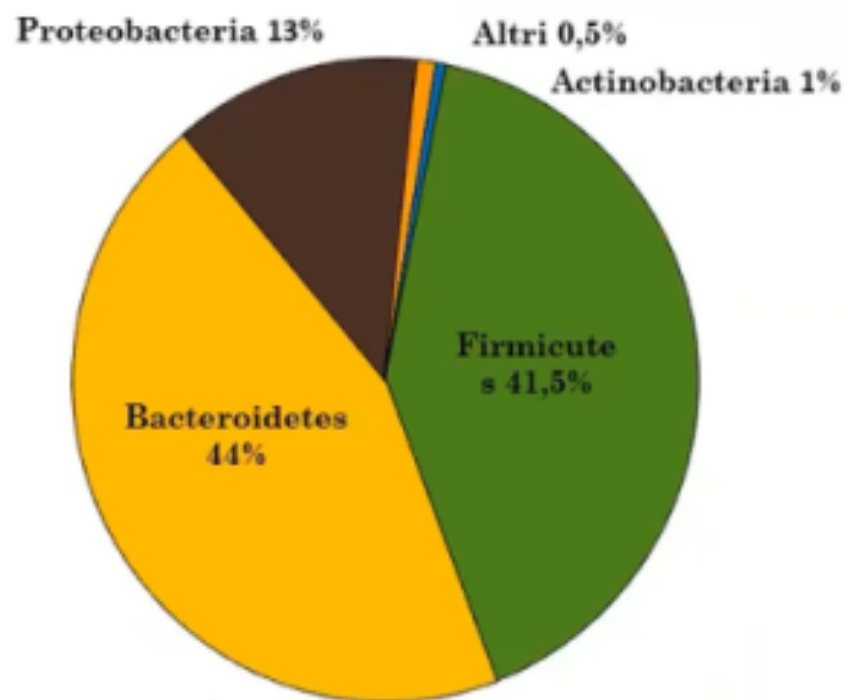
Adulto



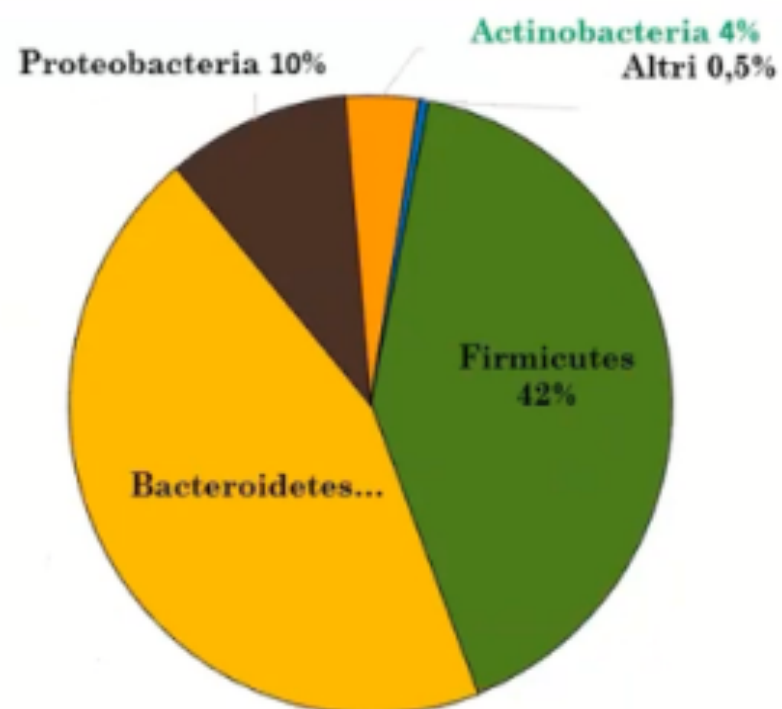
Donna in gravidanza 32 w



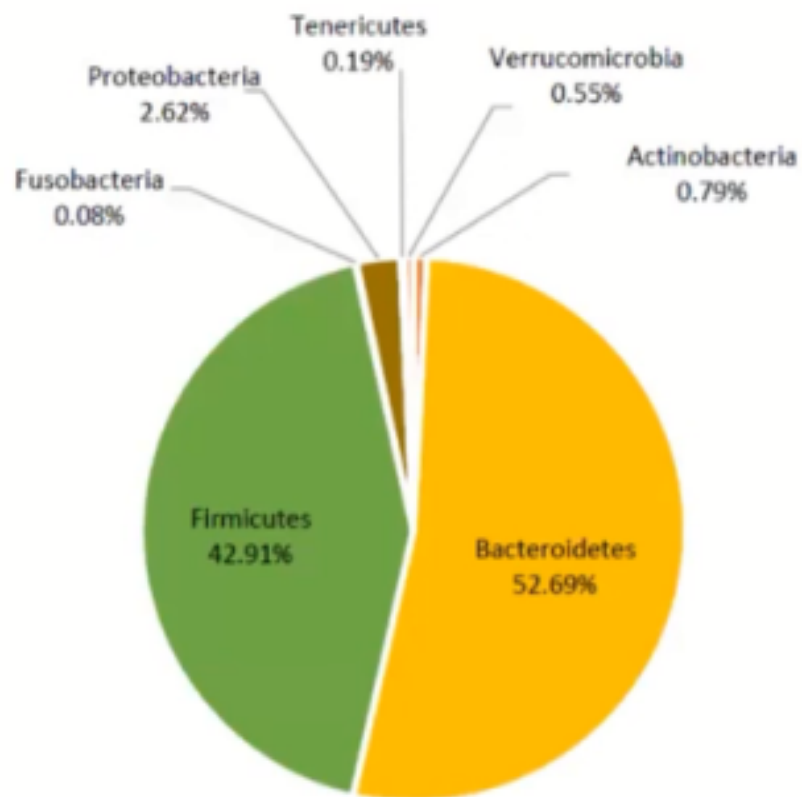
Gravidanza 32 w



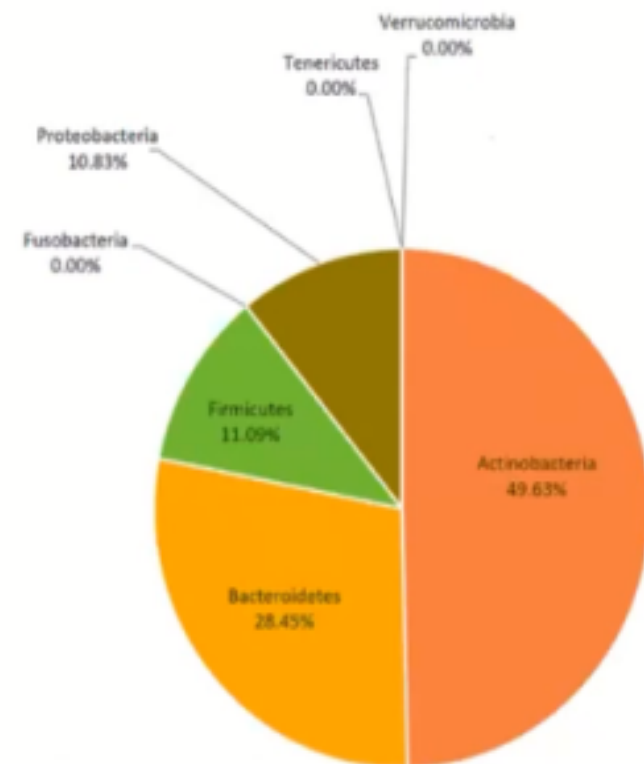
Gravidanza a termine



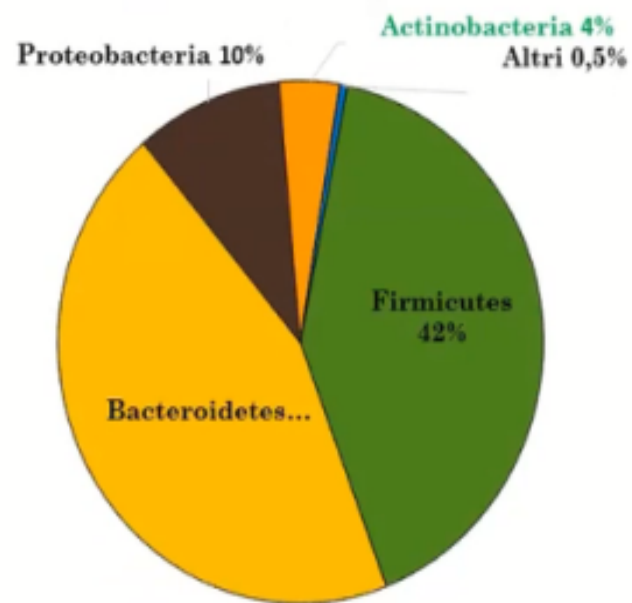
Adulto



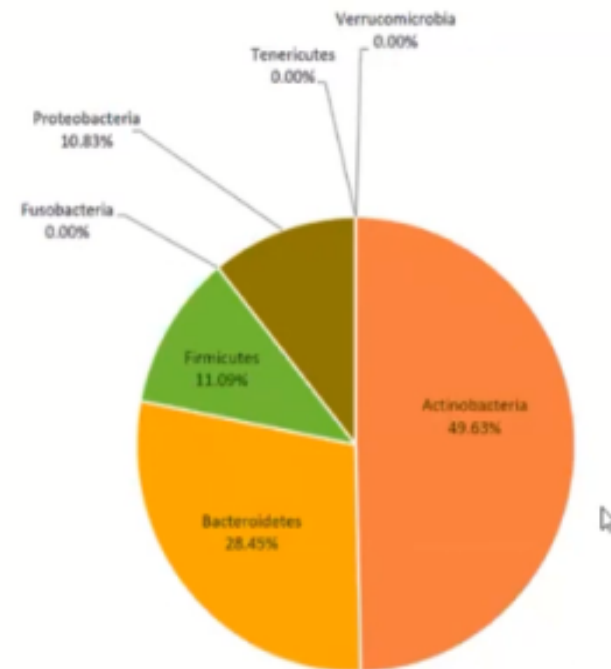
Lattante nato da PS allattato al seno

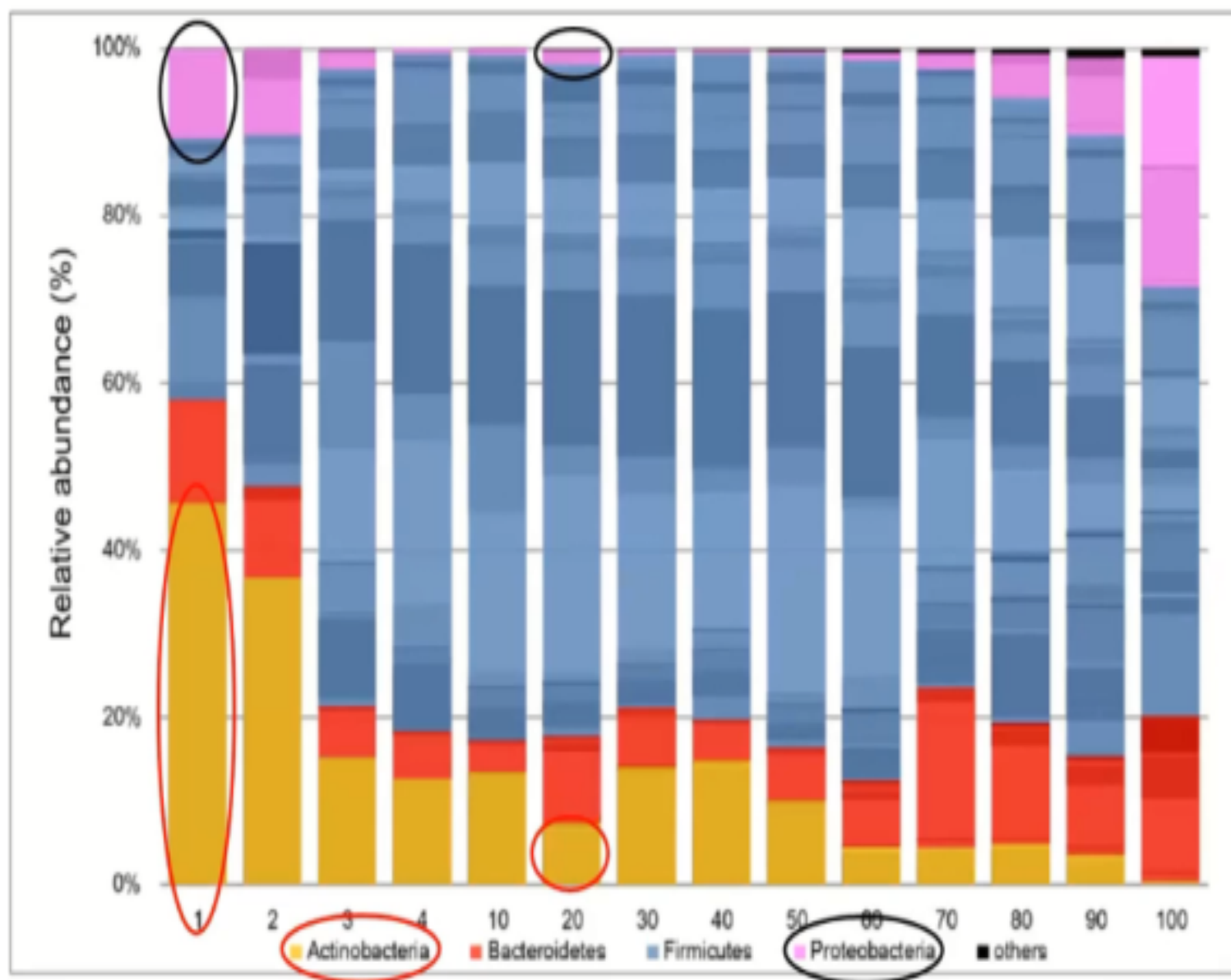


Gravidanza a termine



Lattante nato da PS allattato al seno



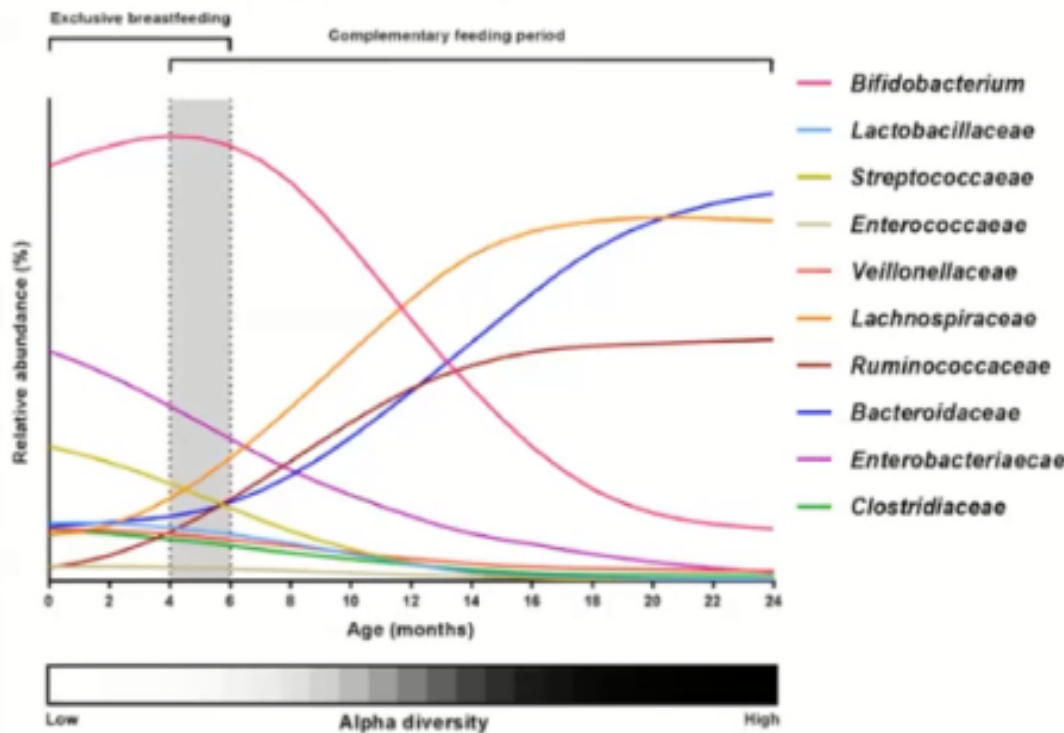


First Foods and Gut Microbes

frontiers
in Microbiology

Martin F. Laursen¹, Martin I. Bahl¹, Kim F. Michaelsen² and Tine R. Licht^{1*}

¹ National Food Institute, Technical University of Denmark, Søborg, Denmark, ² Department of Nutrition, Exercise and Sports, University of Copenhagen, Frederiksberg, Denmark



Variazioni del microbiota intestinale nei primi mesi di vita

Enterobacteriaceae (proteobatteri) nella fase iniziale (conseguenza dell'acquisizione da parte della madre)

Obiettivo: creare nell'intestino neonatale l'ambiente microaerofilo necessario per lo sviluppo di specie anaerobie, tra cui i bifidobatteri

Oral microbiota:

Viable counts ↑

Porphyromonas gingivalis ↑

Aggregatibacter actinomycetemcomitans ↑

Candida ↑

Placental microbiota:

Presence of aerobic and anaerobic bacteria

Gut microbiota:

Actinobacteria ↑

Proteobacteria ↑

Faecalibacterium ↓

α-diversity ↓

β-diversity ↑

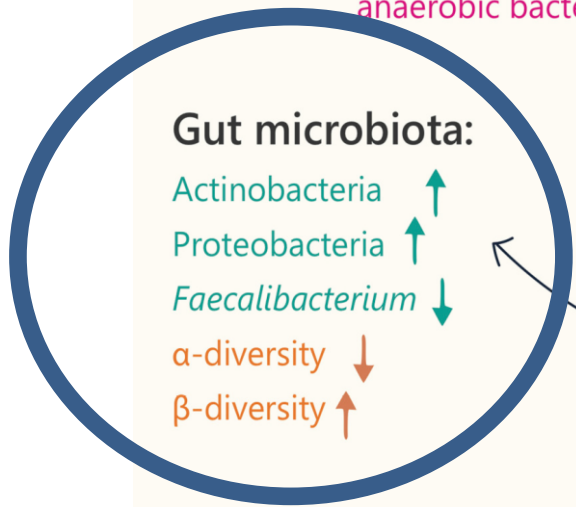
Vaginal microbiota:

Lactobacillus ↑

α-diversity ↓

β-diversity ↓

Stability ↑



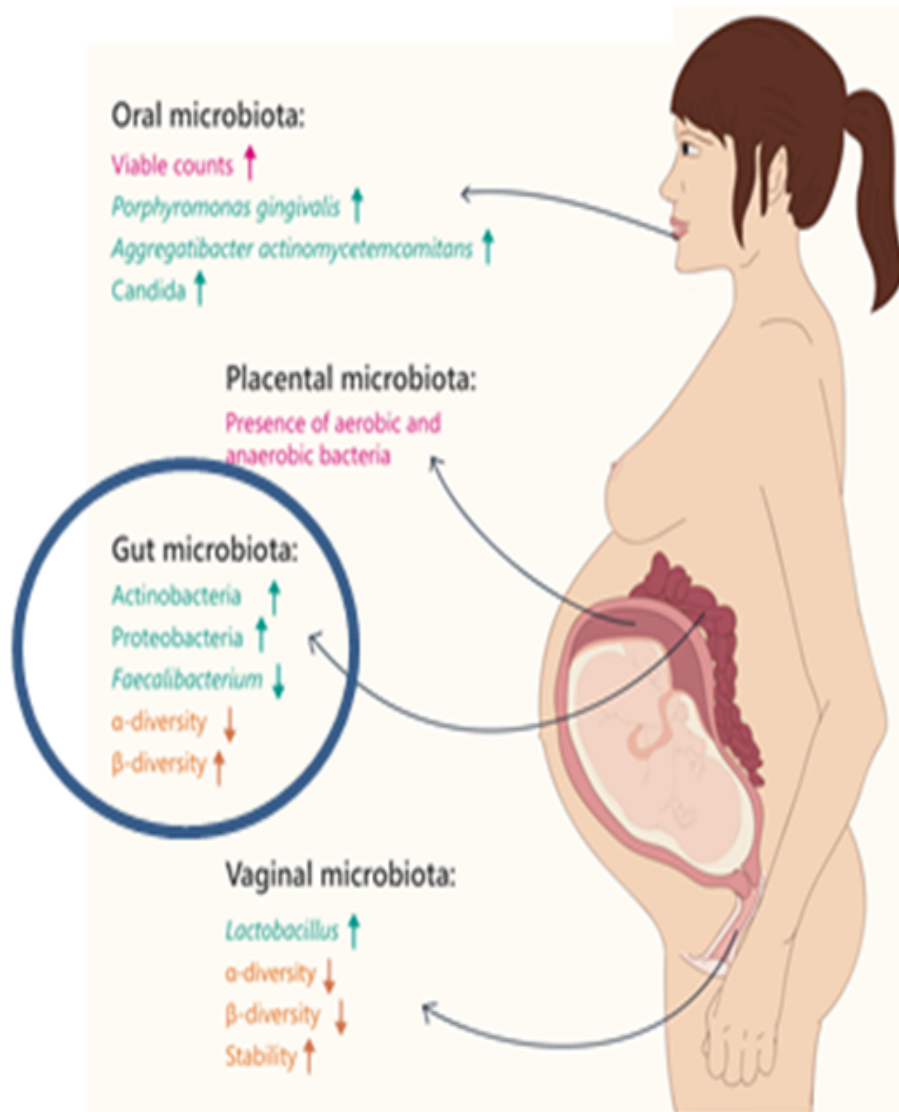
- Healthy pregnancy is characterized by an increase in the bacterial load and profound alterations in the composition of gut microbiota (Collado et al., 2008; Koren et al., 2012).
- In the first trimester of pregnancy, the gut microbial composition is similar to that of healthy, non-pregnant women.

- However, from the first to the third trimester, the gut microbiota composition changes dramatically.
- These changes are characterized by increased abundance of members of the Actinobacteria and Proteobacteria phyla, as well as a reduction in individual richness (alpha diversity; Koren et al., 2012).

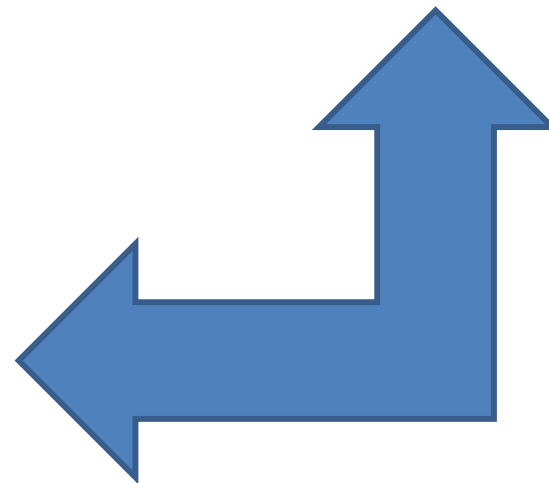
- In addition, levels of *Faecalibacterium*, a butyrate-producing bacterium with anti-inflammatory activities, which is depleted in metabolic syndrome patients (Haro et al., 2015), are significantly decreased in the third trimester of pregnancy.

- The between-subject diversity (beta diversity) increased in the third trimester, coupled with weight gain, insulin insensitivity, and higher levels of fecal cytokines, **reflecting inflammation** (Koren et al., 2012).

Infiammazione,insulino-
resistenza,aumentata permeabilità
dellap rete intestinale

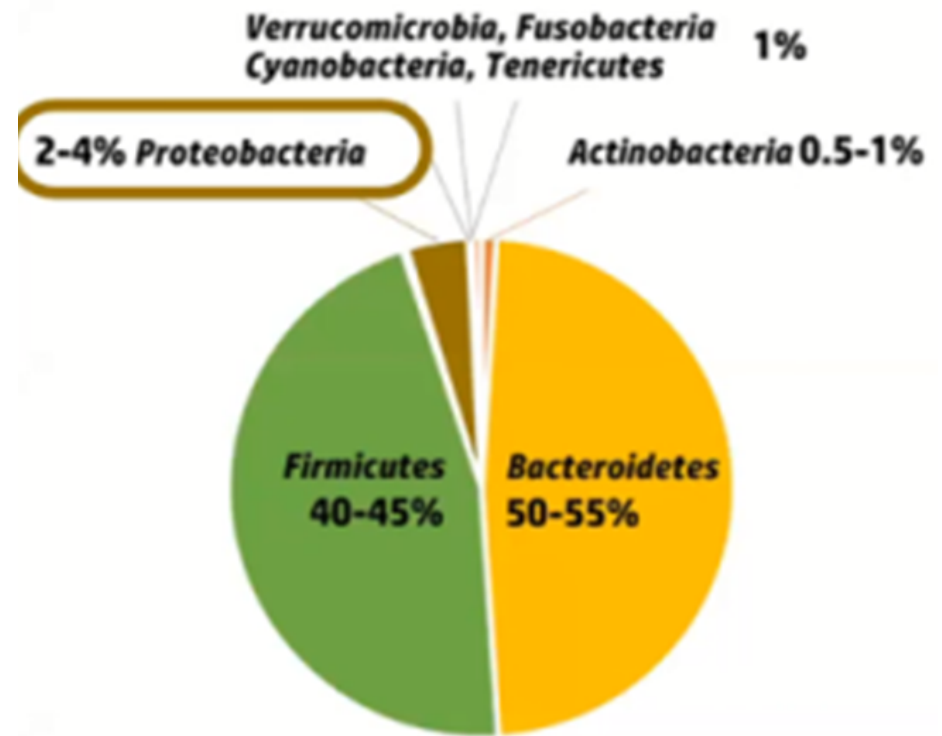


Infiammazione, insulino-resistenza, aumentata permeabilità della parete intestinale



Phylum Proteobacteria

- Gram – pro-infiammatori
- Fisiologicamente abbondanti solo nei neonati e nelle donne in gravidanza, dove sotto la spinta ormonale possono arrivare oltre il 10%

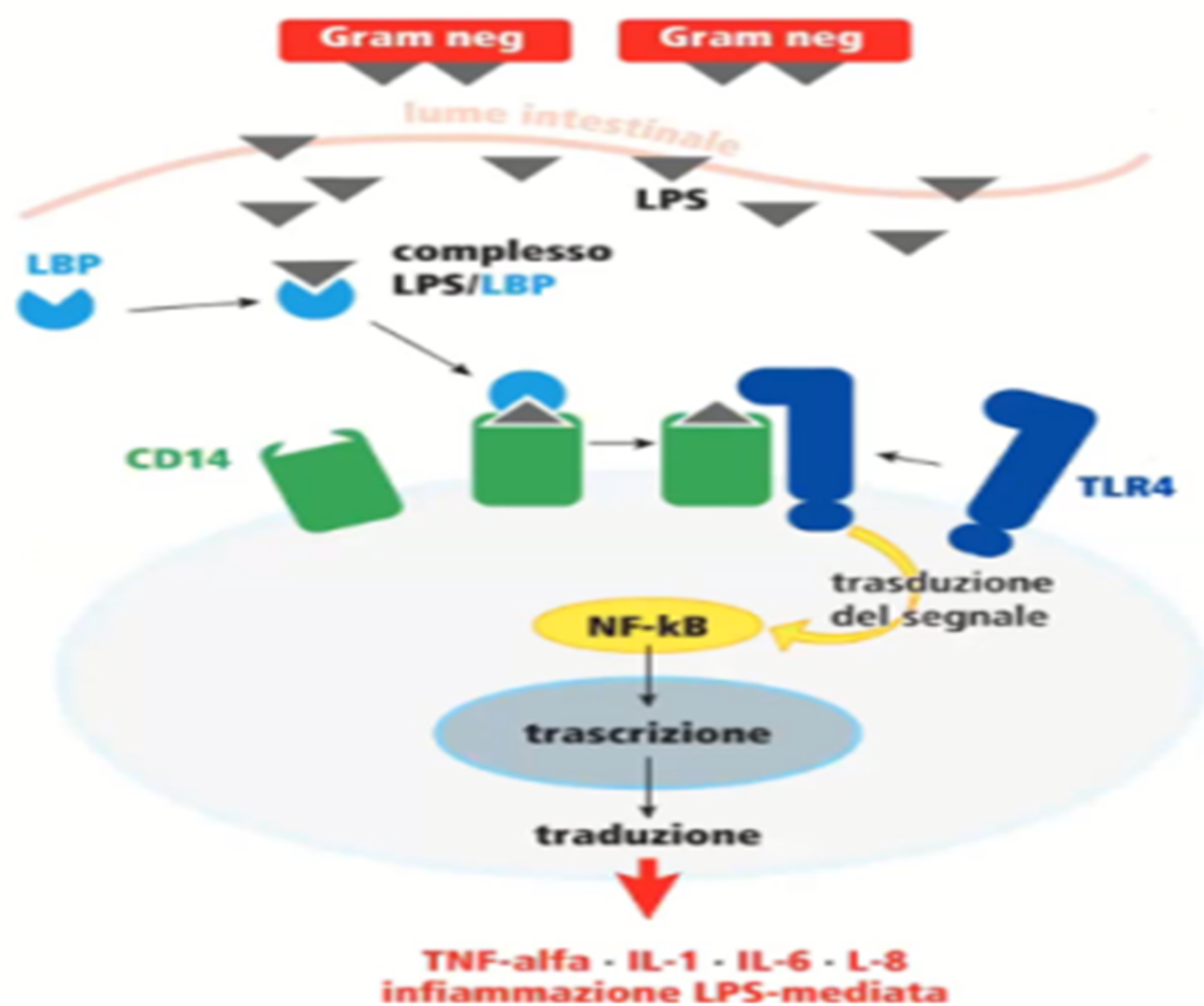


E' costituito da sub-phyla :

- alfa- Proteobacteria (Chlamydia, Rickettsia, Brucella)
- beta-Proteobacteria (Neisseria)
- gamma-Proteobacteria (Enterobacter , E.Coli , Klebsiella, Legionella, Proteus , Haemophilus, Moraxella, Shigella, Vibrio, Salmonella, Yersinia, Pseudomonas)
- delta-Proteobacteria (Desulfovibrio)
- epsilon-proteobacteria (Campylobacter, H.Pylori)

Infiammazione LPS mediata

- ▶ La crescita dei Proteobacteria è caratterizzata da un aumento della produzione di lipopolisaccaridi (LPS) liberati dalla membrana batterica nell'ambito dell'apoptosi fisiologica nel ciclo vitale dei batteri Gram - di cui viene incrementato il turnover in modo esponenziale.
- ▶ LPS è un'endotossina molto tossica e provoca un'intensa risposta di tipo infiammatorio da parte dell'organismo.
- ▶ L'incremento dei livelli di LPS attiva, legandosi ad una proteina (LBP), i **recettori dell'immunità innata** quali i CD14 e i Toll like receptor (TLR 4) e la liberazione citochine infiammatorie come TNF alfa, IL1 Beta e IL 6. Si determina un aumento della permeabilità dell'epitelio intestinale ma anche di quella vascolare .

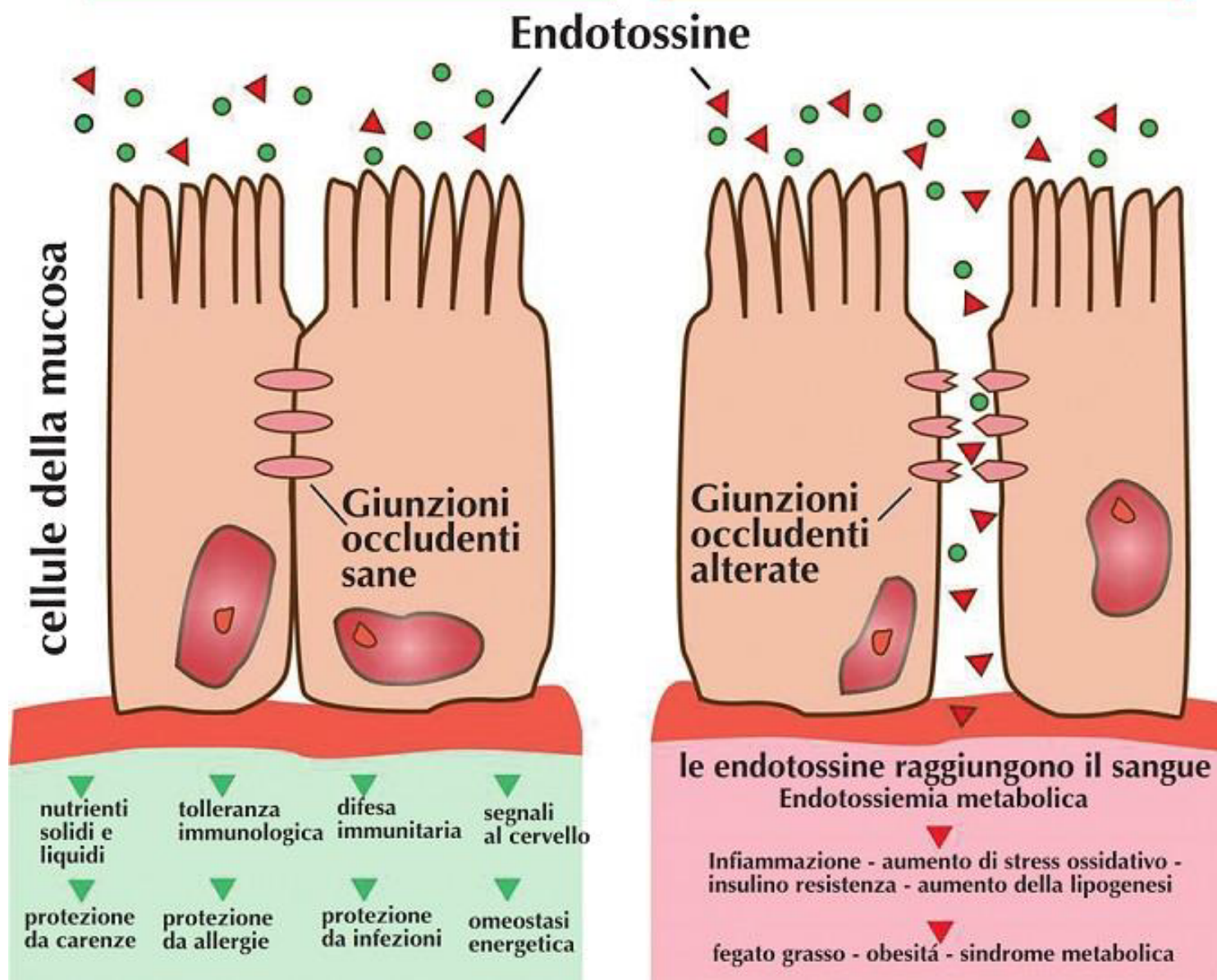


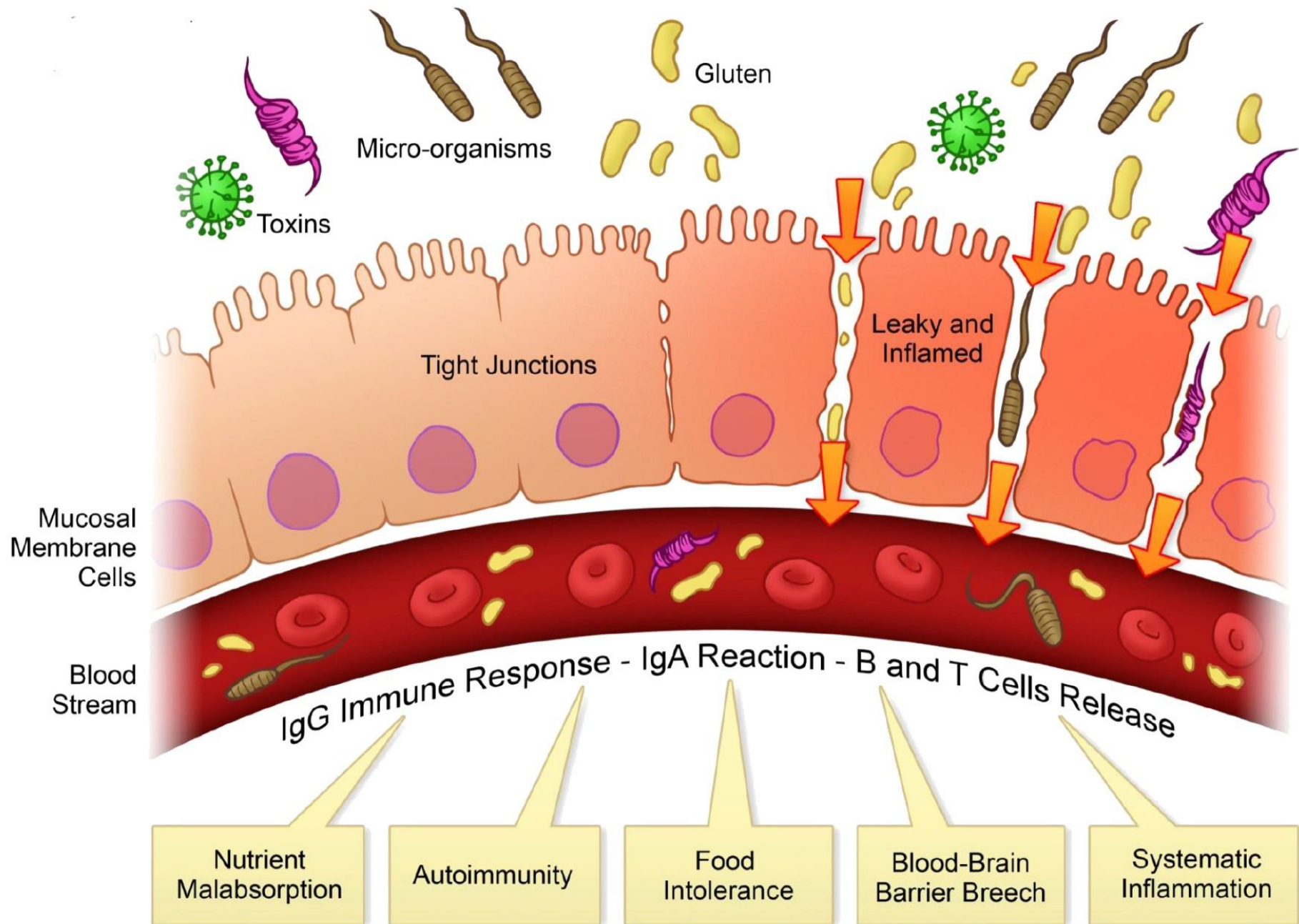
- Quando i LPS permeano l'intestino e raggiungono il circolo si coniugano con la proteina di fase acuta epatica LPB
- Il complesso LPS/LPB si lega ai recettori CD14 e TLR 4 attivando il macrofago a rilasciare TNF- α e IL1 - IL6 – IL 8

- TNF-a : indebolimento delle giunzioni serrate con aumento della traslocazione di LPS e patogeni
- IL -1, IL-6, IL-8 : infiammazione subclinica LPS mediata
- Attivazione del primo meccanismo di difesa immunologico (TH1)

barriera intestinale sana

barriera intestinale alterata





LOW-GRADE CHRONIC INFLAMMATION

- **Ginecologia**
- **VVC–VB-GSM**
(alterazione microbioma vaginale)
- **Vulvodinia**
- **Il dolore pelvico cronico**
- **Irritable Bowel Syndrome IBS**
- **IBD Inflammatory Bowel Disease**
- **colite ulcerosa, morbo di Crohn**
- **UTI.....Dolore Vescicale**
- **Infertilità'.....**
- **Ostetricia.....**



Endotoxin Producers Overgrowing in Human Gut Microbiota as the Causative Agents for Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Na Fei,^a Aurélie Bruneau,^a  Xiaojun Zhang,^b Ruirui Wang,^b Jinxing Wang,^b Sylvie Rabot,^a Philippe Gérard,^a Liping Zhao^{b,c}

^aUniversité Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, Micalis Institute, Jouy-en-Josas, France

^bState Key Laboratory of Microbial Metabolism, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, People's Republic of China

^cMinistry of Education Key Laboratory for Systems Biomedicine, Shanghai Centre for Systems Biomedicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, People's Republic of China

January/February 2020 Volume 11 Issue 1 e03263-19

 msystems.org

Tre ceppi che producono endotossina LPS

- ▶ *Enterobacter cloacae* B29,
- ▶ *Escherichia coli* PY102 e
- ▶ *Klebsiella pneumoniae* A7, che crescono nell'intestino di volontari patologicamente obesi con fegato grasso grave, hanno indotto NAFLD quando monoassociati con topi GF su HFD, mentre solo HFD non ha indotto la malattia nei topi GF.

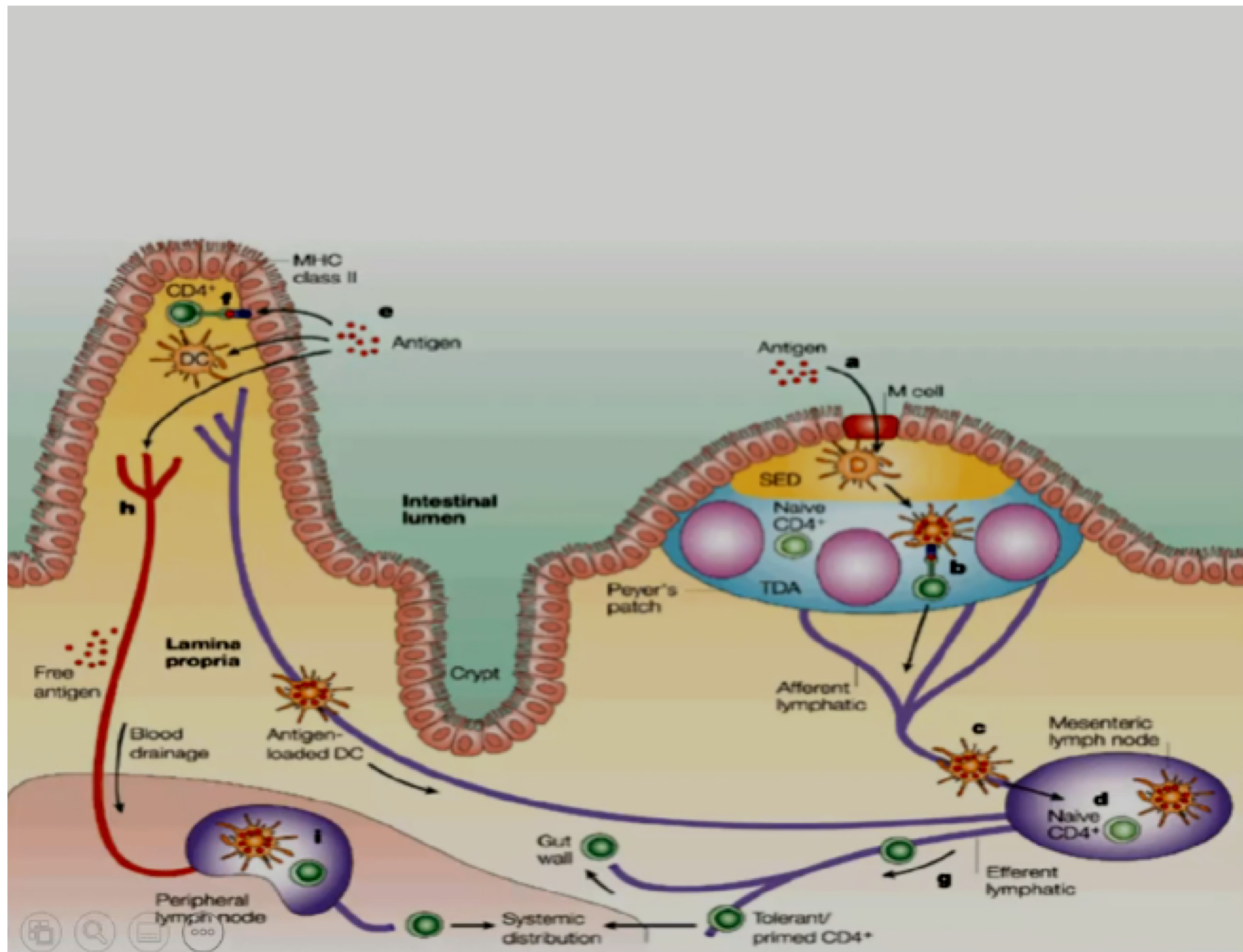
▶ i ceppi non virulenti che producono endotossina di specie patogene che crescono nell'intestino umano obeso possono agire come agenti causali per l'induzione del NAFLD e dei relativi disturbi metabolici.

▶ Il discorso incrociato tra endotossina di questi produttori specifici e il recettore TLR4 dell'ospite è l'evento molecolare più a monte ed essenziale per indurre tutti i fenotipi nel NAFLD e i relativi disturbi metabolici.

- Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common cause of chronic liver disease strongly associated with a high risk of obesity and type 2 diabetes .
- During the past decade, evidence for cross talk between the gut microbiome, the liver, the immune system, and metabolism has emerged, suggesting that the resident microbiota has emerged as an important player in the development of NAFLD
- Loomba R, Sanyal AJ. 2013. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:686–690.2013
- Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, Knight R. 2018. The gut–liver axis and the intersection with the microbiome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 15:397– 411.

- NAFLD has been associated with increased levels of specific Gram-negative bacterial species, including *Proteobacteria*, *Enterobacteria*, *Escherichia*, and *Bacteroides*
- A higher representation of *Gammaproteobacteria* and *Epsilonproteobacteria* was also seen in children with NAFLD than in healthy lean and obese children
- Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T 2017. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 25:1054 –1062.
- Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M,. 2016. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 63:764 –775.
- Michail S, Lin M, Frey MR, Fanter R, Paliy O, Hilbush B, Reo NV. 2015. Altered gut microbial energy and metabolism in children with nonalcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol* 91:1–9.

- Esiste una correlazione diretta tra produzioni di LPS , attivazione dei TLR4 , comparsa della alterazione metabolica che porta ad insulino-resistenza , obesità e diabete tipo2
- Una volta superata la barriera coliche a livello della lamina propria la LPS attiva la immunità innata e il relativo processo infiammatorio correlato , ma anche quella adattativa con l'attivazione dei CD4 e CD 8



Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes

Nathalie Esser^{a,b,*}, Sylvie Legrand-Poels^a, Jacques Piette^a,
André J. Scheen^b, Nicolas Paquot^{a,b}

- It is recognized that a chronic low-grade inflammation and an activation of the immune system are involved in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes.

- Prospective studies have identified white blood cell count [12,15], pro-inflammatory cytokines [16], chemokines [17], and other several indirect markers of inflammation such as fibrinogen, sialic acid and PAI-1 [15,18] as predictors of T2DM. In contrast to all these inflammatory biomarkers, CRP measurement is less expensive, standardized and widely available.

- elevated CRP levels are significantly associated with increased risk of T2DM (relative risk [RR] 1.26)
- a significant dose–response association between IL-6 (its inducer) and T2DM risk (RR 1.31)

- high sensitivity-CRP (hs- CRP) levels predict development of T2DM in different non-diabetic populations regardless the degree of adiposity, fat distribution and insulin resistance.
- Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36:166–75.

- A number of experimental and clinical data have clearly established that **adipose tissue, liver, muscle and pancreas** are sites of inflammation in presence of obesity and T2DM.

- An infiltration of macrophages into these tissues is seen in animal models of obesity and diabetes as well as in obese human individuals with metabolic syndrome or T2DM. These cells are crucial for the production of pro-inflammatory cytokines [4], including TNFa, IL-6 and IL-1b.

- They act in an autocrine and paracrine manner to promote insulin resistance by interfering with insulin signaling in peripheral tissues through activation of the c-JUN N-terminal kinase (JNK) and nuclear factor-kappa B (NF-kB) pathways [2].

- Hotamisligil and colleagues were the first to show an increased expression and production of TNF α in adipose tissue of obese individuals and its direct role in obesity- induced insulin resistance [28].

- Accumulating data then confirmed a specific up-regulation of genes encoding inflammatory factors and an over-production of many cytokines and chemokines in enlarged adipose tissue

- More recently, adipose tissue has been associated with a marked accumulation of immune cells in its stromovascular fraction during obesity [4] (Fig. 1).

- Although it was shown that enlarged adipocytes themselves produce pro-inflammatory cytokines and chemokines [32], adipose tissue macrophages seem to be crucial for the production of adipose tissue-derived pro-inflammatory cytokines. Indeed, their recruitment correlates with the degree of obesity and is linked to systemic inflammation, insulin resistance [30] and metabolic syndrome

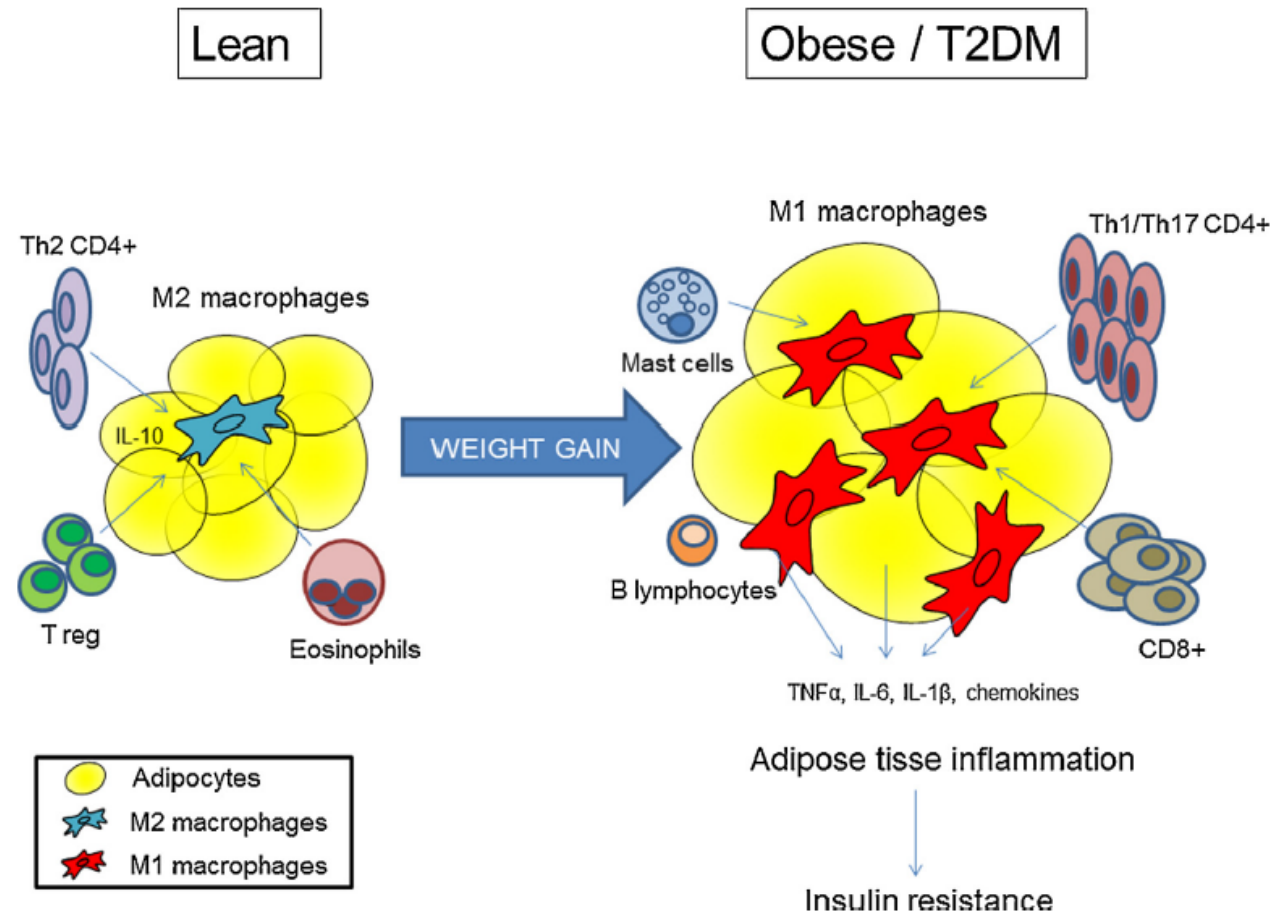


Fig. 1 – Adipose tissue inflammation in pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes. Obesity induces adipocyte hypertrophy and changes in stromovascular cell composition with their phenotypic activation to a pro-inflammatory state. Cells from the adaptive immune system interact with adipose tissue macrophages to modify their activation state. In lean adipose tissue, T helper type 2 and regulatory T lymphocytes promote a M2 macrophage polarization, which maintain an anti-inflammatory state. Eosinophils may also induce a M2 macrophage polarization. In obesity and type 2 diabetes, adipose tissue is characterized by an enrichment of macrophages and T lymphocytes with a shift from an anti-inflammatory to a pro-inflammatory state. Cytotoxic CD8⁺, T helper type 1 and T helper type 17 lymphocytes stimulate M1 macrophage polarization. Other cells, including B lymphocytes and mast cells, are also increased in obese adipose tissue and may contribute to obesity-induced inflammation. In obesity, the imbalance among immune cells results in production of chemokines and pro-inflammatory cytokines, which promote systemic inflammation and peripheral insulin resistance. **Abbreviations:** IL, interleukin; TNF α , tumor necrosis factor alpha; T2DM, type 2 diabetes mellitus; Treg, regulatory T lymphocytes.

- Macrophages can be classified into two distinct subtypes: the “classically activated macrophages” phenotype, termed M1, which secrete pro-inflammatory cytokines such as IL-1b, IL-6, TNF-a, and the “alternatively activated macrophages” phenotype, termed M2 which produce anti-inflammatory cytokines such as IL-10 [4].

- Although macrophages are the most abundant leukocyte population in expanding adipose tissue, the adaptive immune system may also contribute to obesity-induced inflammation. Infiltrating lymphocytes precede macrophage populations in obese adipose tissue concomitant with early insulin resistance and may play a role in adipose tissue inflammation by modifying the number and the activation state of adipose tissue macrophages [37–40].

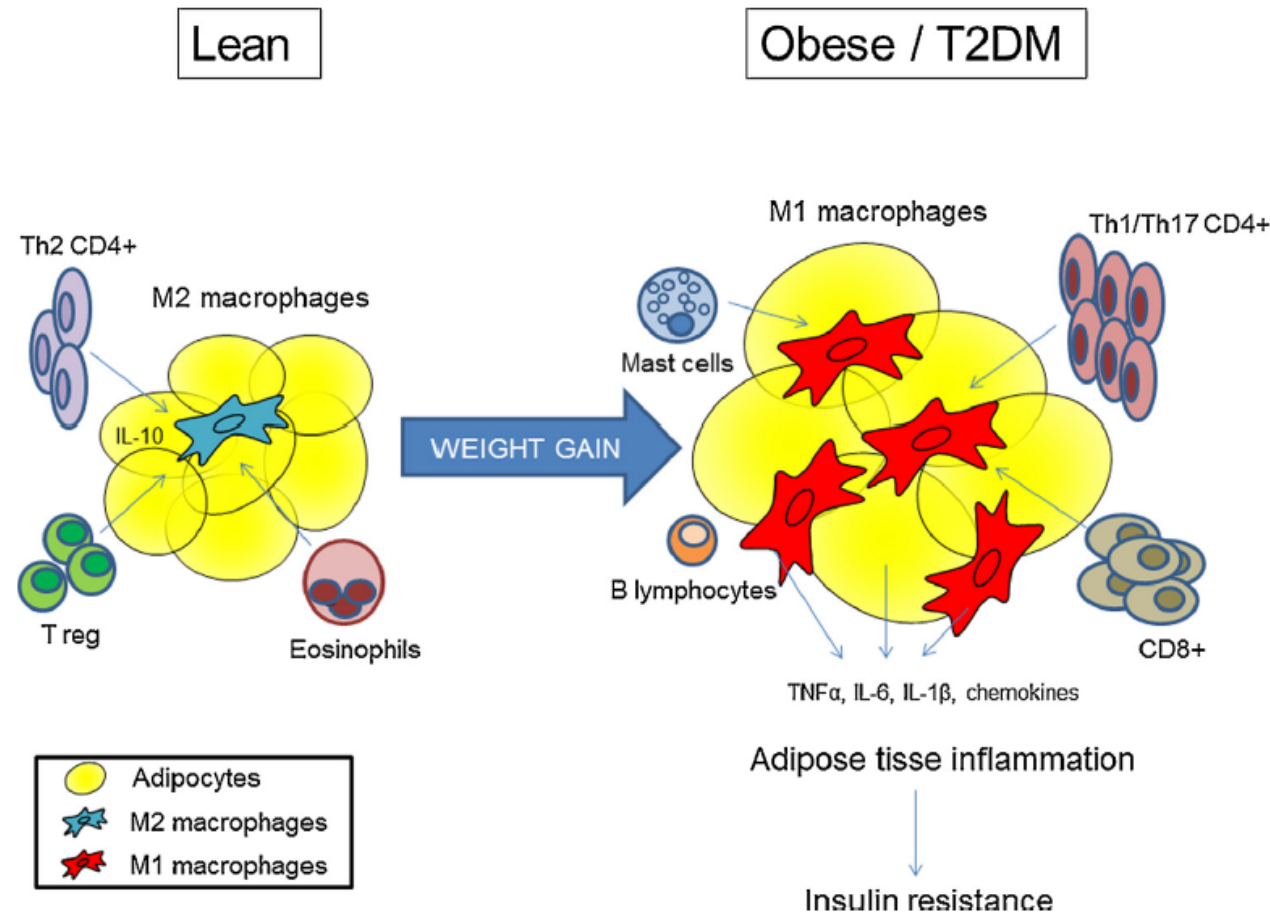


Fig. 1 – Adipose tissue inflammation in pathogenesis of metabolic syndrome and type 2 diabetes. Obesity induces adipocyte hypertrophy and changes in stromovascular cell composition with their phenotypic activation to a pro-inflammatory state. Cells from the adaptive immune system interact with adipose tissue macrophages to modify their activation state. In lean adipose tissue, T helper type 2 and regulatory T lymphocytes promote a M2 macrophage polarization, which maintain an anti-inflammatory state. Eosinophils may also induce a M2 macrophage polarization. In obesity and type 2 diabetes, adipose tissue is characterized by an enrichment of macrophages and T lymphocytes with a shift from an anti-inflammatory to a pro-inflammatory state. Cytotoxic CD8⁺, T helper type 1 and T helper type 17 lymphocytes stimulate M1 macrophage polarization. Other cells, including B lymphocytes and mast cells, are also increased in obese adipose tissue and may contribute to obesity-induced inflammation. In obesity, the imbalance among immune cells results in production of chemokines and pro-inflammatory cytokines, which promote systemic inflammation and peripheral insulin resistance. **Abbreviations:** IL, interleukin; TNF α , tumor necrosis factor alpha; T2DM, type 2 diabetes mellitus; Treg, regulatory T lymphocytes.

- these data reveal a complex interplay between cells of innate and adaptive immunity and the balance among these immune cells appears to be important for the homeostasis and control of adipose tissue inflammation in obesity and T2DM.

- IL-1b, one of the major pro-inflammatory cytokine produced by macrophages, has been shown to be a key contributor to the pathogenesis of T2DM

- The control of IL-1b production is tightly regulated and depends on two signals. First, a pro-inflammatory signal stimulates the transcription of IL1B with subsequent storage of inactive pro-IL-1b into the cell. A second signal then induces the production of active, mature IL-1b by cleavage of its inactive precursor by caspase-1, which is activated in a large cytoplasmic multiprotein complex called the inflammasome

- Inflammasomes are central components of the innate immune response and recognize microbial products (pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)) or endogenous molecules (danger-associated molecular pattern (DAMPs)) by innate pattern recognition receptors (PRRs).

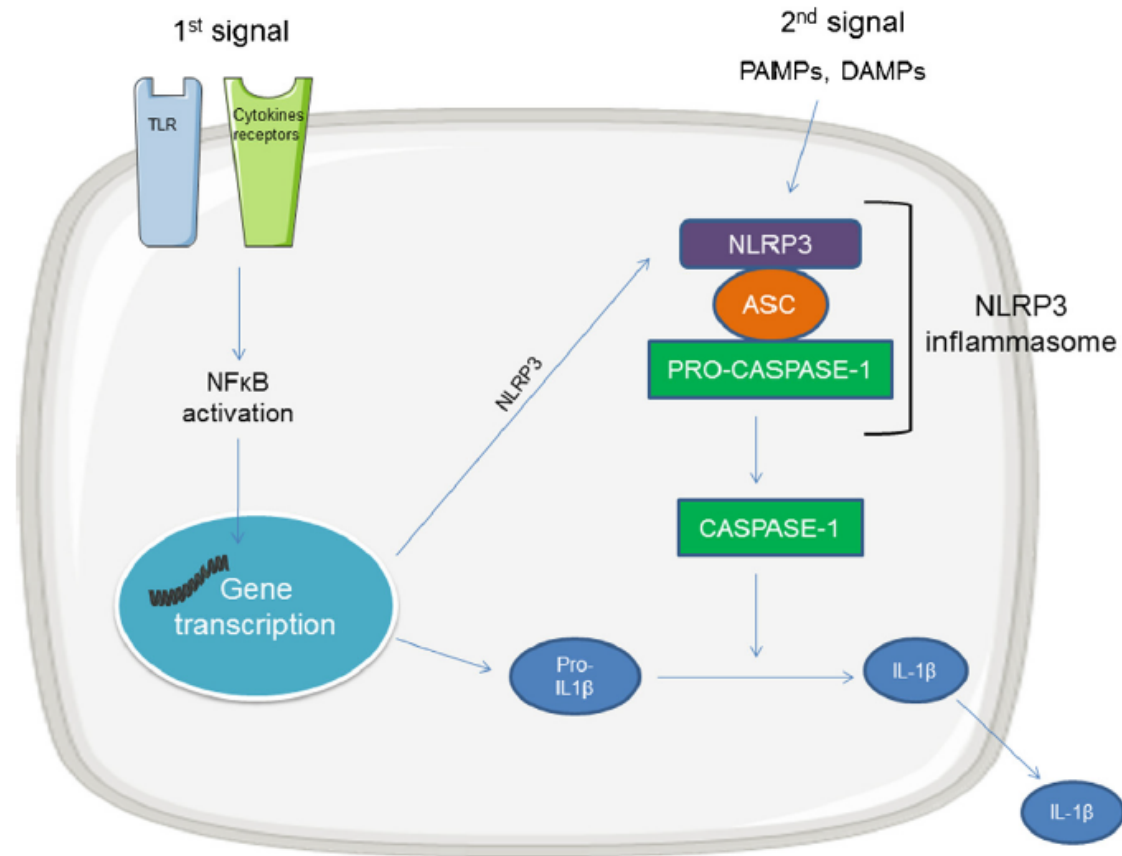


Fig. 2 – The NLRP3 inflammasome. NLRP3 inflammasome is an intracellular multiprotein complex formed through the interaction of NLRP3, the protein adaptor ASC and the pro-caspase-1, leading to caspase-1 activation. Once activated, caspase-1 cleaves the inactive precursor of IL-1 β (pro-IL-1 β) into its biological active form which is secreted. NLRP3 activation requires a two-step process. First or “priming” signal acts on TLR or cytokines receptors and converges on the activation of NF κ B pathway and transcriptional expression of inflammasome components, including NLRP3 and pro-IL-1 β . The second or “activating” signal is then able to directly induce NLRP3 inflammasome formation and instigates caspase-1 activation. The second signal includes various PAMPs and DAMPs. **Abbreviations:** ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain; DAMPs, danger-associated molecular pattern; IL-1 β , interleukin-1 β ; NF κ B, nuclear factor-kappa B; NLRP3, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing-3; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; TLR, toll-like receptor.

- NLRP3 inflammasome activation and subsequent IL-1 β production have been first described in pancreatic β -cells and islet-infiltrating macrophages. They contribute to islet inflammation induced by chronic exposure to high levels of free fatty acids and glucose, leading to increased apoptosis and impaired insulin secretion of β -cells

- the visceral adipose tissue of MHO phenotype is associated with lower activation of the NLRP3 inflammasome in infiltrating macrophages, and with a more favorable inflammatory and immunological profile compared to that of unhealthy obese phenotype

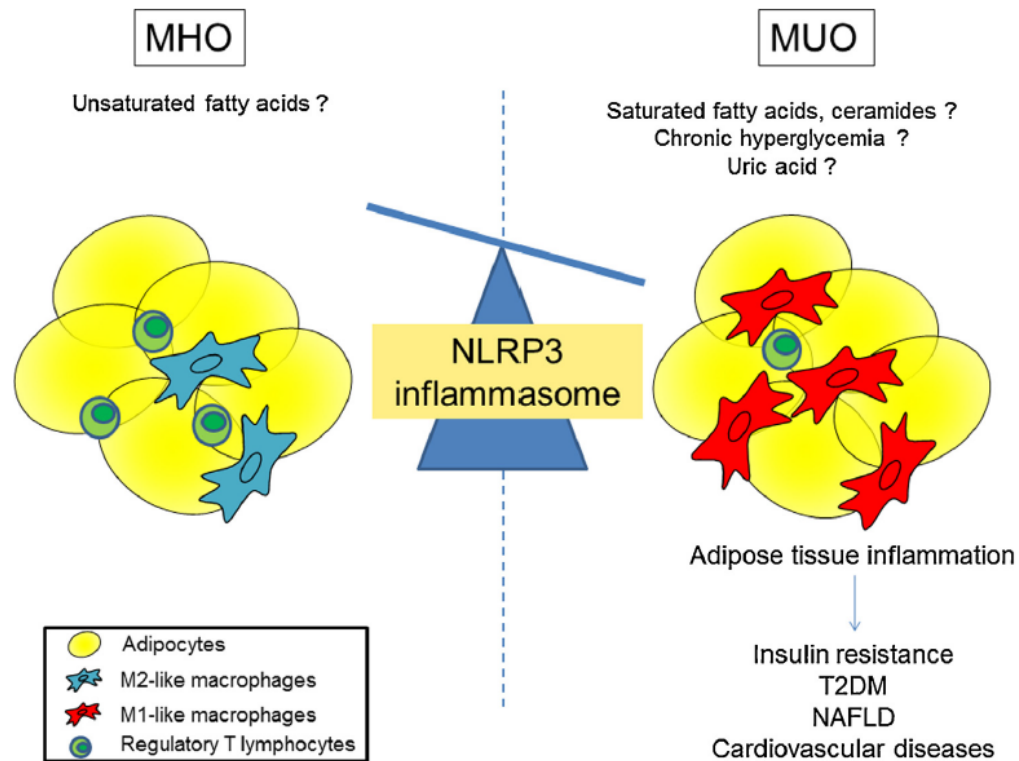


Fig. 3 – Adipose tissue inflammatory profile imbalance between metabolically healthy and unhealthy obese. Compared to metabolically healthy obesity (MHO) phenotype, the visceral adipose tissue of metabolically unhealthy obesity (MUO) phenotype is characterized by a higher NLRP3 inflammasome activation in macrophages infiltrating visceral adipose tissue and a decrease number of anti-inflammatory regulatory T lymphocytes. This imbalance in the inflammatory profile may explain why metabolically healthy obese are at lower risk of developing type 2 diabetes, NAFLD and cardiovascular diseases. The triggers that determine differential inflammasome activation remain to be identified. Fatty acids, glucose and uric acid may be good candidates. **Abbreviations:** MHO, metabolically healthy obesity; MUO, metabolically unhealthy obesity; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NLRP3, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing-3; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

INFIAMMAZIONE SISTEMICA ED INSULINO RESISTENZA

SOLINI A. et alii, 2010

Dipartimento di Medicina Interna Università di Pisa;

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Ferrara; Sezione di Medicina Interna, Gerontologia e Nutrizione Clinica

- ▶ Un **aumentato deposito di trigliceridi**, specialmente se localizzato a livello viscerale, porta alla formazione di **adipociti**
- ▶ particolarmente **resistenti all'effetto antilipolitico dell'insulina**, e che quindi rilasciano grandi quantità di **acidi grassi liberi (FFA) e glicerolo**.
- ▶ **gli FFA**, i cui livelli aumentano nel corso di diverse malattie metaboliche, possono attivare **pathways pro-infiammatori**, portando **allo sviluppo dell'insulino resistenza**.
- ▶ **aumento dei livelli plasmatici ed intramiocellulari di metaboliti lipidici tossici** (come acil-CoA a lunga catena, diacilgliceroli e ceramidi) svolgano un ruolo preponderante nella **patogenesi della insulino resistenza muscolare ed epatica**

- ▶ **L'infiammazione** è uno dei meccanismi cruciali nello sviluppo della **insulino resistenza associata** a malattie metaboliche quali **l'obesità e il diabete tipo 2**,
- ▶ rilascio di **citochine pro-infiammatorie** quali il **tumor necrosis factor (TNF)-a** e la **interleuchina-6 (IL-6)** ,
- ▶ attiva vie di **segnale infiammatorie** come risultato di una **disregolazione cellulare dei pathways omeostatici**, come la **risposta allo stress del reticolo endoplasmico**.

Inflammation

— April 2013, Volume 36, Issue 2, pp 379–386 | Cite as

A High-Fat Diet Increases IL-1, IL-6, and TNF- α Production by Increasing NF- κ B and Attenuating PPAR- γ Expression in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells

Authors

Authors and affiliations

Mayara Cortez, Luciana Simão Carmo, Marcelo Macedo Rogero, Primavera Borelli, Ricardo Ambrósio Fock 

Dieta ricca di grassi (HFD) può portare a sovrappeso e, in definitiva, all'obesità, oltre a promuovere un'inflammatione cronica di basso grado associata ad un aumento dei livelli di tali mediatori come TNF- α , IL-1 e IL-6.

Review

Diet-Gut Microbiota Interactions and Gestational Diabetes Mellitus (GDM)

Valentina Ponzo ¹, Debora Fedele ², Ilaria Goitre ¹, Filomena Leone ³, Antonela Lezo ³, Clara Monzeglio ⁴, Concetta Finocchiaro ², Ezio Ghigo ¹ and Simona Bo ^{1,*} 

¹ Department of Medical Sciences, University of Turin, 10126 Turin, Italy; valeponzo1@yahoo.it (V.P.); ilaria.goitre@libero.it (I.G.); ezio.ghigo@unito.it (E.G.)

² Dietetic and Clinical Nutrition Unit, S. Giovanni Battista Hospital, Città della Salute e della Scienza, 10126 Turin, Italy; d.fedele85@gmail.com (D.F.); c.finocchiaro@cittadellasalute.to.it (C.F.)

³ Clinical Nutrition Unit, S. Anna Hospital, Città della Salute e della Scienza, 10126 Turin, Italy; filomena.leone@unito.it (F.L.); a.lezo@cittadellasalute.to.it (A.L.)

⁴ Gynecology and Obstetrics Unit, S. Anna Hospital, Città della Salute e della Scienza, 10126 Turin, Italy; c.monzeglio@cittadellasalute.to.it

* Correspondence: simona.bo@unito.it; Tel.: +39-11-6336036

Received: 27 December 2018; Accepted: 31 January 2019; Published: 3 February 2019



Le diete ricche di grassi, in particolare le diete ricche di FFA, possono promuovere la resistenza all'insulina attraverso diversi meccanismi, come l'interferenza del segnale dell'insulina, la promozione dell'infiammazione attraverso la produzione di fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e un aumento lo stress ossidativo

Dietary fat and gut microbiota: mechanisms involved in obesity control.

Coeelho DGL¹, Cândido FG¹, Azeiteiro RCG¹.

© Author information

¹ Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

- ▶ The high fat intake could potentially increase pro-inflammatory bacteria, resulting in enhanced insulin resistance.
- ▶ High-fat diet has been associated with increased intestinal permeability caused by high LPS serum levels, endotoxemia, and low-grade inflammation.
- ▶ In animal studies, the consumption of high-fat diets was observed to reduce the phylum Bacteroidetes and the species Lactobacillus and Bifidobacterium .
- ▶ In humans, high-fat diets have been reported to increase total anaerobic microbes, while low-fat diets led to an increase in the abundance of Bifidobacterium concomitant with fasting glucose and total cholesterol reductions

Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications

Yong Zhang, Heping Zhang*

*Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering, Ministry of Education, Department of Food Science and Engineering,
Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, PR China*

Received 10 June 2013; received in revised form 30 August 2013; accepted 23 September 2013

- ▶ il T2DM è associato a un metabolismo energetico anormale e ad un'infiammazione cronica a basso livello nei tessuti adiposi
- ▶ l'accumulo di molecole infiammatorie batteriche derivate dall'intestino (ad esempio LPS, peptidoglicani e flagellina) accelera l'infiammazione nel T2DM
- ▶ Diminuzione del rapporto *Bacteroidetes / Firmicutes* e alcuni batteri funzionali *Bifidobacteria*
- ▶ Incremento di diversi *Proteobacteria* patogeni opportunisti Gram-negativi produttori di endotossine (LPS)
- ▶ il consumo del ceppo probiotico, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, ha soppresso il processo di traslocazione batterica dall'intestino ai tessuti, uno dei meccanismi che porta alla batteriemia metabolica possibile concausa del T2DM

Gut microbiome of mothers delivering prematurely shows reduced diversity and lower relative abundance of *Bifidobacterium* and *Streptococcus*

Cecilie Dahl¹, Maggie Stanislawski², Nina Iszatt¹, Siddhartha Mandal³, Catherine Lozupone², Jose C. Clemente^{4,5}, Rob Knight⁶, Hein Stigum⁷, Merete Eggesbø^{1*}

PLOS ONE, October 25, 2017 1 / 14

The Norwegian Microbiota Study (NoMIC) is a case control study on preterm birth (<259 days of gestation, calculated primarily based on the last menstrual period), including two consecutively born term infants per infant born prematurely.

Fecal samples were collected at day 4 postpartum, and analyzed using 16S ribosomal RNA gene sequencing.

- There is a significantly association between maternal gut diversity and preterm delivery
- Mothers delivering prematurely also had lower abundance of OTUs belonging to *Bifidobacterium* and *Streptococcus*, and of the *Clostridiales* order.
- The low gut diversity, along with the distinct microbial composition may make some
- women prone to increased inflammation in pregnancy, possibly leading to a higher risk of delivering prematurely

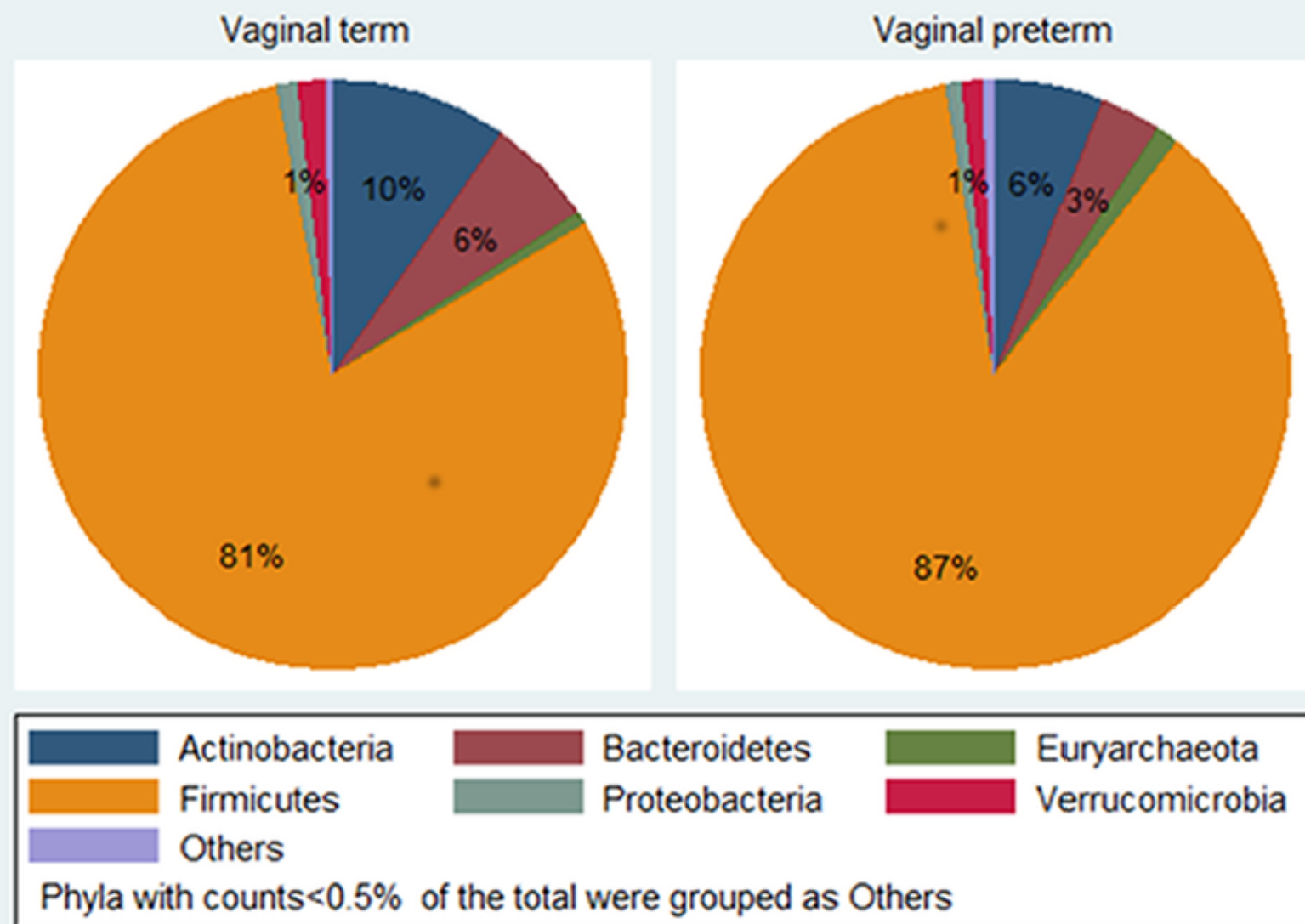


Fig 1. Phylum abundance in vaginal term (0) and vaginal preterm (1) deliveries, 121 mothers in the Norwegian Microbiota Study (NoMIC).

Quando condizioni come l'obesità materna, il diabete gestazionale o un intestino permeabile spostano lo stato infiammatorio materno da un livello fisiologico a un livello eccessivo, le alterazioni vascolari del tessuto placentare possono svilupparsi, portando a effetti deleteri come la limitazione della crescita fetale e la preeclampsia ed il parto prematuro (Kashtanova et al., 2016 ; Kim, Romero, 2013; Edwards, 2017;).

I livelli di citochine proinfiammatorie (inclusi IFN- γ , IL-2, IL-6 e TNF- α) aumentano nel siero; il tessuto adiposo e placentare più avanti nella gravidanza e le superfici della mucosa in tutto il tratto gastrointestinale riflettono uno stato infiammatorio di basso grado (Cani et al., 2012).



Review

Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life



Daria A. Kashtanova M.D.^{a,*}, Anna S. Popenko Ph.D.^b,
Olga N. Tkacheva M.D., Ph.D.^c, Alexander B. Tyakht Ph.D.^b,
Dimitry G. Alexeev Ph.D.^b, Sergey A. Boytsov M.D., Ph.D.^d

^a Research of Age and Age-associated Conditions Department, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

^b Laboratory of Bioinformatics, Scientific Research Institute for Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

^c Russian Clinical Research Center for Gerontology, Moscow, Russian Federation

^d Department of Cardiology and Molecular Genetics, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

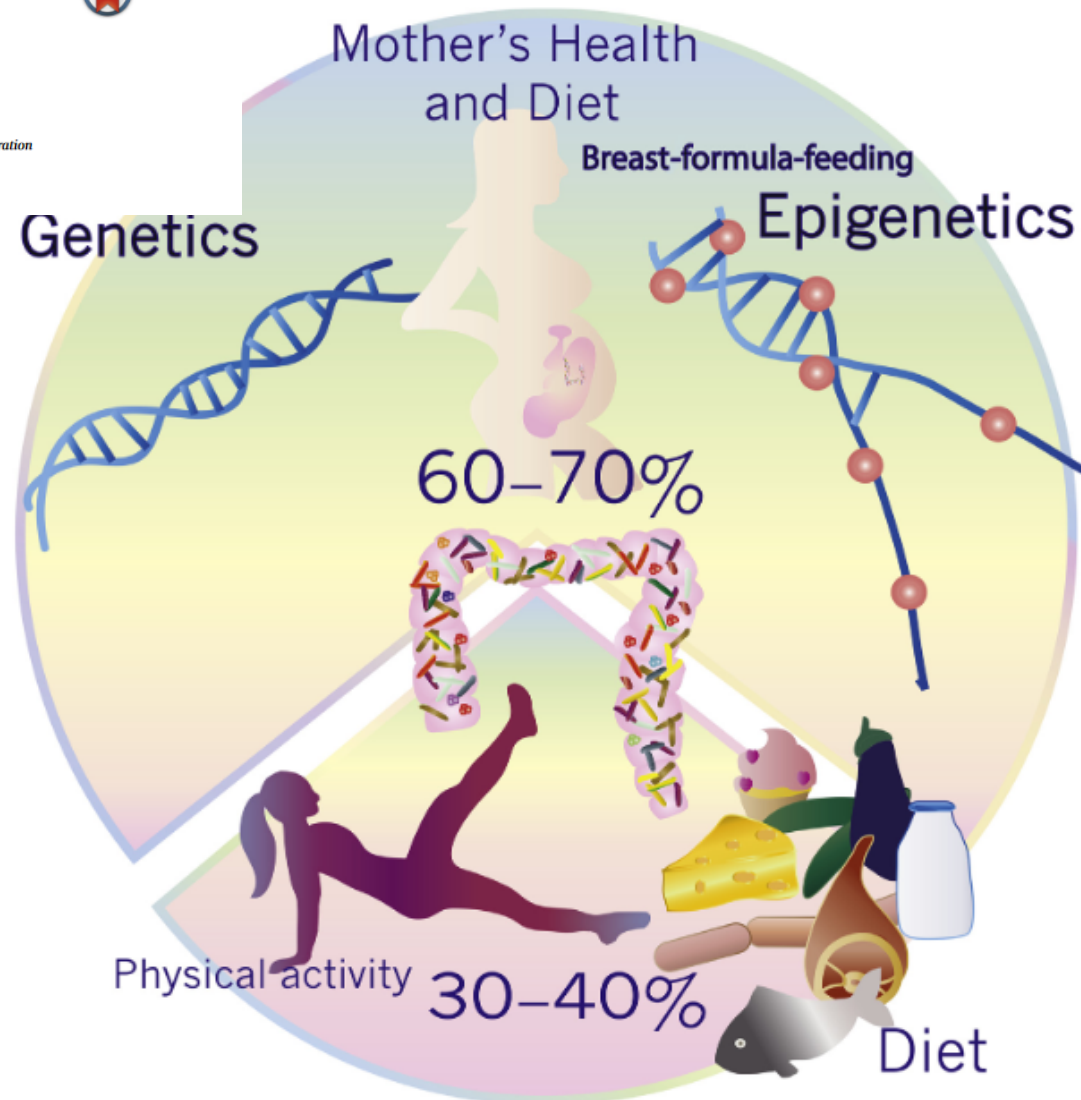


Fig. 1. What influences our gut microbiota?

- In many ways, the metabolic changes associated with pregnancy are similar to those that occur in the metabolic syndrome, including weight gain, elevated fasting blood-glucose levels, insulin resistance, glucose intolerance, lowgrade inflammation, and changes in metabolic hormone levels (Fuglsang, 2008; Newbern and Freemark, 2011; Emanuela et al., 2012; Kumar and Magon, 2012).



NIH Public Access

Author Manuscript

Cell. Author manuscript; available in PMC 2013 February 03.

Published in final edited form as:

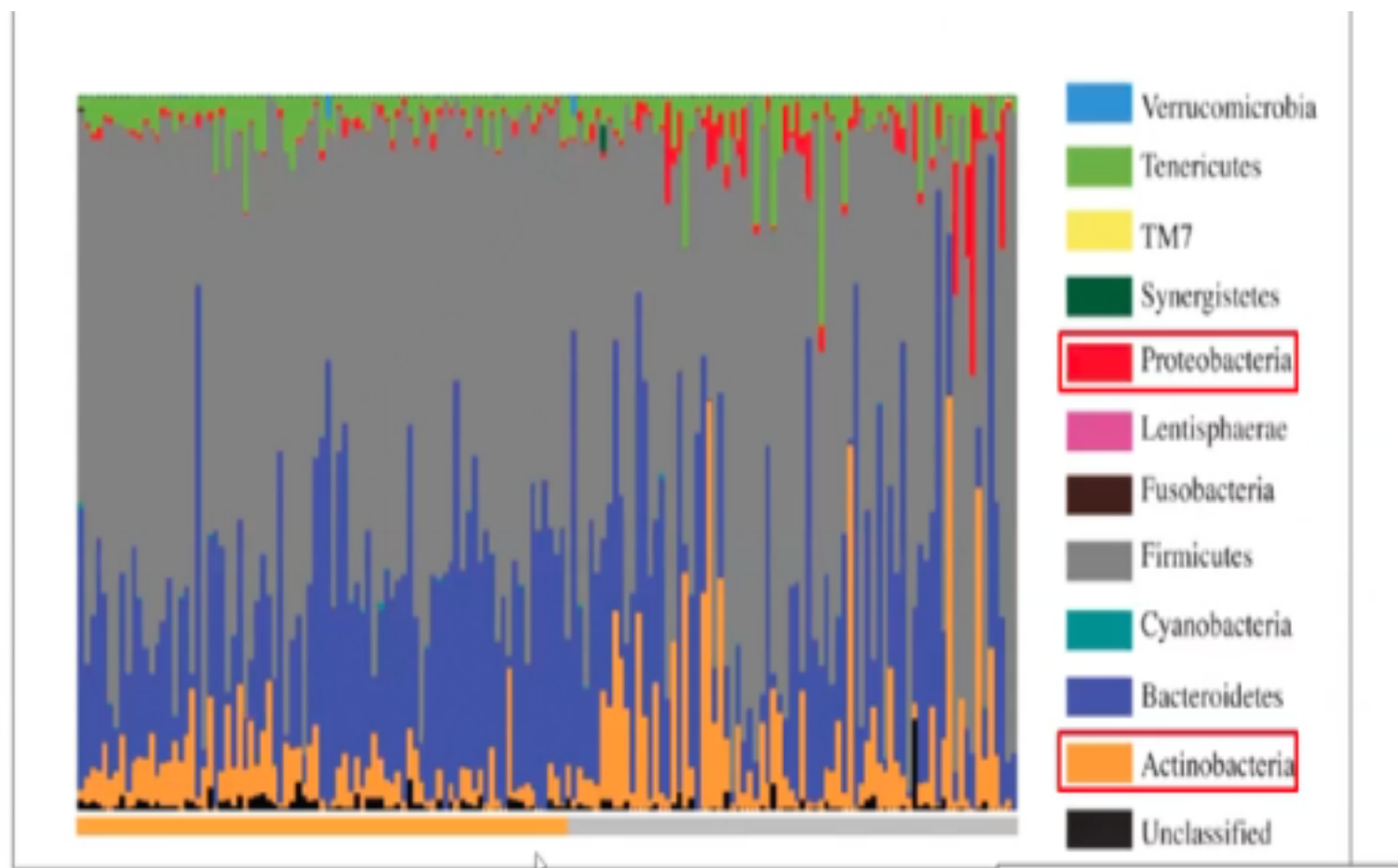
Cell. 2012 August 3; 150(3): 470–480. doi:10.1016/j.cell.2012.07.008.

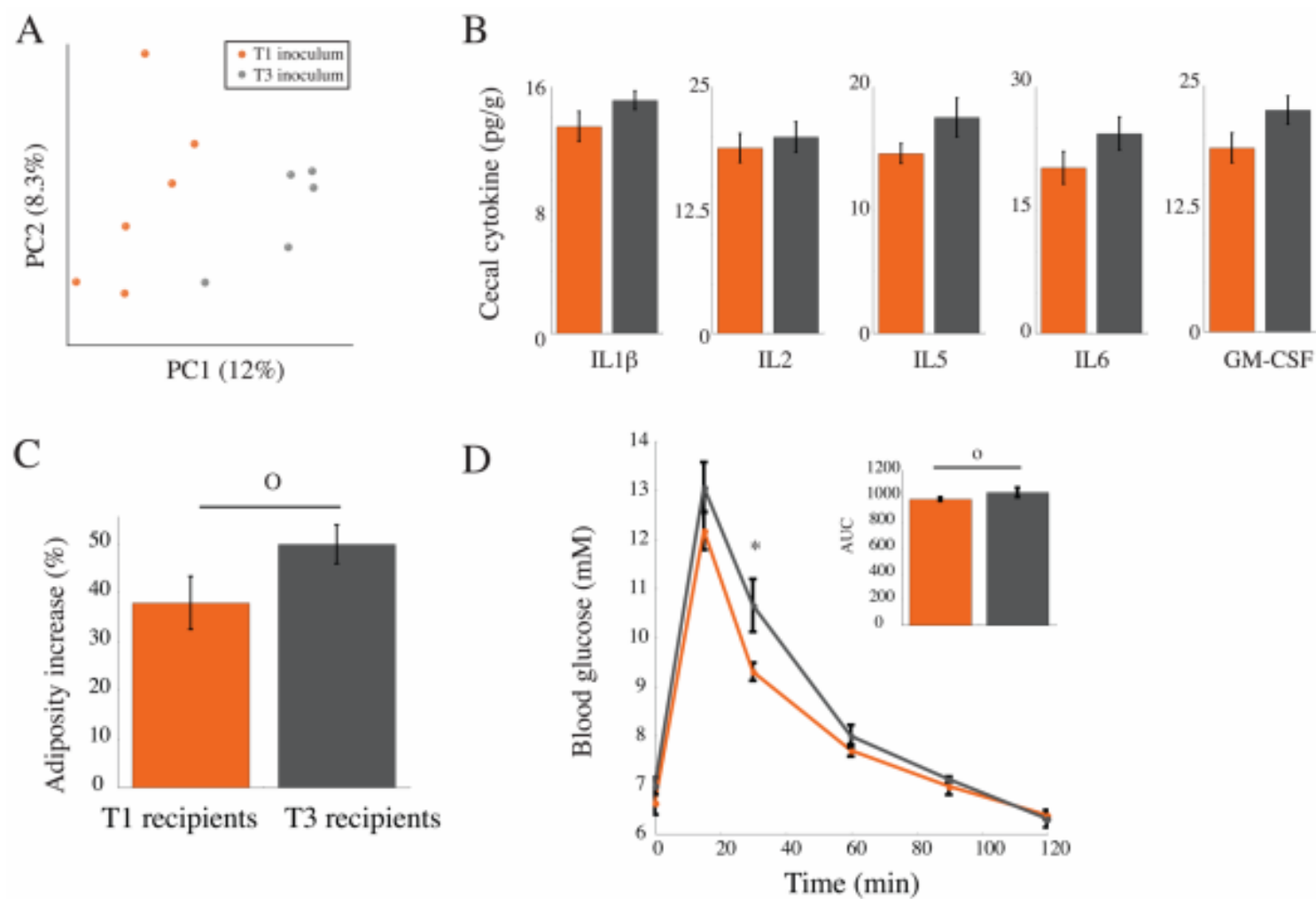
Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy

Omry Koren¹, Julia K. Goodrich¹, Tyler C. Cullender¹, Aymé Spor^{1,11}, Kirsi Laitinen³, Helene Kling Bäckhed^{6,7}, Antonio Gonzalez⁸, Jeffrey J. Werner^{2,12}, Lergus T. Angenent², Rob Knight^{9,10}, Fredrik Bäckhed^{6,7}, Erika Isolauri⁴, Seppo Salminen⁵, and Ruth E. Ley^{1,*}

Gut microbiota changed dramatically from first (T1) to third (T3) trimesters, with vast expansion of diversity between mothers, an overall increase in Proteobacteria and Actinobacteria, and reduced richness

When transferred to germ-free mice, T3 microbiota induced greater adiposity and insulin insensitivity compared to T1.





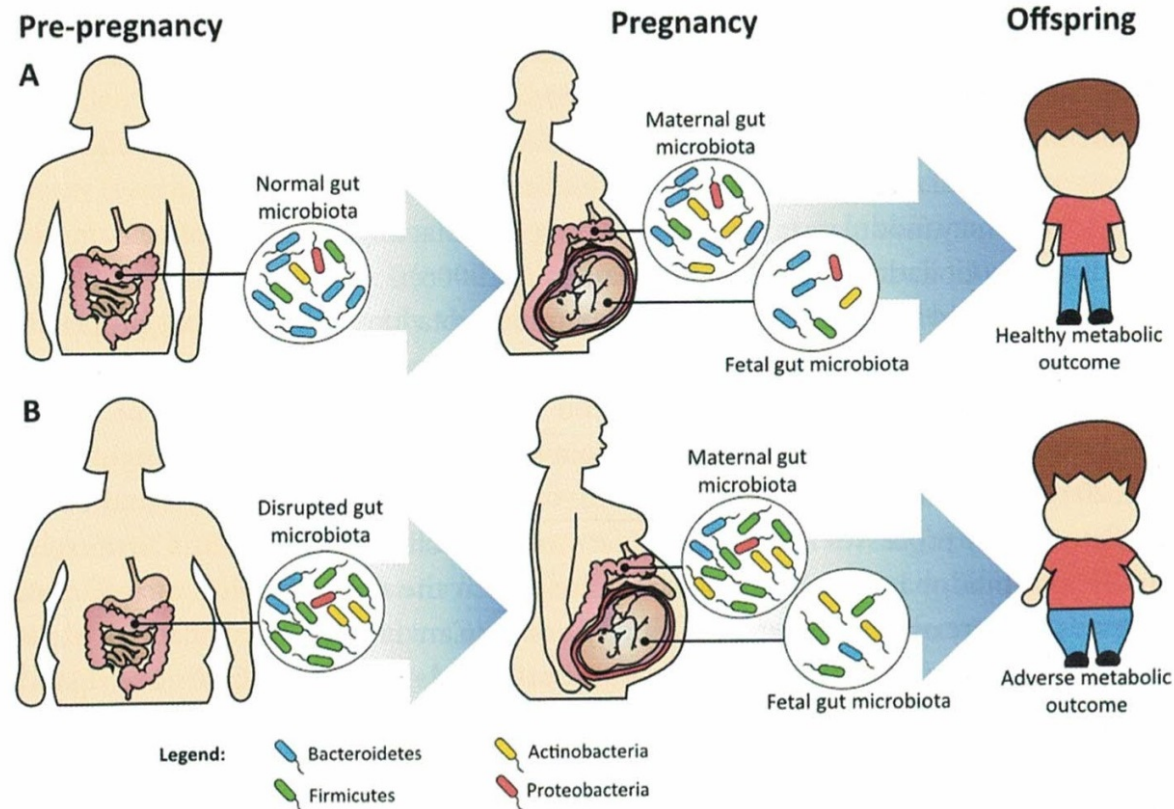


Figure 3.2. A theoretical model supported by empirical studies on microbial changes in the gut during pregnancy in lean versus obese women, and the consequences of maternal obesity on metabolic outcomes in offspring. The gut microbiota changes throughout pregnancy. Lean women, who are thought to possess a healthy microbial composition, maintain the same number of *Firmicutes* (green) and *Proteobacteria* (red) during pregnancy, paired with an increase in *Bacteroidetes* (blue) and *Actinobacteria* (yellow). Obese women with an aberrant gut microbiota, namely increased numbers of *Firmicutes* and *Actinobacteria* and decreased *Bacteroidetes*, display additional unfavourable modifications during pregnancy. *Actinobacteria* and *Firmicutes* further increase, whereas *Proteobacteria* and *Bacteroidetes* stay the same. The abnormal composition confers a disrupted intrauterine environment potentially leading to intestinal dysbiosis in infants with an obese mother, compared to the infants of lean mothers, consequently predisposing these children to adverse metabolic outcomes (Gohir *et al.*, 2015; Ollberding *et al.*, 2015; Scheepers *et al.*, 2015; Serino *et al.*, 2016). (Figure adapted from Gohir *et al.* (2015); reproduced with permission from Elsevier).

Connections Between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women

Luisa F. Gomez-Arango,^{1,2} Helen L. for the SPRING Trial Group, Diabetes 2016

- There were significant differences in BMI, fasting glucose, HOMA-IR, insulin, C-peptide, leptin, GLP, and resistin between the two groups (Table 1), with obese women having a more disturbed metabolic profile.
- Fasting serum glucose was positively correlated with insulin and C-peptide concentrations (Table 2).
- HbA1c was not correlated with fasting serum glucose or any of the nine metabolic hormones measured.

- In early gestation, the maternal microbiome shows a predominance of Firmicutes over Bacteroidetes, similar to the pattern observed in obese nonpregnant subjects .
- Here, obese pregnant women have a predominance of Firmicutes over Bacteroidetes (ratio 3.1:1)

- This pattern of increased abundance of Firmicutes and Actinobacteria with decreased abundance of Bacteroidetes has previously been reported in nonpregnant obese, insulin-resistant subjects
- At the family level, the abundance of Lachnospiraceae, from phylum Firmicutes, and Rikenellaceae, from phylum Bacteroidetes, were positively correlated with BMI

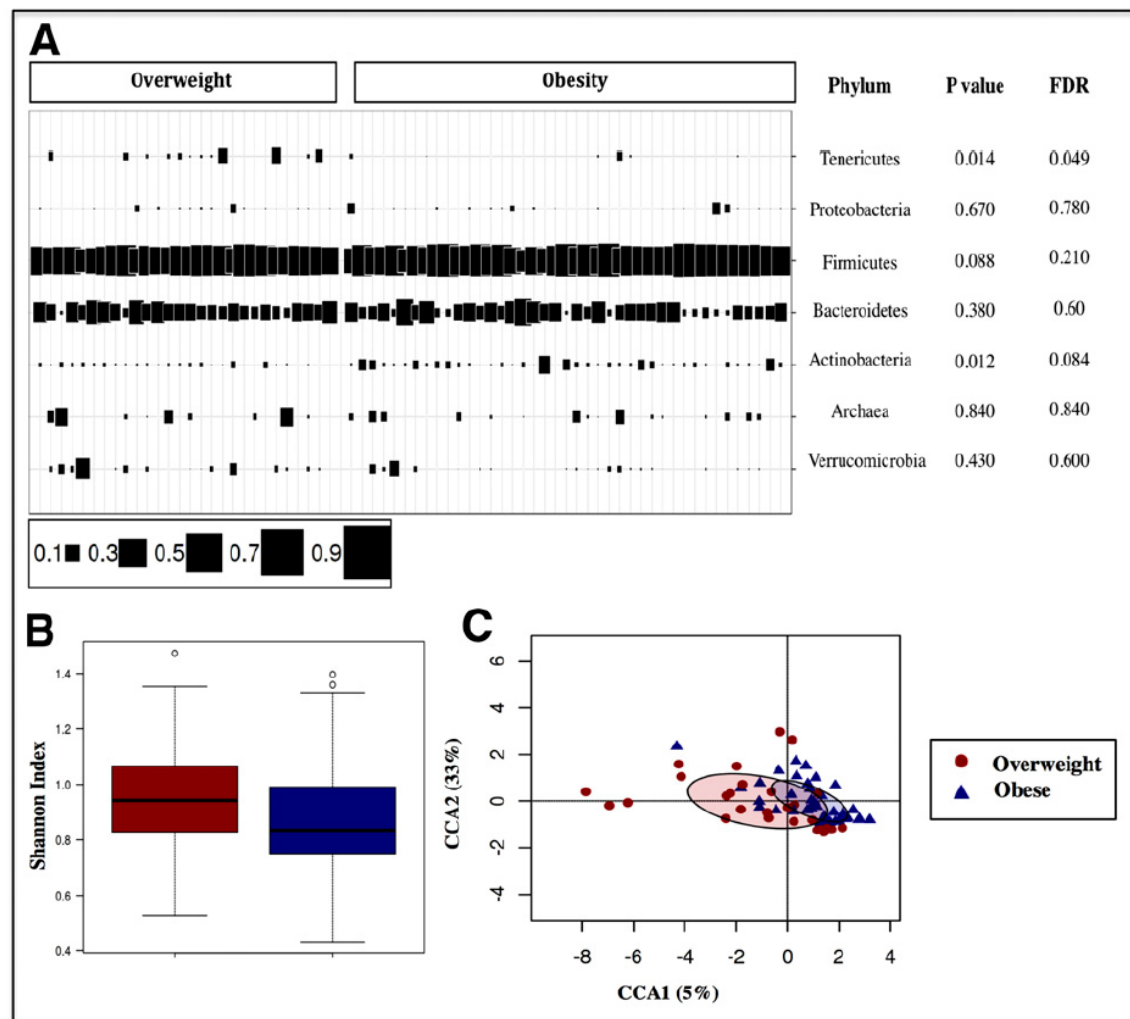


Figure 1—Comparison of the gut community composition between overweight and obese pregnant women. A: Phylum-level distribution of bacteria in fecal samples of overweight and obese pregnant women. The size of each box represents the mean relative abundance of bacterial phyla. P and FDR values indicate statistical significances of differences in phylum composition between overweight and obese pregnant women. B: Comparison of gut microbiota diversity within overweight (red) and obese (blue) pregnant women estimated by Shannon index (P = 0.098). Box plots show the 25th and 75th percentile with a line at the median. C: A CCA plot shows clustering of bacterial populations at the phylum level according to BMI categories. The percentage of variation is shown. This hypothesis-driven technique suggests that BMI significantly affects gut microbiota composition (P = 0.009).

Table 3—Correlations between the relative abundance of bacterial taxa at various taxonomic levels and maternal hormones

	Phyla level	<i>P</i> value	FDR	<i>r</i>	Class level	<i>P</i> value	FDR	<i>r</i>	Family level	<i>P</i> value	FDR	<i>r</i>
Glucose metabolism												
Insulin	<i>Actinobacteria</i>	0.007	0.04	0.32	<i>Coriobacteriia</i>	<0.0001	<0.0001	0.33	<i>Coriobacteriaceae</i>	<0.0001	<0.0001	0.33
	<i>Tenericutes</i>	0.008	0.04	−0.30	<i>BadIII</i>	<0.0001	<0.0001	0.31				
					<i>Mollicutes</i>	0.01	0.05	−0.30				
C-peptide	—	—	—	—	<i>Coriobacteriia</i>	0.006	0.09	0.31	<i>Coriobacteriaceae</i>	<0.0001	<0.0001	0.45
									<i>Ruminococcaceae</i>	<0.0001	<0.0001	0.41
HOMA-IR	<i>Actinobacteria</i>	0.008	0.055	0.33	<i>Coriobacteriia</i>	0.004	0.06	0.33	<i>Coriobacteriaceae</i>	0.004	0.036	0.33
	<i>Tenericutes</i>	0.011	0.055	−0.31	<i>Mollicutes</i>	0.011	0.06	−0.31				
Glucagon	—	—	—	—	<i>Actinobacteria</i>	0.04	0.65	−0.28				
GIP	—	—	—	—	—	—	—	—	<i>Ruminococcaceae</i>	<0.0001	<0.0001	−0.39
Energy metabolism												
Leptin	—	—	—	—	—	—	—	—	<i>Lachnospiraceae</i>	<0.0001	<0.0001	0.45
									<i>Ruminococcaceae</i>	<0.0001	<0.0001	0.40
Ghrelin	—	—	—	—	—	—	—	—	<i>Prevotellaceae</i>	<0.0001	<0.0001	−0.34
									<i>Bacteroidaceae</i>	<0.0001	<0.0001	0.33
Resistin	<i>Firmicutes</i>	0.001	0.01	−0.34	<i>Clostridia</i>	0.002	0.03	−0.35	<i>Ruminococcaceae</i>	<0.0001	<0.0001	−0.40

Data are Spearman correlation coefficients for each taxonomy level.

- This study showed a positive correlation of the genus *Collinsella* (family Coriobacteriaceae, phylum Actinobacteria) with insulin, C-peptide, and HOMA-IR in pregnancy.
- *Collinsella* is well suited to colonize mucosal surfaces, metabolizes aminoacids, and may directly interact with the host (15).
- Outside pregnancy, higher abundance of *Collinsella* has been reported in type 2 diabetes (16,17), which is reduced by weight loss (18).

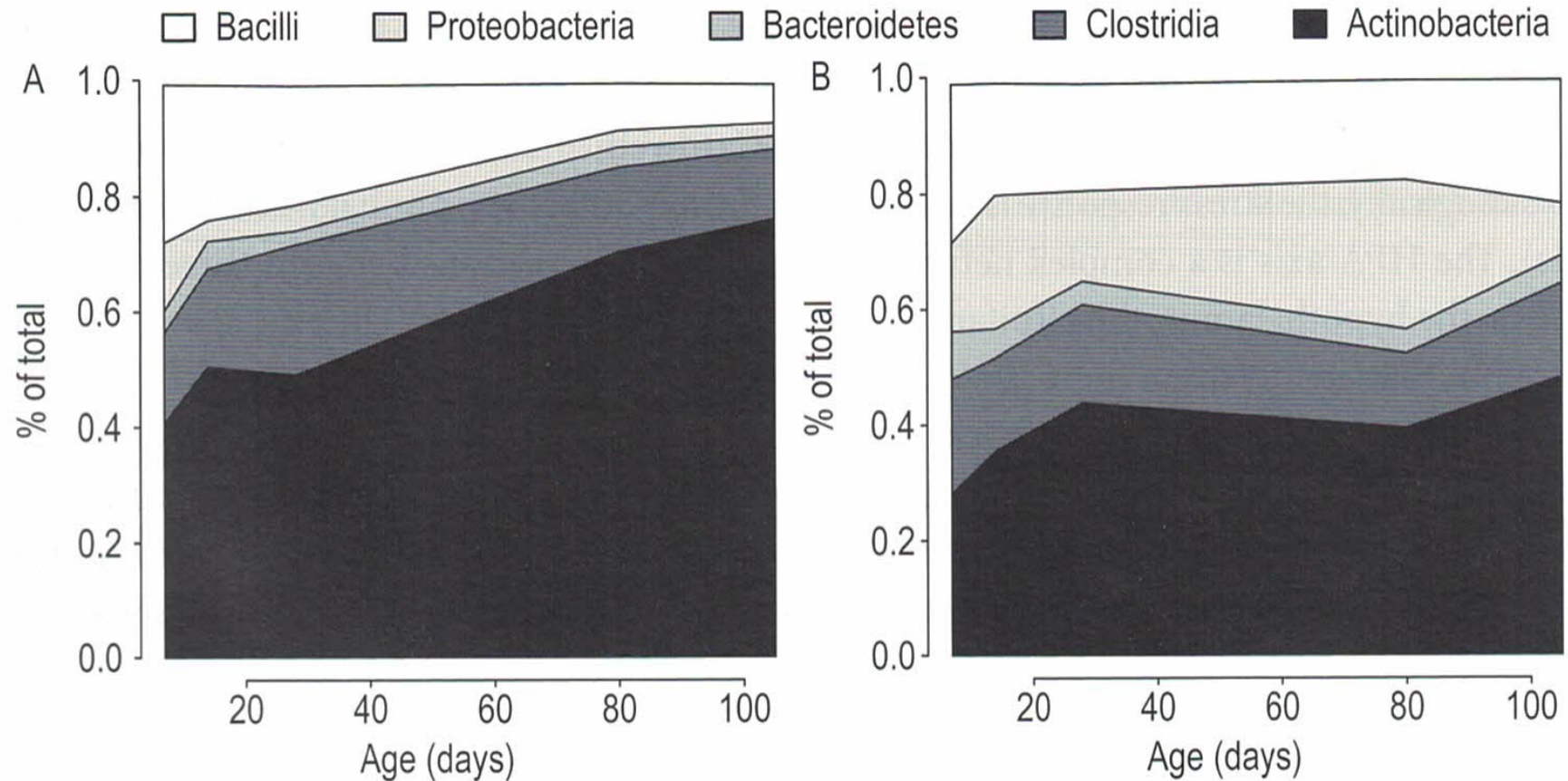


Figure 3.1. The average relative abundance of *Bacilli*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Clostridia* and *Actinobacteria* in infants with (A) exposure to low levels of maternal prenatal reported stress/anxiety as well as low levels of pregnancy cortisol, and (B) exposure to high levels of maternal prenatal reported stress/anxiety as well as high levels of pregnancy cortisol (Zijlmans *et al.*, 2015; Figure is reproduced with permission from Elsevier).

- A clear association exists between **maternal obesity** during pregnancy and risk of childhood obesity, with increased risk of obesity and diabetes type 2 (DM2) in offspring born to overweight and obese mothers

17 α -ethinylestradiol cometabolism by bacteria degrading estrone, 17 β -estradiol and estriol

Bram Pauwels · Klaas Wille · Herlinde Noppe · Hubert De Brabander ·
Tom Van de Wiele · Willy Verstraete · Nico Boon

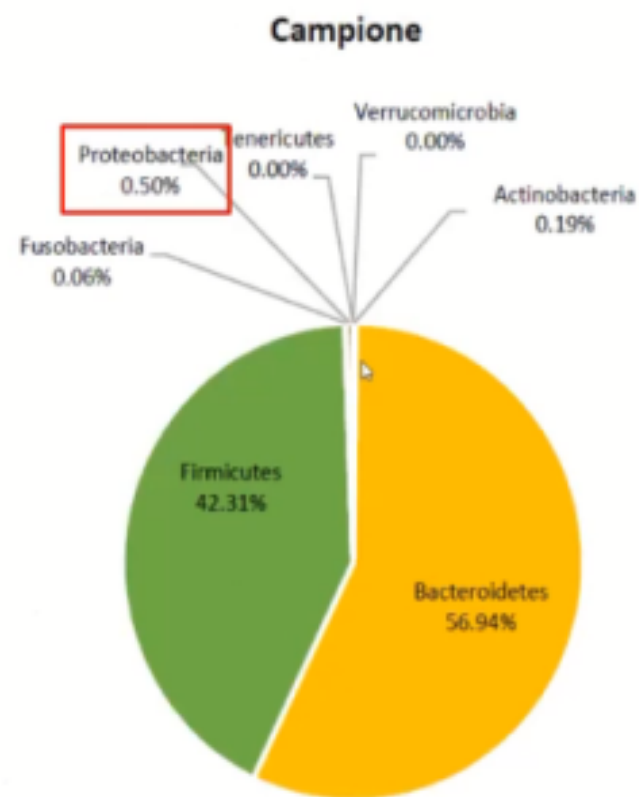
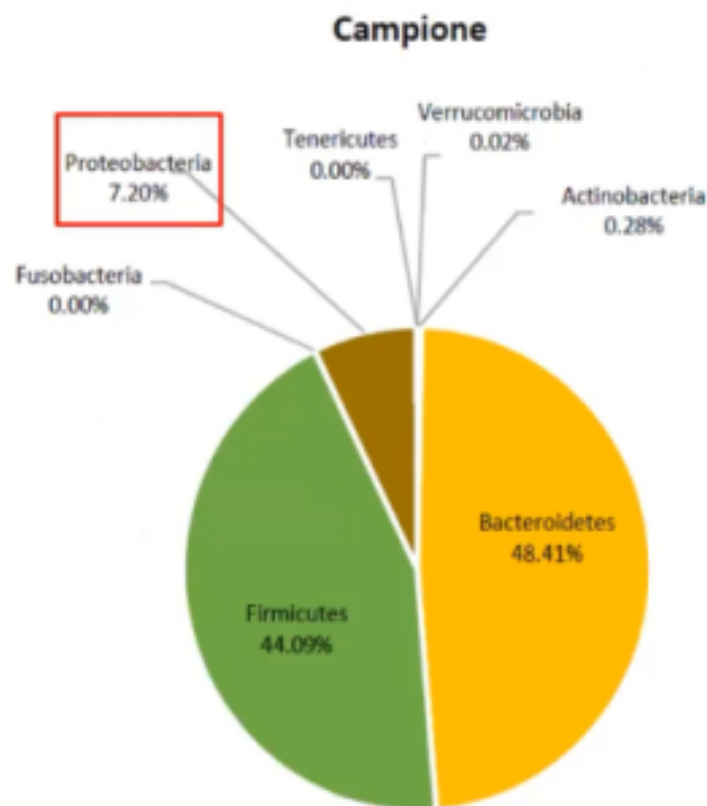
Table 1 Overview of the isolated bacterial species that can degrade E2 and EE2

Isolate	Closest match ^a (accession nr.)	Classification ^b	Percentage similarity
BP1	<i>Phyllobacterium myrsinacearum</i> (AY785315)	Alpha-Proteobacteria	100 (929/929)
BP2	<i>Ralstonia pickettii</i> (AY268180)	Beta-Proteobacteria	99 (1247/1248)
BP3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (AY738263)	Gamma-Proteobacteria	99 (1240/1241)
BP7	<i>Pseudomonas</i> sp. (DQ303435)	Gamma-Proteobacteria	99 (1238/1242)
BP8 ^c	<i>Acinetobacter</i> sp. (CR543861)	Gamma-Proteobacteria	99 (1232/1244)
BP10 ^c	<i>Acinetobacter</i> sp. (CR543861)	Gamma-Proteobacteria	99 (1222/1229)

^a Based on nearest BLAST homology results

^b Based on RDP-II query results

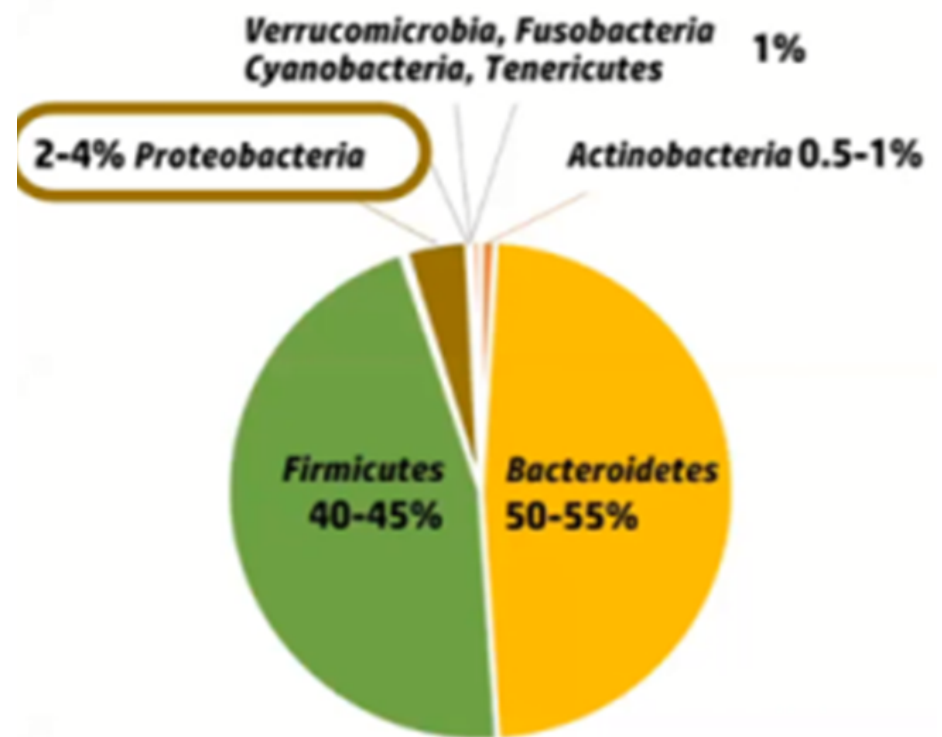
^c Similarity between BP8 and BP10 was 99% (1224/1229)



Soggetto B: pre-parto (7gg) Soggetto B: post-parto (90gg)

Phylum Actinobacteria

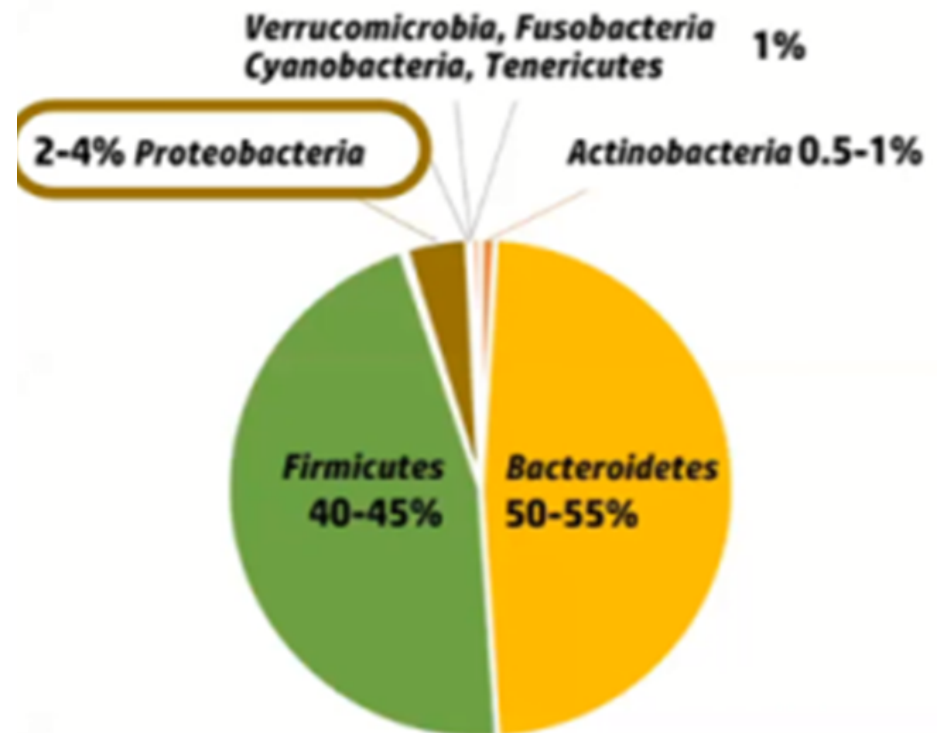
- Gram + anti-infiammatori
- Il genere *Bifidobacterium* nella fase finale della gravidanza aumenta in modo esponenziale fino al 10/14%
- Nei neonati e nel latte raggiunge il 50%



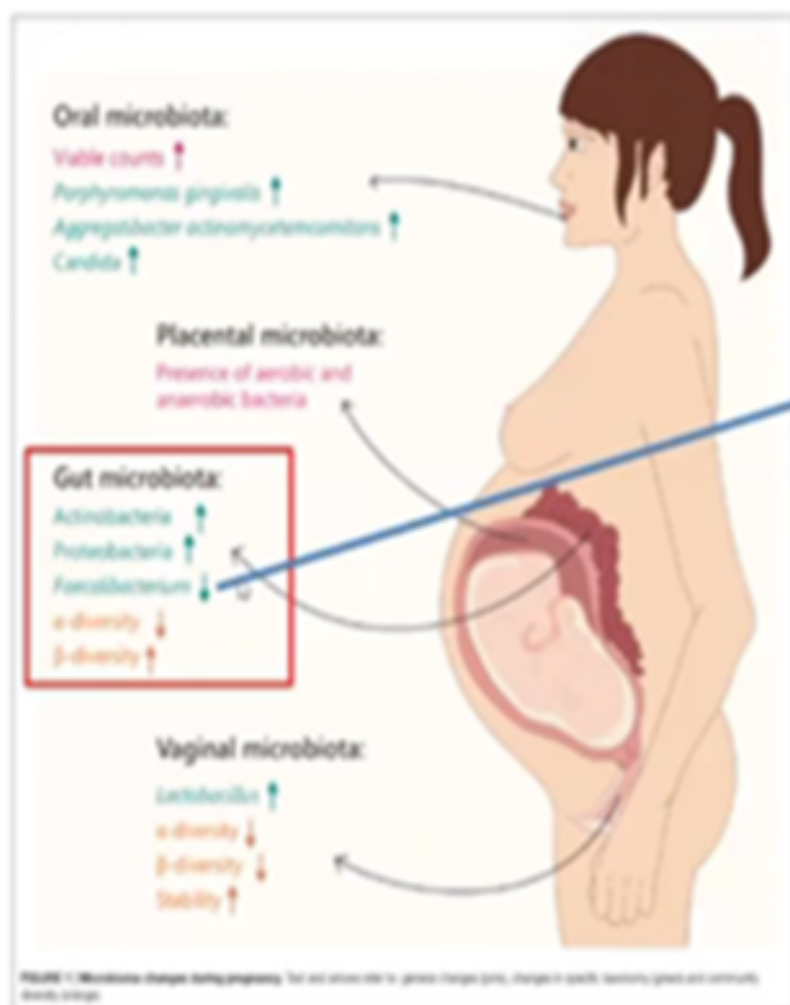
- In vagina il phylum è rappresentato dai generi Atopobium e Gardnerella , patogeni di origine intestinale
- I Bifidobatteri sono primariamente saccarolitici e quindi metabolizzano nell'adulto i glicani della mucina mentre nei neonati e nei lattanti gli HMO del latte materno

Phylum Verrucomicrobia

- Gram –
- La specie *Akkermansia muciniphila* :
 - modula l'ambiente intestinale in senso anti-infiammatorio
 - promuove l'integrità della barriera epiteliale attraverso la up regolazione dell'espressione delle proteine delle tight junctions
 - Si alimenta del carbonio contenuto nel muco favorendone l'ulteriore ispessimento dello strato
 - E' in grado di ridurre i meccanismi infiammatori LPS mediati



Microbiota changes in pregnancy



< produzione butirrato
< solidità delle TJ

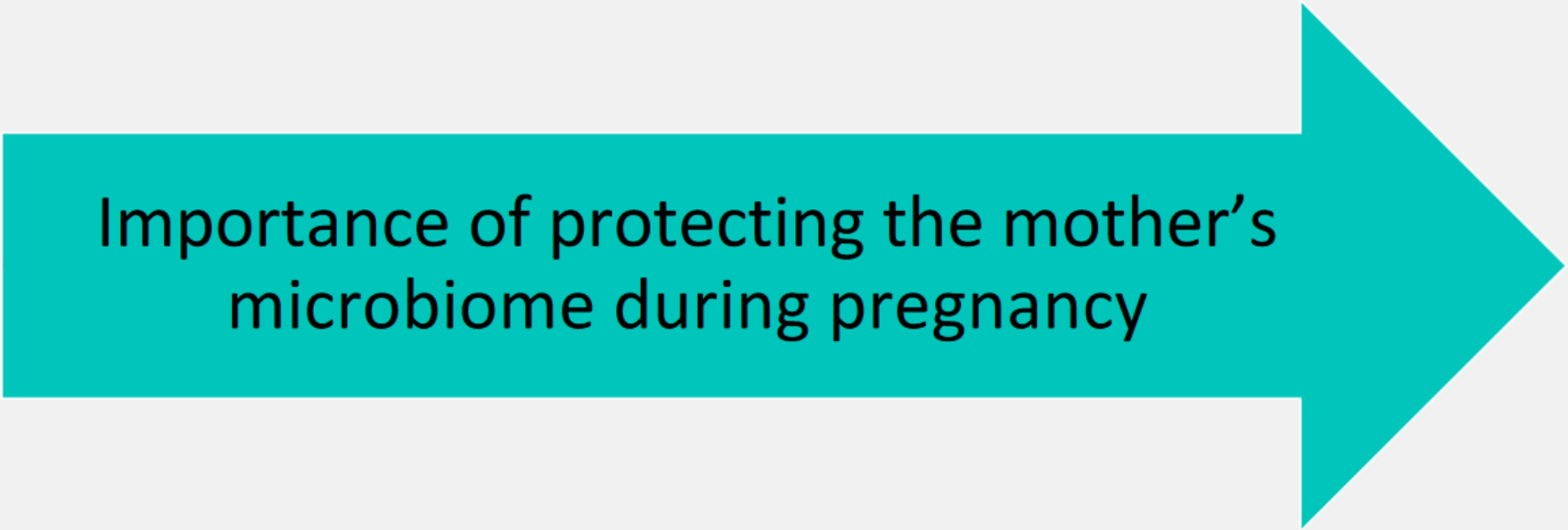
- La riduzione del *Faecalibacterium Prausnitzii* che è un potente batterio butirrato-produttore anti-infiammatorio , si accompagna ad una ulteriore modificazione in eccesso della permeabilità intestinale

Microbiota e interazione metabolica



WHAT DOES THAT MEAN?

Importance of protecting the mother's
microbiome during pregnancy



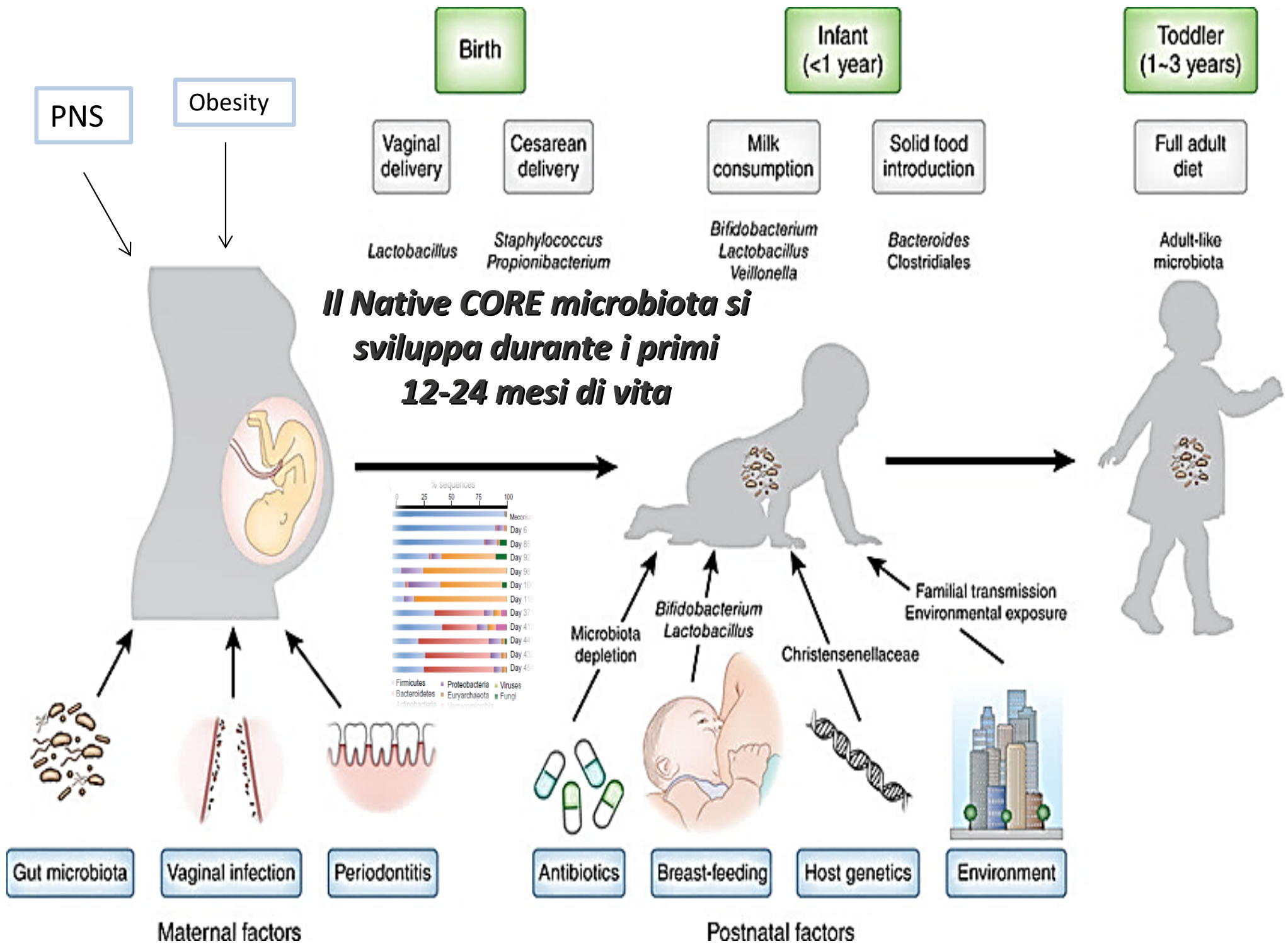
WHAT COULD AFFECT A MOTHER'S MICROBIOME DURING PREGNANCY?

- Diet
- Lifestyle
- Exercise
- Stress
- Antibiotics
- Antibacterial practises



- During pregnancy is a period where we really need management of the mother's microbiome. We need to be realising that she's going to pass that on. And **what that looks like is really important for what the child will have in early life and the prognosis, then, for health versus disease as that child ages.**

- Avoid all perinatal and postnatal environmental factors that may shape the infant microbiota after birth.



Gut microbiome of mothers delivering prematurely shows reduced diversity and lower relative abundance of *Bifidobacterium* and *Streptococcus*

Cecilie Dahl¹, Maggie Stanislawski², Nina Iszatt¹, Siddhartha Mandal³, Catherine Lozupone², Jose C. Clemente^{4,5}, Rob Knight⁶, Hein Stigum⁷, Merete Eggesbø^{1*}

PLOS ONE, October 25, 2017 1 / 14

.....new therapies such as supplementation with pre-, pro-, post- and/or synbiotics could aid in the prevention of preterm birth

- GDM is associated with short and long-term adverse outcomes for both women and infants, including maternal gestational hypertension, polyhydramnios, preeclampsia, delivery of large-for-gestation infants, instrumental or caesarean delivery, and maternal death [24, 26].

- Adverse infant outcomes include preterm birth, shoulder dystocia, macrosomia, congenital defects, and neonatal complications such as hypoglycaemia, jaundice and respiratory distress [24].
- Offspring of women with GDM have an increased risk of diabetes, obesity and metabolic issues with evidence of altered insulin secretion and lipid profiles regardless of the infant's weight [28].

- Therefore, due to limited results obtained from traditional controlling of risk factors, diet and physical activity, and poor acceptance of lifestyle interventions in such condition , the urgent need for new solutions is indispensable.

- In the range of lifestyle-related aspects, probiotics are suggested as part of a balanced diet, low-cost, feasible and potentially impressive strategy to manage this health problem.

- The effects of probiotics are applied through their role in normalizing the intestinal microbiota, immunity modification and maintaining the function of the intestinal barrier .(34,35)

- Several studies suggest that probiotics can reduce the incidence of gestational diabetes . No side effects have been observed in mothers and children taking probiotics during pregnancy. There is no significant difference in pre and postnatal growth rates in the studied groups. This suggests that probiotics are a safe and cost-effective means of prevention and therapy

- Laitinen et.al in a randomized clinical trial, divided 256 pregnant women into three groups: diet counseling with probiotic capsules (diet/probiotics), diet counseling with placebo (diet/placebo) and control/placebo. Probiotic capsule containing Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium lactis Bb12 with 10¹⁰ cfu (39)

- The prevalence of pathologic results of glucose tolerance test was lower in diet/probiotics group (37%) compared with diet/placebo (58%) and control/placebo (57%) and the relative risk of RR is statistically significant in the diet/probiotics group (0.44 OR)
- Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. Br J Nutr 2009;101(11):1679-87.

- In another study to evaluate the safety of previous interventions the risk of Gestational diabetes mellitus was significantly decreased in diet/probiotics group compared with control group ($p = 0.002$, $OR = 0.27$), while in the diet/placebo group the risk was not significantly different from the control group ($p = 0.823$).
- Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. Br J Nutr 2010;103(12):1792-9.

- In a double-blind clinical trial in New Zealand pregnant women at 14-16 weeks of pregnancy, received a lactobacillus ramnosus HN001 (HN001) capsule containing $10^9 \times 6$ colony-forming units (CFUs) or placebo

- Based on the results, probiotic supplementation was associated with a 3-fold reduction in the prevalence of gestational diabetes compared with placebo ($RR = 0.31$).
Probiotic supplementation in pregnant women with a history of gestational diabetes prevents the recurrence
- Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2017;117(6):804-13.

- In a randomized, double-blinded clinical trial, to determine the effect of probiotic capsules containing Lactobacillus acidophilus LA-5, bifidobacterium BB- 12, Streptococcus thermophilus DTY-31 and Lactobacillus delbrucki Bulgaricus LBY-12 with a level of $>10^9 \times 4$ CFU compared with placebo for 8 weeks **on pregnant women with recent diagnosis of gestational diabetes**, it has been shown that daily supplementation of probiotic supplementation compared with placebo significantly reduced the weight gain of pregnant women from 6 to 8 weeks of intervention ($p < 0.05$)

- In a study by Dolatkah et al. on the effects of **probiotic supplementation in pregnant women with a new diagnosis of gestational diabetes during the 24th to 28th gestational weeks**, a probiotic supplement of Lactobacillus acidophilus LA-5, Bifidobacterium BB-12, Streptococcus thermophilus DTY-31 and Lactobacillus delbrucki Bulgaricus LBY-12 with an amount of $>10^9 \times 4$ CFU, together with dietary recommendations for 8 weeks resulted in a significant reduction in fasting blood glucose levels compared with placebo (RR 1.83, $p = 0.02$ per placebo). Regarding the index of insulin resistance (HOMA-IR), the level in the probiotic group decreased (0.13) -0.40 and in the placebo group increased (0.12) 0.01, which was a remarkable and significant change in comparing the two groups. (28). :

- Regarding the index of insulin resistance (HOMA-IR), the level in the probiotic group decreased -0.40 and in the placebo group increased +0.12, which was a remarkable and significant change in comparing the two groups.
- Dolatkhah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, et al. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. J Health Popul Nutr 2015; 33: 25.

- Jafar-Nejad et al. investigated the effects of probiotic capsules VSL # 3 containing *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* and *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* in pregnant women with gestational diabetes at a single stage glucose tolerance test 75 grams at 24-28 weeks of gestation

- The level of serum insulin significantly decreased in the symbiotic group compared with the placebo group (5.9) -1.5 vs. (11.5) $\pm$ 4.8 $\mu\text{g/ml}$ and $p = 0.005$). The **HOMA-IR insulin resistance index was significantly decreased** in the intervention group compared with the placebo group (1.3) -0.4 versus (2.7) + 1.1+, $p = 0.003$) and the **performance index of Beta cells (HOMA-B)** also showed a significant decrease in the symbiotic group.

- The effect of daily administration of probiotic capsule containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium bifidum* was investigated by Karamali et al on pregnant women with recent diagnosis of gestational diabetes mellitus for 6 weeks in a randomized controlled clinical trial. Significant decrease in fasting blood glucose levels The HOMA-IR insulin resistance index showed a significant reduction in the probiotic group compared with placebo (0.4 + 0.9 vs. vs. 2.5) + 1. 1 and $p = 0.003$)

- The effect of this probiotic compound containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium bifidum* was also studied by Badehnoosh and colleagues, and significant results have been observed in terms of the effect on fasting blood glucose concentration (6.7) + 5.3 vs. (9.0) 0.03 mg/dl and $p = 0.01$) (23).
- 23. Badehnoosh B, Karamali M, Zarrati M, Jamilian M, Bahmani F, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. J Matern Fetal Neonatal Med 2017:1-9.

- In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed between June 2016 and February 2017 by Kijmanawat et al.(33), upplementation of 109 CFU of *Lactobacillus acidophilus* and 109 CFU of *Bifidobacterium bifidum* for four weeks in newly diagnosed pregnant women with Gestational diabetes between 24–28 weeks-of-pregnancy, expressively enhanced glucose metabolism in the probiotic compared with the placebo group, including fasting plasma glucose (0.68–5.88 vs. 4.620–7.78 mg/dL, mean difference (MD)-3.94 mg/dL, P=0.034), fasting plasma insulin (1.11–1.71 vs. 3.77–1.70 mIU/L, MD-2.67 mIU/L, P=0.001) and HOMA-IR (0.25–0.37 vs. 0.89–0.46, MD-0.63, P=0.001).

- These findings may indicate that the probiotic species and strain as well as gestation at commencement of intervention, duration of intervention and concurrent diet contribute to the prevention of GDM.
- It should be interesting to start one study concerning on the impact of different prebiotic supplementation from early/middle pregnancy on the prevalence and outcome of GDM in health pregnant women .

GRAZIE DELLA ATTENZIONE !!

Il Diabete Gestazionale: prevalenza, strategie di prevenzione

Dr.ssa Laura Molteni

Sevizio di Diabetologia e Endocrinologia

Ospedale "Sacra Famiglia" Fatebenefratelli-Erba

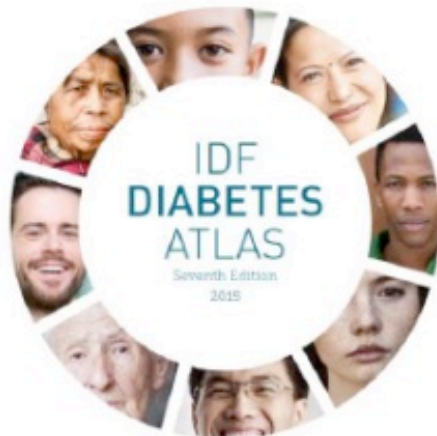
Marzo 2021

PRINCIPALI TIPI DI DIABETE MELLITO

- **Diabete di tipo 1**, ad insorgenza prevalentemente nell'infanzia, nell'adolescenza, e nei giovani adulti
- **Diabete di tipo 2**, che riguarda soprattutto adulti ed anziani, ma che sta aumentando anche in fasce di età più giovanili; è spesso legato al sovrappeso e all'obesità.
- **Diabete Gestazionale**, diagnosticato nel corso di una gravidanza, e solitamente destinato a risolversi dopo il parto. Le donne che hanno avuto un diabete gestazionale hanno però un rischio molto elevato di sviluppare una forma di diabete tipo 2 negli anni successivi alla conclusione della gravidanza.

DIABETE IN GRAVIDANZA - I NUMERI

- Complessivamente oggi circa il **12-15%** di tutte le gravidanze è complicato da Diabete Mellito, nelle sue varie forme.
- 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



MESSAGGI PRINCIPALI

UNA MALATTIA CON RISCHI IMPORTANTI PER LA GRAVIDANZA

1 gravidanza su 7 è affetta da diabete gestazionale



DIABETE IN GRAVIDANZA: FORME DIVERSE

- **DIABETE GESTAZIONALE:** compare durante la gestazione. Oltre il 90% delle forme di diabete in gravidanza
- **DIABETE PRE-GESTAZIONALE:** é pre-esistente al concepimento. Donne già diabetiche (di tipo 1 o 2). 0.4-0.5% di tutte le gravidanze
- **DIABETE MANIFESTO IN GRAVIDANZA:** diabete pre-esistente al concepimento, diagnosticato a gravidanza iniziata. Frequenza non elevata

**TIPI DI DIABETE E LORO AZIONE
NELLE DIVERSE FASI DELLA GESTAZIONE:
GDM TIPICO DELLA 2ª PARTE DELLA GRAVIDANZA**

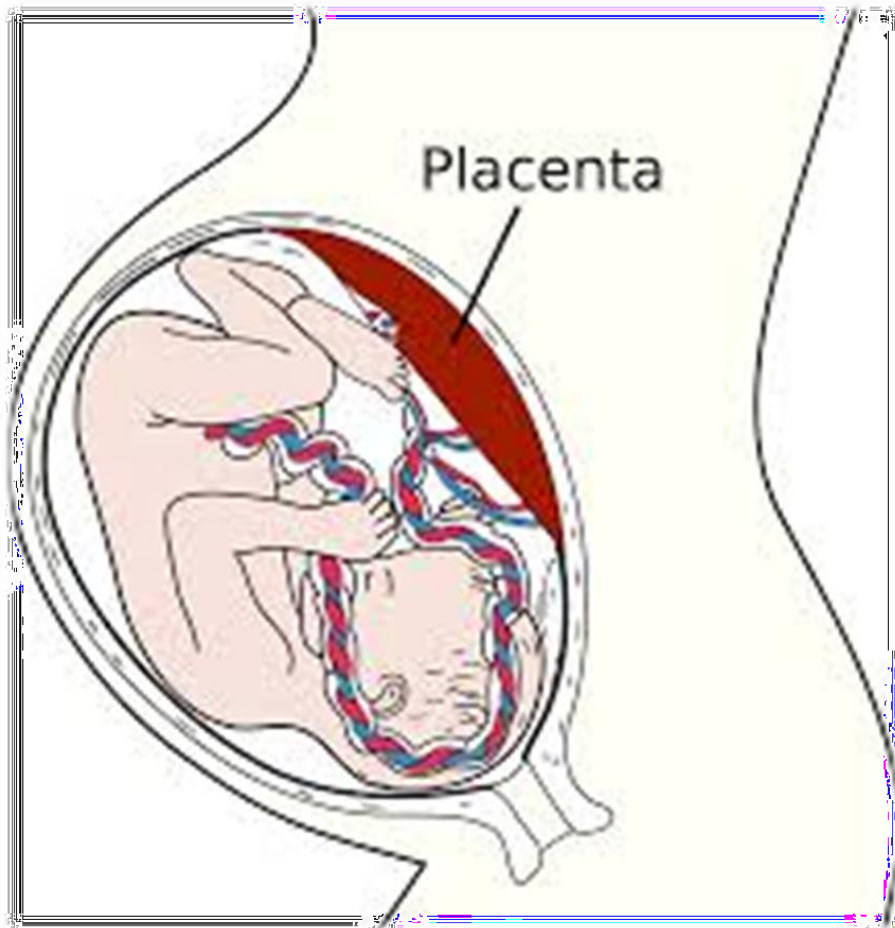
DIABETE GESTAZIONALE

DIABETE MANIFESTO IN GRAVIDANZA

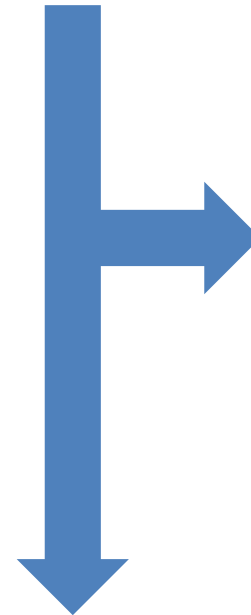
DIABETE PRE-GESTAZIONALE



EFFETTO «DIABETOGENO» DELLA GRAVIDANZA



**Ormoni placentari con
azione contro-insulinica**



**Ridotta sensibilità
tissutale all'insulina**



Stato di insulino-resistenza



STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

2018

LO SCREENING

In Italia, nelle donne con gravidanza fisiologica è raccomandato lo **screening** per il diabete gestazionale, eseguito utilizzando fattori di rischio definiti.

SCREENING PER FATTORI DI RISCHIO: RISCHIO ELEVATO

A 16-18 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

- diabete gestazionale in una gravidanza precedente
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 30
- riscontro, precedentemente o all'inizio della gravidanza, di valori di glicemia plasmatica compresi fra 100 e 125 mg/dl deve essere offerta
 - una curva da carico con 75 g di glucosio (OGTT 75 g) e
 - un ulteriore OGTT 75 g a 28 settimane di età gestazionale, se la prima determinazione è risultata normale

SCREENING PER FATTORI DI RISCHIO RISCHIO INTERMEDIO

A 24-28 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

- età ≥ 35 anni
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 25 kg/m²
- macrosomia fetale in una gravidanza precedente ($\geq 4,5$ kg)
- diabete gestazionale in una gravidanza precedente (anche se con determinazione normale a 16-18 settimane)
- anamnesi familiare (primo grado) di diabete tipo 2
- famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete

deve essere offerto un OGTT 75 g.

COME SI FA DIAGNOSI

Criteri per la diagnosi di GDM con OGTT 75 g

<i>glicemia plasmatica</i>	<i>mg/dl</i>
diggiuno	≥ 92
dopo 1 ora	≥ 180
dopo 2 ore	≥ 153

**Sono definite affette da diabete gestazionale
le donne con **uno o più valori** di glicemia plasmatica
superiori alle soglie riportate**

Si può prevenire?

*AUMENTO della PREVALENZA
di SOVRAPPESO ED OBESITÀ*



*AUMENTO del RISCHIO
di INCIDENZA del GDM*
(2-18% di tutte le gravidanze)



*AUMENTO del RISCHIO
di INCIDENZA del DM tipo 2*
(circa mezzo miliardo di persone nel 2030)

FATTORI AMBIENTALI

GENETICA

DIABETE
GESTAZIONALE



GDM ED OBESITÀ
associati indipendentemente con
ESITI MATERNO-NEONATALI AVVERSI

- *Aumentano la predisposizione della prole all'obesità,*
 - *Alterano il metabolismo glucidico*

Aumento del rischio, nelle generazioni future, di GDM e DM tipo2

Ricerca di interventi sicuri ed efficaci volti a prevenire il GDM

Studi incoraggianti focalizzati sugli stili di vita sani per la **prevenzione del DM tipo 2** mostrando una riduzione del rischio del 58%

Non son però stati pubblicati risultati analoghi per le donne affette da **GDM**

L'aderenza ad uno stile di vita sano prima della gravidanza e durante la stessa è comunque connessa col rischio ridotto di GDM

ATTIVITA' FISICA IN GRAVIDANZA

EFFETTO POSITIVO PER IL BENESSERE PSICOFISICO DELLA DONNA

MIGLIORA IL NATURALE ANDAMENTO DELLA GRAVIDANZA

Già nel 1985 l'American College of Obstetrician and Gynecologists (ACOG) proponeva alle donne in gravidanza una moderata attività fisica, nonostante fosse ancora scarsa l'evidenza dei suoi benefici.

Attualmente, le linee guida dell'ACOG confermano queste raccomandazioni e la ricerca si sta focalizzato sul ruolo dell'attività fisica per la prevenzione delle patologie che più frequentemente compaiono in gravidanza, come il diabete gestazionale e l'ipertensione arteriosa

ATTIVITA' FISICA IN GRAVIDANZA

RACCOMANDATA PER OGNI DONNA IN GRAVIDANZA

CONTROINDICAZIONI

- **problemi ostetrici:** sanguinamenti vaginali, cerchiaggio, gravidanza multipla
- **severe patologie che compromettano la sicurezza della madre e del feto:** anemia, malattie cardiovascolari, BPCO, obesità severa

ATTIVITÀ REGOLARE 3-4 volte la settimana per 30 minuti

CONSIGLIATE ATTIVITÀ AEROBICHE

*(camminata, cyclette, nuoto, esercizi per braccia senza uso di pesi)
con personale percezione dello sforzo da lieve a poco faticoso.*

SCONSIGLIATE ATTIVITÀ ANAEROBICHE

(sport subacquei o ad alta quota)

ATTIVITA' FISICA IN GRAVIDANZA

Diversi studi hanno riportato

- una riduzione del 48% nello sviluppo di GDM per le donne che praticavano attività fisica regolare nelle prime 20 settimane di gravidanza*
- una riduzione del 51% per le donne che praticavano attività fisica regolare nell'anno precedente alla gravidanza **
- quando venivano combinate entrambe queste due variabili, il rischio assoluto era ridotto del 60%. ***

Gli autori concludevano che, essere fisicamente attivi durante la gravidanza poteva prevenire sia il GDM che ritardare l'inizio del DM tipo 2

** Baptiste-Roberts K J Women's Health (Larchmt) 20: 1847-1851, 2011*

***WHITE E J Phys Act Health Aug 19, 2013*

STILE DI VITA CORRETTO IN GRAVIDANZA

Nonostante le evidenze positive

non tutti gli studi hanno concluso che un corretto stile di vita possa prevenire la comparsa del GDM*

Recenti studi, hanno valutato il ruolo del corretto stile di vita (attività fisica e dieta) sulla prevenzione del GDM in donne ad alto rischio (obese con anamnesi positiva per pregresso GDM)

** Bain El et al Cochrane Database Syst Rev Apr 12, 2015*

Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial

Prof Lucilla Poston ET AL The Lancet Diabetes & Endocrinology Volume 3 Issue 10 Pages 767-777 (October 2015)

1555 donne obese (di cui il 3-10% con pregresso GDM)

pur osservando riduzione di peso e di massa grassa,

- non ha dimostrato nessuna differenza nell'incidenza di GDM (gruppo intervento/gruppo standard 26% / 25%) e macrosomia**

	Standard care	Intervention	Effect of intervention		p
			Risk ratio (95% CI)	Mean difference (95% CI)	
Gestational diabetes	172/651 (26%)	160/629 (25%)	0.96 (0.79-1.16)	-1.2% (-5.8 to 3.8)*	0.68
Fasting blood glucose (mmol/L)	4.71 (0.6), n=651	4.68 (0.6), n=629	..	-0.02 (-0.09 to 0.04)	0.49
1 h blood glucose (mmol/L)	8.02 (2.1), n=605	7.91 (2.1), n=584	..	-0.10 (-0.33 to 0.14)	0.43
2 h blood glucose (mmol/L)	5.94 (1.5), n=650	5.96 (1.5), n=628	..	0.02 (-0.15 to 0.19)	0.81
Treatment of gestational diabetes†	..	..	..	..	..
Dietary advice	69/146 (47%)	62/127 (49%)	1.03 (0.81-1.32)	..	0.80
Metformin	35/146 (24%)	34/127 (27%)	1.12 (0.74-1.68)	..	0.60
Metformin and insulin	16/146 (11%)	14/127 (11%)	1.01 (0.51-1.98)	..	0.99
Insulin	26/146 (18%)	17/127 (13%)	0.75 (0.43-1.32)	..	0.32
All pre-eclampsia	27/752 (4%)	27/753 (4%)	1.00 (0.59-1.69)	..	>0.99
Severe pre-eclampsia	10/752 (1%)	6/753 (1%)	1.64 (0.60-4.49)	..	0.33
Labour and delivery	..	..	..	..	..
Induction of labour	275/757 (36%)	251/765 (33%)	0.90 (0.79-1.04)	..	0.15
Unassisted vaginal delivery	399/757 (52%)	400/765 (52%)	0.99 (0.90-1.09)	..	0.87
Operative vaginal delivery	84/757 (11%)	94/765 (12%)	1.11 (0.84-1.46)	..	0.47
Caesarean section	274/757 (36%)	271/765 (35%)	0.98 (0.86-1.12)	..	0.75
Elective caesarean section	136/757 (18%)	160/765 (21%)	1.16 (0.95-1.43)	..	0.15
Emergency caesarean section	138/757 (18%)	111/765 (14%)	0.80 (0.63-1.00)	..	0.051
Post partum haemorrhage (mL)	..	..	..	..	..
≥1000	91/747 (12%)	109/755 (14%)	1.19 (0.91-1.54)	..	0.20
≥2000	10/747 (1%)	20/755 (3%)	1.98 (0.93-4.20)	..	0.075
Inpatient nights (n)	2.3 (1.8), n=691	2.4 (1.9), n=691	..	0.14 (-0.06 to 0.34)	0.16
Antenatal	2.9 (2.5), n=65	2.9 (3.5), n=74	..	-0.02 (-0.98 to 0.95)	0.98
Postnatal	2.2 (1.7), n=685	2.3 (1.6), n=684	..	0.08 (-0.09 to 0.25)	0.37
Gestational weight gain (kg)‡	..	..	..	..	..
Total	7.76 (4.6), n=567	7.19 (4.6), n=526	..	-0.55(-1.08 to -0.02)	0.041
Before pregnancy to 27-28 weeks + 6 days	5.40 (3.3), n=664	4.97 (2.9), n=637	..	-0.42(-0.75 to -0.09)	0.013

Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial



OPEN ACCESS

BMJ 2014;348:g1285 doi: 10.1136/bmj.g1285 (Published 10 February 2014)

Jodie M Dodd *professor of obstetrics and gynaecology; maternal fetal medicine specialist*^{1,2}, Deborah

2212 donne obese o sovrappeso

(1104 con trattamento standard e 1108 trattamento con corretto stile di vita) **non ha dimostrato differenze degli outcomes materni** (diabete gestazionale, ipertensione arteriosa e Preclampsia) **e neonatali** (grandi per età gestazionale e macrosomia)

Table 3| Prespecified maternal antenatal outcomes in women with BMI ≥ 25 at trial entry by treatment group. Values are numbers (%) of women and treatment effects are relative risks based on imputed data unless otherwise indicated

Outcome	Lifestyle advice (n=1080*)	Standard care (n=1073*)	Treatment effect (95% CI), P value
Hypertension	101 (9)	94 (9)	1.06 (0.81 to 1.39), 0.65 1.05 (0.81 to 1.38), 0.70
Pre-eclampsia	56 (5)	53 (5)	1.05 (0.73 to 1.51), 0.80 1.03 (0.71 to 1.47), 0.89
Gestational diabetes	148 (14)	120 (11)	1.22 (0.97 to 1.54), 0.09 1.21 (0.96 to 1.52), 0.11
Antenatal admission	166 (15)	191 (18)	0.86 (0.71 to 1.04), 0.13 0.86 (0.71 to 1.04), 0.13
Mean (SD) antenatal length of stay*‡	0.58 (2.11)	0.85 (3.05)	0.68 (0.50 to 0.93), 0.02 0.70 (0.51 to 0.95), 0.02
Antepartum haemorrhage requiring admission	16 (1.5)	16 (1.5)	0.99 (0.50 to 1.97), 0.98 1.00 (0.50 to 1.98), 0.99
Preterm prelabour ruptured membranes	9 (0.8)	19 (1.8)	0.47 (0.21 to 1.03), 0.06 NA
Prelabour ruptured membranes at term	9 (0.8)	9 (0.9)	0.99 (0.39 to 2.48), 0.98 NA

STUDIO PILOTA DALI

EUROPA

150 donne obese o sovrappeso

3 gruppi di trattamento

(attività fisica o alimentazione sana o entrambi)

Minor incremento ponderale e una più bassa glicemia a digiuno nel gruppo trattato con sola dieta rispetto al gruppo trattato con sola attività fisica

Simmons D Diabetes Care 38 (9): 1650-6, 2015

STUDIO "RADIEL"

FINLANDIA

293 donne obese o con pregresso GDM

Reclutate prima della 20^a settimana

Intervento combinato *(attività fisica e dieta)*

***Le donne trattate (155) mostravano una minore
prevalenza del GDM (13,9% / 21,6%),
riducendone il rischio del 39%***

Rono et al BMC Pregnancy and Childbirth 14: 70 2014

STUDI CLINICI	PAESE	N° PAZIENTI	RIDUZIONE INCIDENZA GDM
UPBEAT	INGHILTERRA	1555	NESSUNA
LIMIT	AUSTRALIA	2212	NESSUNA
RADIEL	FINLANDIA	293	39%
DALI	EUROPA	150	NESSUNA

Lo stile di vita corretto (regolare attività fisica e corretta alimentazione) non si sono dimostrati efficaci nel prevenire l'insorgenza di GDM ma in associazione migliorano gli outcomes materno fetali in pazienti obese /sovrappeso con GDM

Si può prevenire?
Ruolo degli integratori



GRUPPO DI STUDIO INTERASSOCIATIVO AMD-SID DIABETE E GRAVIDANZA

Comitato di Coordinamento

Coordinatore. Ester Vitacolonna

Coordinatore eletto. Elisabetta Torlone

Consiglieri. Camilla Festa, Cristina Lencioni, Marina Scavini, Elena Succurro, Andrea Tumminia

Presidente SID

Presidente AMD

POSITION STATEMENT

Integratori vitaminici, inositolo e probiotici nelle donne con iperglicemia in gravidanza.

A cura di

Camilla Festa, Elena Succurro, Federica Fraticelli, Maria Masulli, Cristina Lencioni, Marina Scavini, Andrea Tumminia, Sara Parrettini, Elisabetta Torlone, Ester Vitacolonna

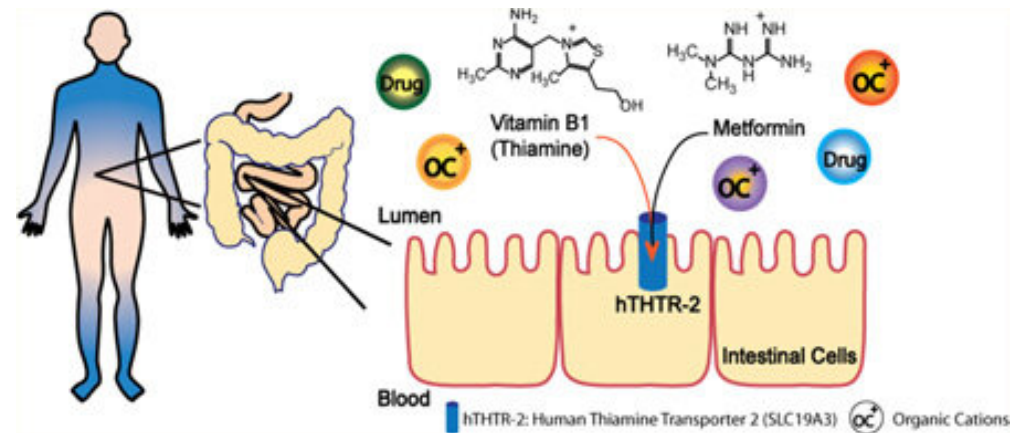
Si ringrazia per il supporto la Prof. Angela Rivellese e la Dott. Rosalba Giacco (Coordinatore Gruppo di Studio Diabete e Nutrizione AMD, SID, ADI)

ACIDO FOLICO: SUMMARY BOX

- La supplementazione con acido folico preferibilmente tre mesi prima del concepimento (e comunque almeno un mese prima del concepimento) è raccomandata per tutte le donne.
- Tale supplementazione è sicura e vantaggiosa sia per la madre che per il figlio.
- Le donne ad elevato rischio di NTD, tra le quali le donne affette da diabete, dovrebbero assumere 4-5 mg di acido folico/die.
- Attualmente non sono state identificate correlazioni fra impiego di acido folico e rischio di diabete gestazionale e/o controllo glicemico.

VITAMINA B12

Alcuni studi hanno dimostrato che il protratto uso della metformina in soggetti con diabete favorisca il malassorbimento della cobalamina con conseguente rischio di deficit vitaminico, iperomocisteinemia e quindi complicanze.



In corso di gravidanza, specie nell'ultimo periodo, si assiste ad una riduzione graduale dei livelli plasmatici di vitamina B12 accompagnata ad un aumento dei livelli plasmatici di acido metilmalonico (MMA) e omocisteina, possibile biomarker di un esaurimento metabolico di vitamina B12 intracellulare

High folate and low vitamin B12 status during pregnancy is associated with gestational diabetes mellitus

Jun S Lai^a, Wei Wei Pang^b, Shirong Cai^b, Yung Seng Lee^{a,c}, Jerry KY Chan^{d,e}, Lynette PC Shek^{a,c}, Fabian KP Yap^{d,f}, Kok Hian Tan^g, Keith M Godfrey^h, Rob M van Damⁱ, Yap Seng Chong^{a,b}, and Mary FF Chong^{a,i}

Studi osservazionali sembrano suggerire un’associazione tra bassi livelli di Vitamina B12 e rischio di outcome materno-fetali avversi, tra cui il GDM.

	Fasting Plasma Glucose		2-hour Plasma Glucose		Gestational Diabetes	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Folate						
Unadjusted	-0.03 (-0.06, 0.001)	0.056	0.26 (0.16, 0.35)	0.001	1.40 (1.17, 1.68)	0.001
Model 1	-0.02 (-0.06, 0.01)	0.124	0.17 (0.08, 0.27)	0.001	1.30 (1.07, 1.59)	0.009
Model 2 ^a	-0.02 (-0.05, 0.02)	0.358	0.15 (0.04, 0.25)	0.014	1.29 (1.01, 1.60)	0.039
Vitamin B12						
Unadjusted	-0.06 (-0.09, -0.03)	0.007	-0.09 (-0.19, 0.001)	0.050	0.83 (0.70, 0.98)	0.028
Model 1	-0.04 (-0.07, -0.01)	0.008	-0.06 (-0.15, 0.03)	0.224	0.86 (0.72, 1.03)	0.094
Model 2 ^b	-0.04 (-0.07, -0.01)	0.016	-0.09 (-0.18, -0.003)	0.044	0.81 (0.68, 0.97)	0.024
Vitamin B6						
Unadjusted	-0.02 (-0.05, 0.01)	0.284	0.17 (0.08, 0.26)	0.001	1.20 (1.01, 1.43)	0.039
Model 1	-0.02 (-0.05, 0.01)	0.159	0.13 (0.04, 0.22)	0.003	1.20 (0.996, 1.44)	0.055
Model 2 ^c	-0.005 (-0.04, 0.03)	0.747	0.10 (-0.0005, 0.19)	0.051	1.14 (0.94, 1.39)	0.175
Homocysteine						
Unadjusted	-0.03 (-0.06, 0.005)	0.106	-0.17 (-0.27, -0.08)	0.001	0.75 (0.63, 0.90)	0.002
Model 1	-0.03 (-0.06, -0.0002)	0.048	-0.15 (-0.24, -0.06)	0.001	0.75 (0.62, 0.91)	0.003
Model 2 ^d	-0.05 (-0.08, -0.02)	0.002	-0.12 (-0.21, -0.02)	0.012	0.76 (0.62, 0.92)	0.006

Non esistono, tuttavia, nell'uomo evidenze relative alla supplementazione di Vitamina B12 nella prevenzione e/o nel trattamento del GDM.

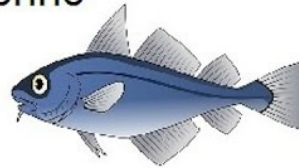
Soprattutto nei soggetti a rischio è opportuno indagare uno stato di carenza che potrebbe essere determinato dall'aumentato fabbisogno della vitamina in gravidanza e durante il puerperio e che potrebbe peggiorare l'outcome della gravidanza stessa.

VITAMINA D

Raggi del sole



Pesce, soprattutto
salmone, sgombero
e tonno



Cereali integrali



Olio di fegato di
merluzzo

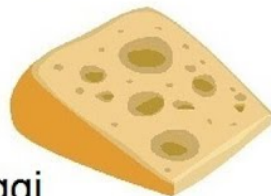


VITAMINA D

Succo di
arancia



Formaggi



Latte e burro



Uovo



Funghi porcini
e Shitake



VITAMINA D: SUMMARY BOX

- Non vi è consenso circa i range di normalità dei livelli di Vitamina D in gravidanza.
- Attualmente non sussistono evidenze tali da poter raccomandare la supplementazione con Vitamina D per la prevenzione e/o il trattamento del GDM.
- Altri fattori, quali il BMI, potrebbero interferire nella valutazione dei livelli di vitamina D.

INOSITOLO

L'inositolo è un composto che appartiene alla famiglia delle vitamine del gruppo B,

Il 99% dell'inositolo in natura è presente nella forma dell'isomero mio-inositolo (MI), il restante 1% è sotto forma di D-chiro-inositolo (DCI).

Il MI è un ciclitolo (poli-idrossiciclo- alcano) naturalmente presente nelle cellule animali e vegetali.

INOSITOLO

SOSTANZA AMPIAMENTE DIFFUSA IN NATURA

ALIMENTI CHE LO CONTENGONO

Germe di cereali integrali, Granuli di lecitina, Lenticchie, Noci, Riso, Agrumi (tranne limoni), Avena, Cantaloupe (melone), Fagioli, Fagioli essiccati, Fegato di vitello

Rappresenta la base strutturale di numerosi secondi messaggeri, partecipando così a vari processi quali lo sviluppo ed il funzionamento dei nervi periferici, l'osteogenesi, la riproduzione ed il metabolismo glucidico

INOSITOLO

strategia di prevenzione

**Il ruolo preventivo del mioinositolo
è stato documentato negli ultimi anni
da quattro studi clinici randomizzati controllati,
tutti condotti in Italia,
che hanno coinvolto alcune categorie di donne
maggiormente a rischio di sviluppare il GDM**

STUDI CLINICI

220 donne con familiarità di primo grado per DM (di cui 110 gruppo intervento e 110 gruppo controllo)*

75 donne con valori glicemici nel primo trimestre compresi tra 100 e 125 mg/dL (di cui 36 gruppo intervento e 39 gruppo controllo) **

220 donne in sovrappeso (di cui 110 gruppo intervento e 110 gruppo controllo)***;

202 donne obese (di cui 101 gruppo intervento e 101 gruppo controllo)***

**D'Anna R, et al. Diabetes Care 36 (4): 854-7 Apr 2013*

***Matarrelli B, et al. J Matern Fetal Neonatal Med, 26 (10) 967-72 jul 2013*

****Santamaria A, et al. J Matern Fetal Neonatal Med, 29(19): 3234-7 ott 2016*

*****D'Anna R, et al. Obstet Gynecol, 126 (2) Ago 2015*

STUDI CLINICI

**Riduzione dell'incidenza di GDM nelle donne
studiate** (familiarità per DM tipo2, obese,
sovrappeso)
variabile dal 63 al 70%

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

PMC full text:

[Medicine \(Baltimore\). 2015 Oct; 94\(42\): e1604.](#)

Published online 2015 Oct 23. doi: [10.1097/MD.0000000000001604](#)

► [Copyright/License](#)

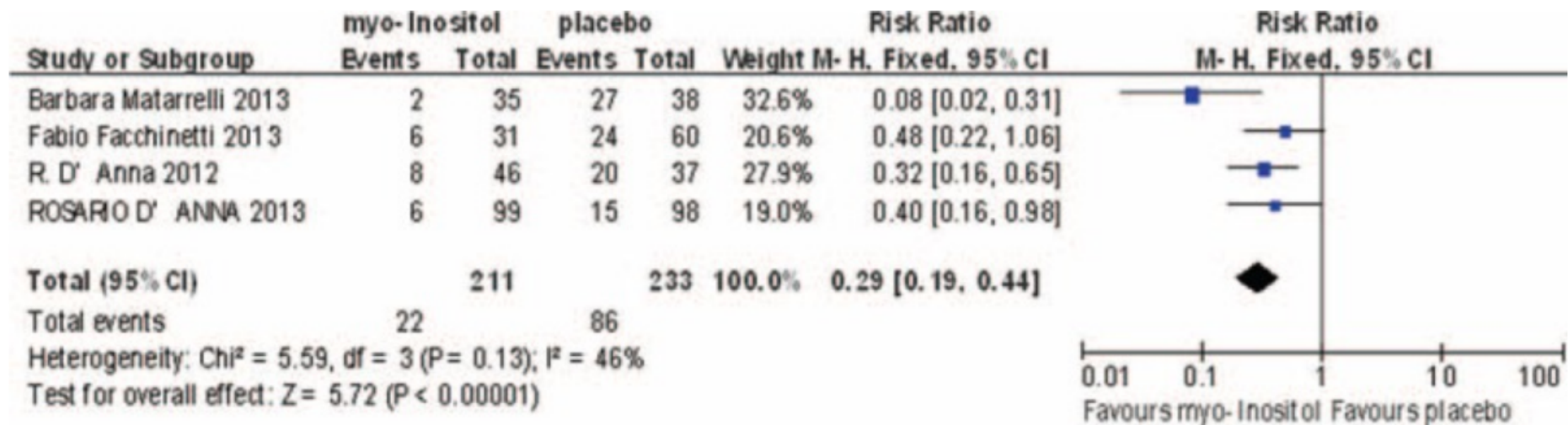
[Request permission to reuse](#)

<< Prev

FIGURE 2

Next >>

FIGURE 2



Meta-analysis result of the incidence of gestational diabetes between the groups.

INOSITOLO: QUANTO??

mioinositolo (2g per 2 volte/die)

+ **acido folico** (200 mcg per 2 volte/die) fino al momento dell'esecuzione

PASSAGGIO PLACENTARE?

In relazione agli studi sulla sicurezza per il feto, il passaggio transplacentare del MI non sembra essere significativo: il MI materno rappresenta solo il 10% del MI totale fetale

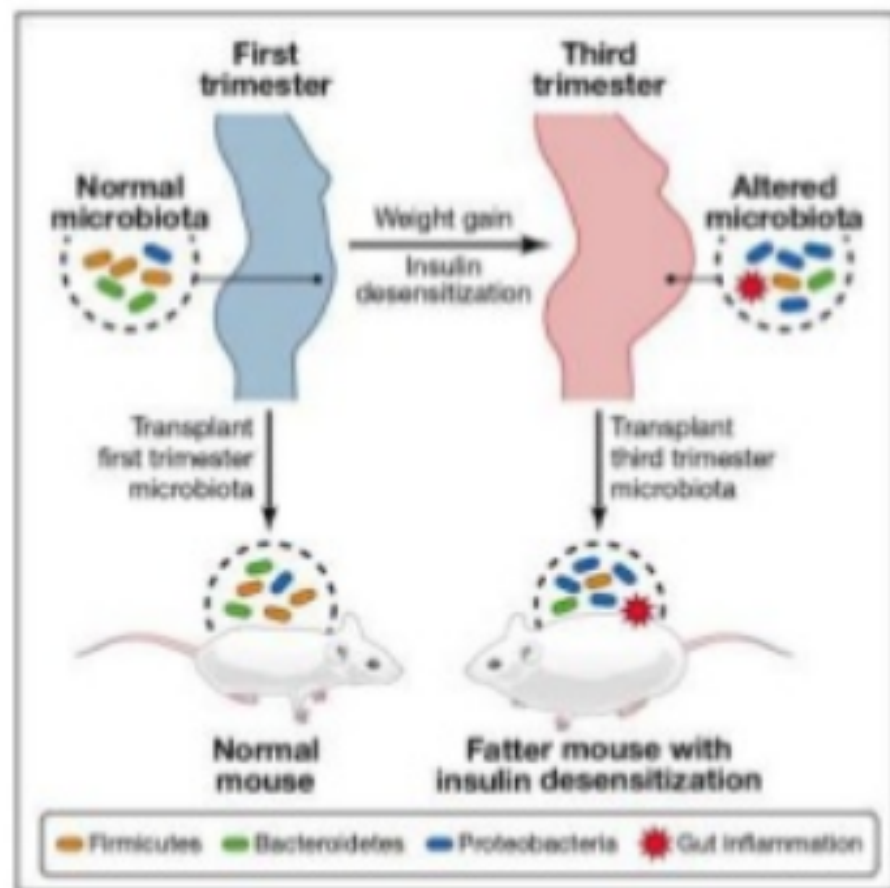
INOSITOLO: SUMMARY BOX

- Il MI può essere considerato nella **prevenzione** del GDM in donne caucasiche.
- Seppur con limitati livelli di evidenza e comunque con la Terapia Medica Nutrizionale e con i cambiamenti dello stile di vita, il MI può essere utilizzato in donne caucasiche nel **trattamento** del GDM.
- Un solo studio ha mostrato l'efficacia del DCI nel trattamento del GDM.
- Sono necessari ulteriori studi per stabilire se e quale stereoisomero dell'inositolo, con quale posologia, con quale durata di supplementazione ed in che periodo della gravidanza possa produrre effetti benefici per la prevenzione ed il trattamento dell'iperglicemia in gravidanza, in quali etnie ed in quali "fenotipi" di donne.

Diabete, obesità e intestino



Gravidanza e sindrome metabolica



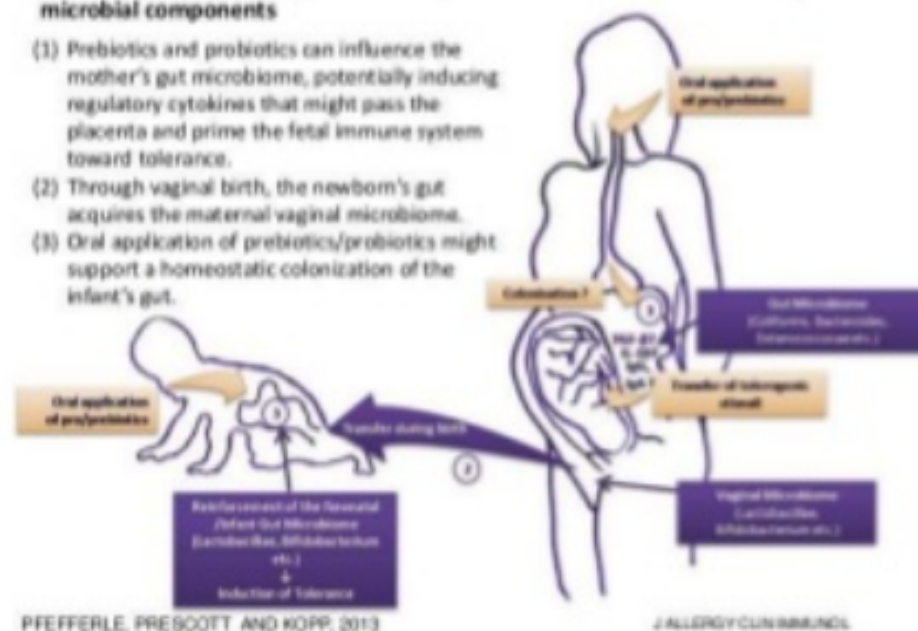
- Molte delle modifiche immunitarie e metaboliche che si verificano durante la gravidanza sono ascrivibili a una sindrome metabolica funzionale
- Con il progredire delle settimane si assiste a una modifica del microbiota materno che va incontro a un progressivo impoverimento e a un aumento delle percentuali relative di Actinobatteri e Proteobatteri
- Se trasferiamo a un animale germ-free il microbiota di una gravida in T₃, questi svilupperà insulino-resistenza

Possibili integrazioni correttive

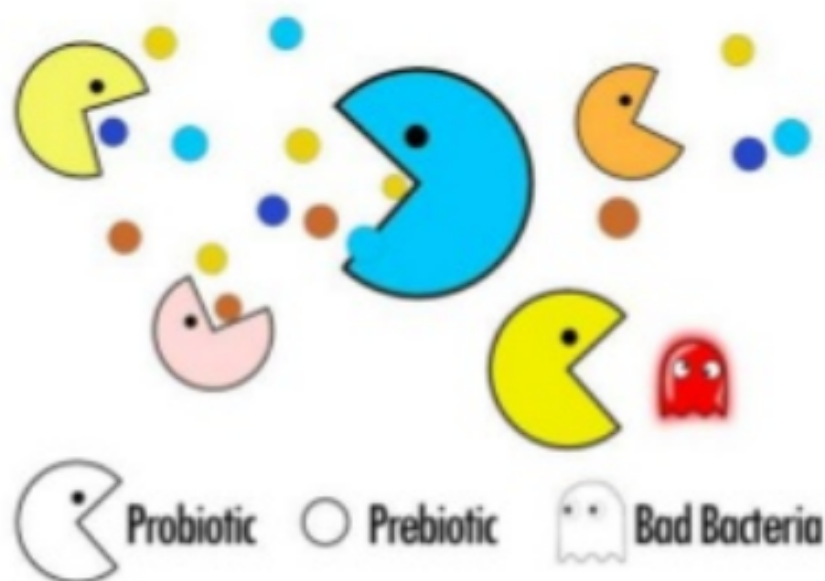
- Prebiotici
- Aminoacidi essenziali
- Probiotici transienti
- Probiotici colonizzatori
- Olio extravergine di cocco
- Diete a sottrazione (low-FODMAP)

Possible mechanisms of prenatal and postnatal induction of tolerance by microbial components

- (1) Prebiotics and probiotics can influence the mother's gut microbiome, potentially inducing regulatory cytokines that might pass the placenta and prime the fetal immune system toward tolerance.
- (2) Through vaginal birth, the newborn's gut acquires the maternal vaginal microbiome.
- (3) Oral application of prebiotics/probiotics might support a homeostatic colonization of the infant's gut.



Come aggiungere bio-diversità



- I batteri coinvolti nel metabolismo delle sostanze presenti nei vegetali sono quelli maggiormente responsabili delle differenze nel microbiota
- Un'alimentazione ricca di vegetali induce una maggiore biodiversità del microbiota
- Diversi vegetali contengono diversi prebiotici che nutrono batteri differenti
- I batteri patogeni non si nutrono di prebiotici

Microgenderoma e medicina di precisione : impatto cardio-metabolico

Francesco De Seta



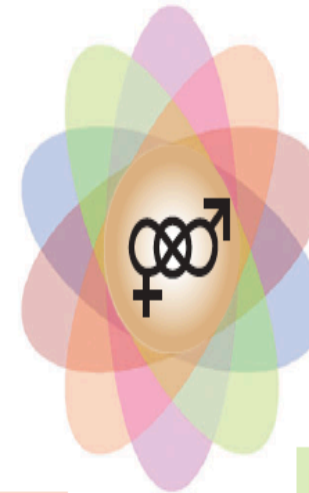
- **Different Response to therapeutics**
- Sex and gender differences
- Hormonal milieu
- Immune function
- Genetics
- Epigenomic modifiers
- Microbiome

Absorption

- Enterohepatic and renal handling
- Gastric enzymes
- Pulmonary function
- Transport proteins

Pharmacodynamics

- Membrane receptor sensitivity
- Interactions with macromolecules (eg, hormones, enzymes)
- Target organ response, adverse events



Distribution

- Body fat composition
- Cardiac output, regional blood flow
- Total blood, plasma, and RBC volumes
- Total body, intracellular, and extracellular water

Elimination

- Glomerular filtration rate
- Renal blood flow
- Tubular secretion, reabsorption

Metabolism

- Dose
- Lipid solubility
- Protein binding and cytochromes P450
- Route of exposure

JAMA Internal Medicine | Review

Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All A Review

Deborah Bartz, MD, MPH; Tanuja Chitnis, MD; Ursula B. Kaiser, MD; Janet W. Rich-Edwards, ScD, MPH; Kathryn M. Rexrode, MD, MPH; Page B. Pennell, MD; Jill M. Goldstein, PhD; Mary Angela O'Neal, MD; Meryl LeBoff, MD; Maya Behn, BA; Ellen W. Seely, MD; Hadine Joffe, MD, MSc; JoAnn E. Manson, MD, DrPH

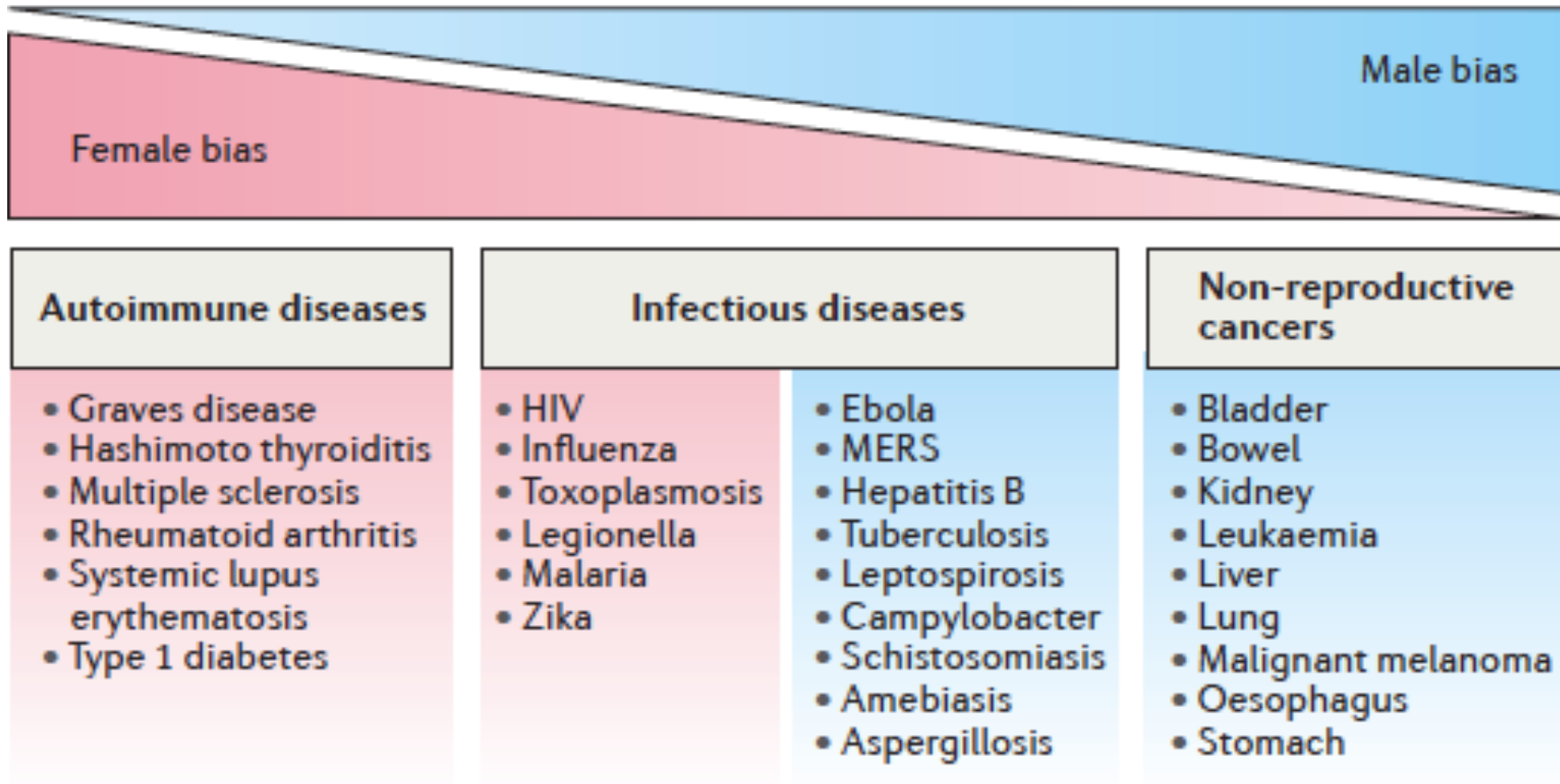


- Different Response to therapeutics
- Sex and gender differences
- Hormonal milieu
- Immune function
- Genetics
- Epigenomic modifiers
- Microbiome

decision-making to practice precision medicine

Sex differences in immune responses

Sabra L. Klein¹ and Katie L. Flanagan²

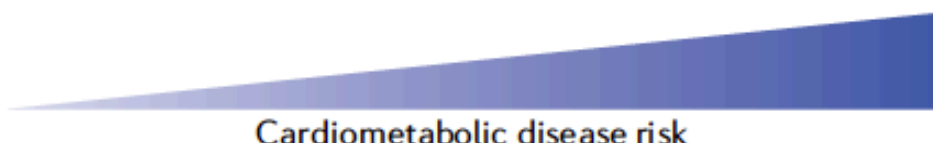


Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver

Gijs H. Goossens[✉], Johan W. E. Jocken and Ellen E. Blaak[✉]

NATURE REVIEWS | ENDOCRINOLOGY

Female	Body composition	Male
↑	Total adipose tissue mass	↓
↑	Subcutaneous adipose tissue mass	↓
↑	Lower body adipose tissue mass	↓
↓	Visceral adipose tissue mass	↑
↓	Skeletal muscle mass	↑
Glucose homeostasis		
↑	Insulin sensitivity	↓
↓	Fasting levels of glucose	↑
↓	T2DM prevalence	↑
Lipid profile		
↑	HDL cholesterol	↓
↓	LDL cholesterol	↑
↓	VLDL cholesterol	↑
↓	TAG	↑
↑	Fatty acids	↓



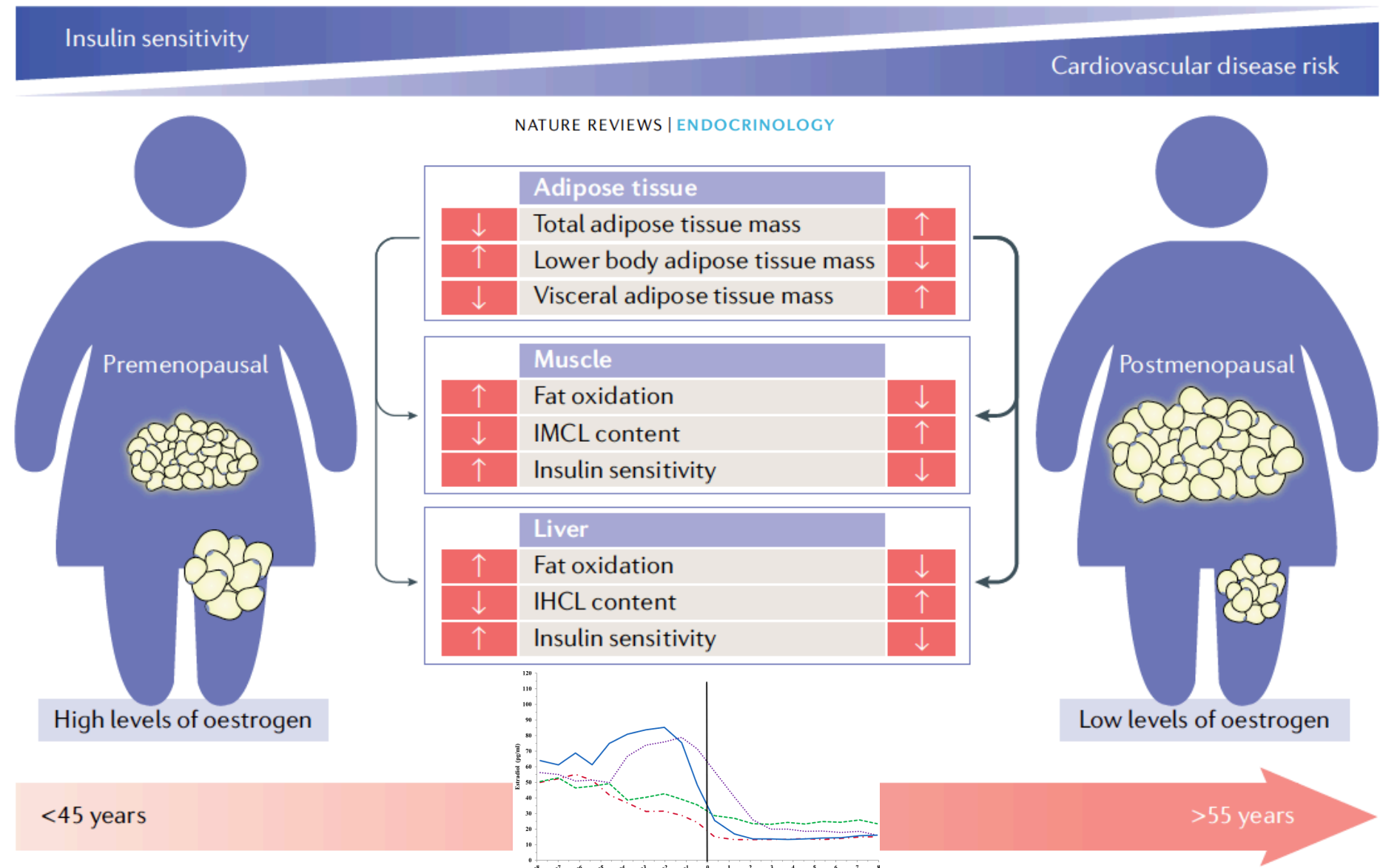
Cardiometabolic disease risk

Premenopausal women

- **Higher total adipose tissue mass and lower skeletal muscle mass**
- Store the excess **energy** differently than men
- Have **better glucose homeostasis and insulin sensitivity**
- Are at **lower risk** of developing type 2 diabetes mellitus (**T2DM**).
- Have a **less pro- atherogenic plasma lipid profile**

Key aspects of sexual dimorphism in body composition, adipose tissue distribution and metabolic homeostasis in humans

Menopause induces insulin resistance and increases cardiometabolic disease risk in women.



JAMA Internal Medicine | Review

Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All A Review

Deborah Bartz, MD, MPH; Tanuja Chitnis, MD; Ursula B. Kaiser, MD; Janet W. Rich-Edwards, ScD, MPH; Kathryn M. Rexrode, MD, MPH; Page B. Pennell, MD; Jill M. Goldstein, PhD; Mary Angela O'Neal, MD; Meryl LeBoff, MD; Maya Behn, BA; Ellen W. Seely, MD; Hadine Joffe, MD, MSc; JoAnn E. Manson, MD, DrPH

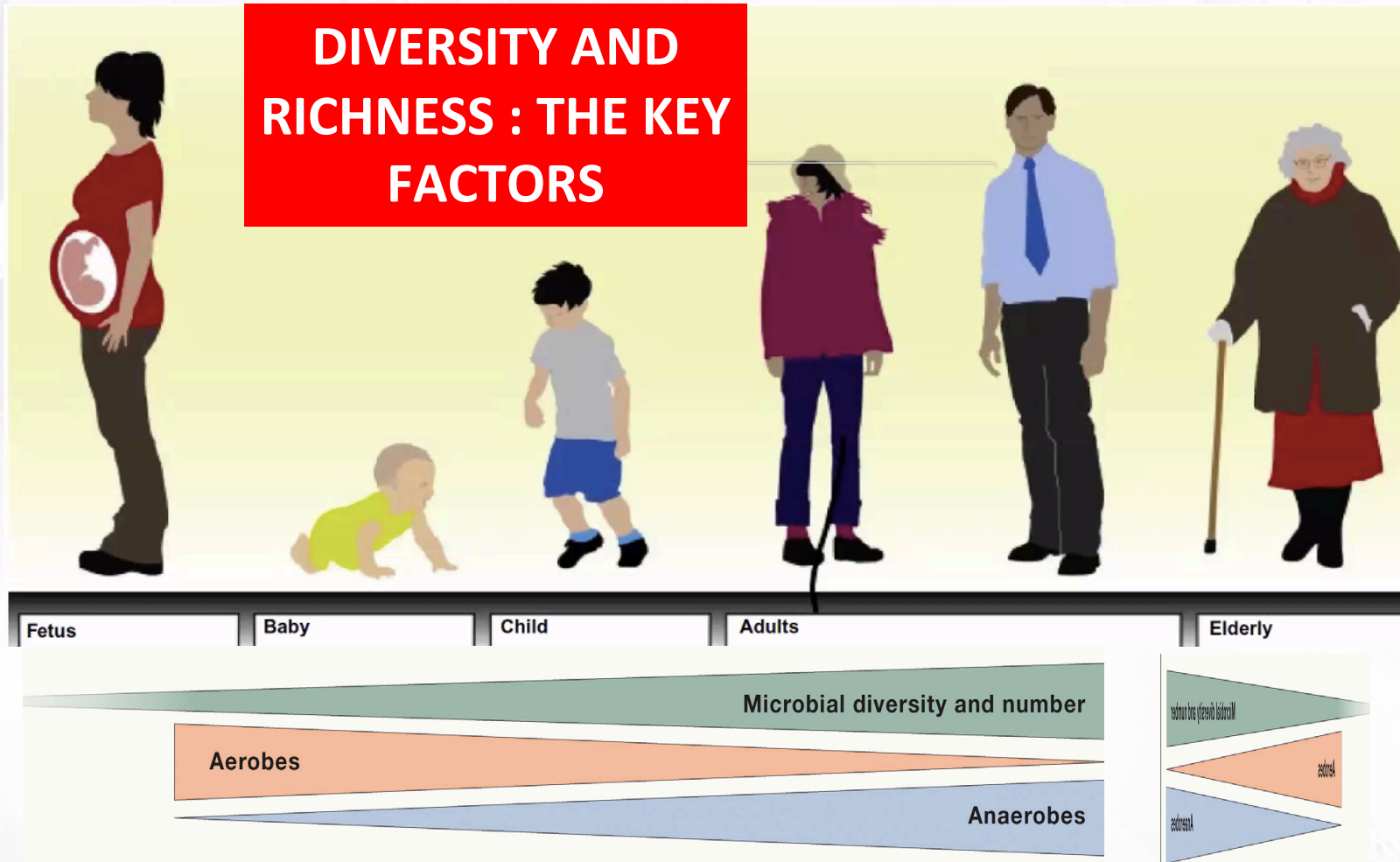


- Different Response to therapeutics
- Sex and gender differences
- Hormonal milieu
- Immune function
- Genetics
- Epigenomic modifiers
- **Microbiome**

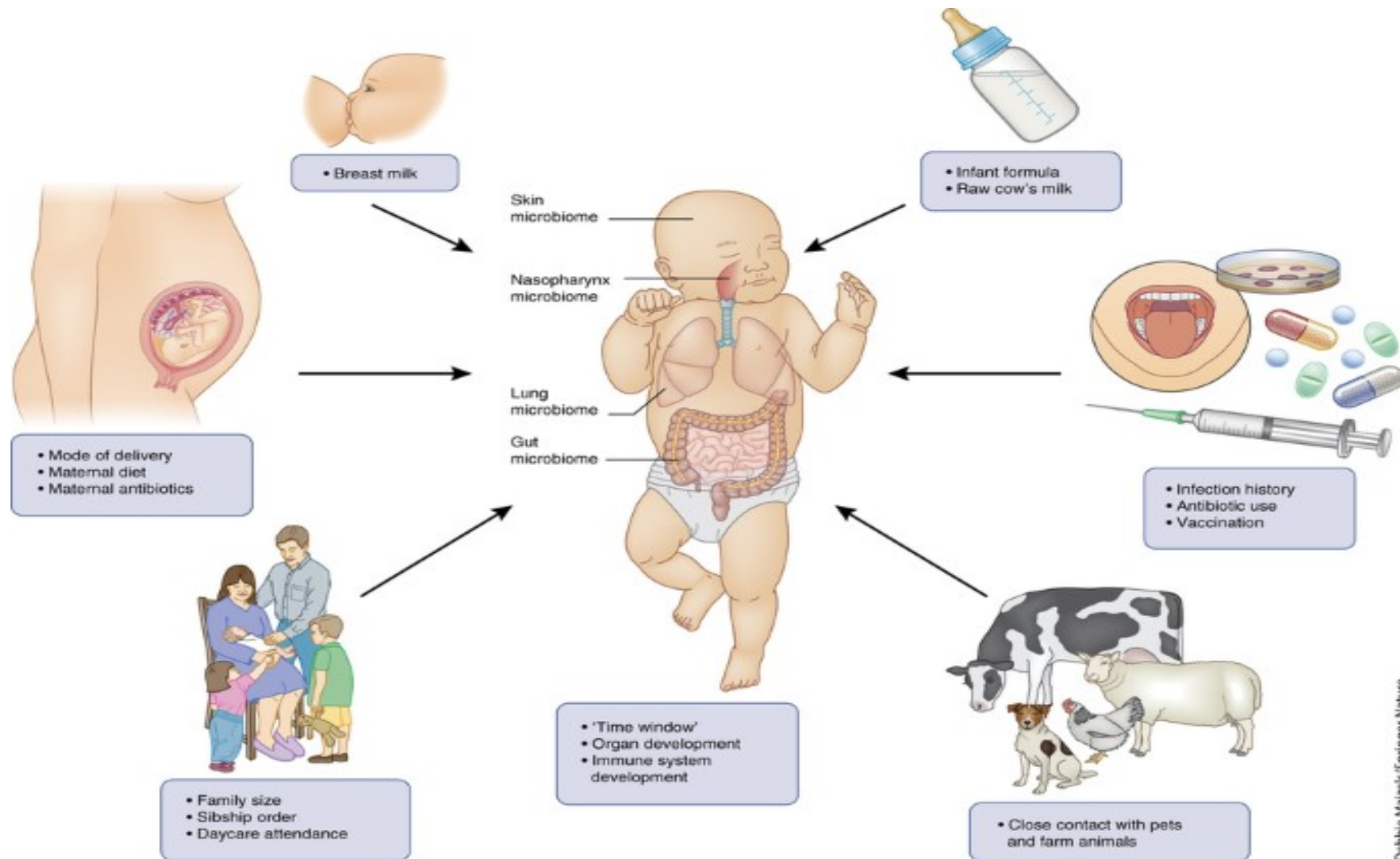
decision-making to practice precision medicine

GUT MICROBIOME : THE HARDWARE

**DIVERSITY AND
RICHNESS : THE KEY
FACTORS**



Gut Microbiota and first 1000 days



- In normal conditions , **Bacteroides and Firmicutes are the more dominant (89-90%) bacteriome in the human gut**
- **Gut-microbial community** is composed by **5 phyla**, Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia
- **Three “enterotypes”: Bacteroides, Prevotella, and Ruminococcus**
- **Eubiosis** is the condition characterized by a **quantitative and qualitative balance** of all the microbiota components
- **Dysbiosis** is a **qualitative and/or quantitative alteration** of the microbial communities with consequent impairment of all the related functions.

What we know about factors modulating gut homeostasis

Immune system

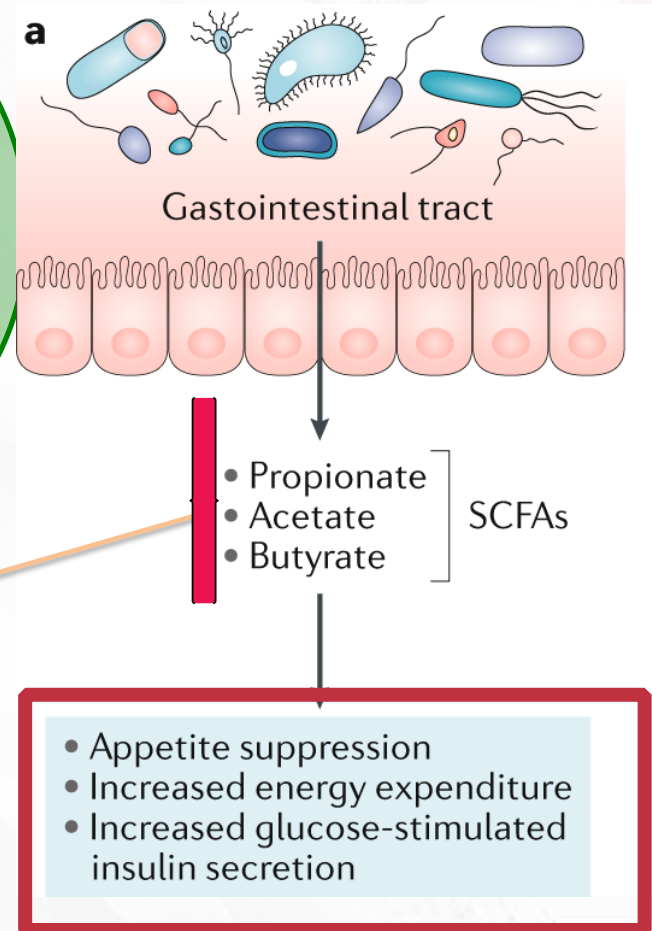
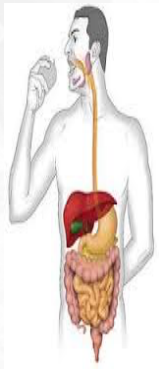
Plasma cells
↓
secretory IgA
Dendritic cells
Macrophages

Epithelial barrier

Tight junctions
Paneth cells
Goblet cells
↓
mucus layer

Escherichia coli
Proteus mirabilis
Klebsiella
Enterococcus

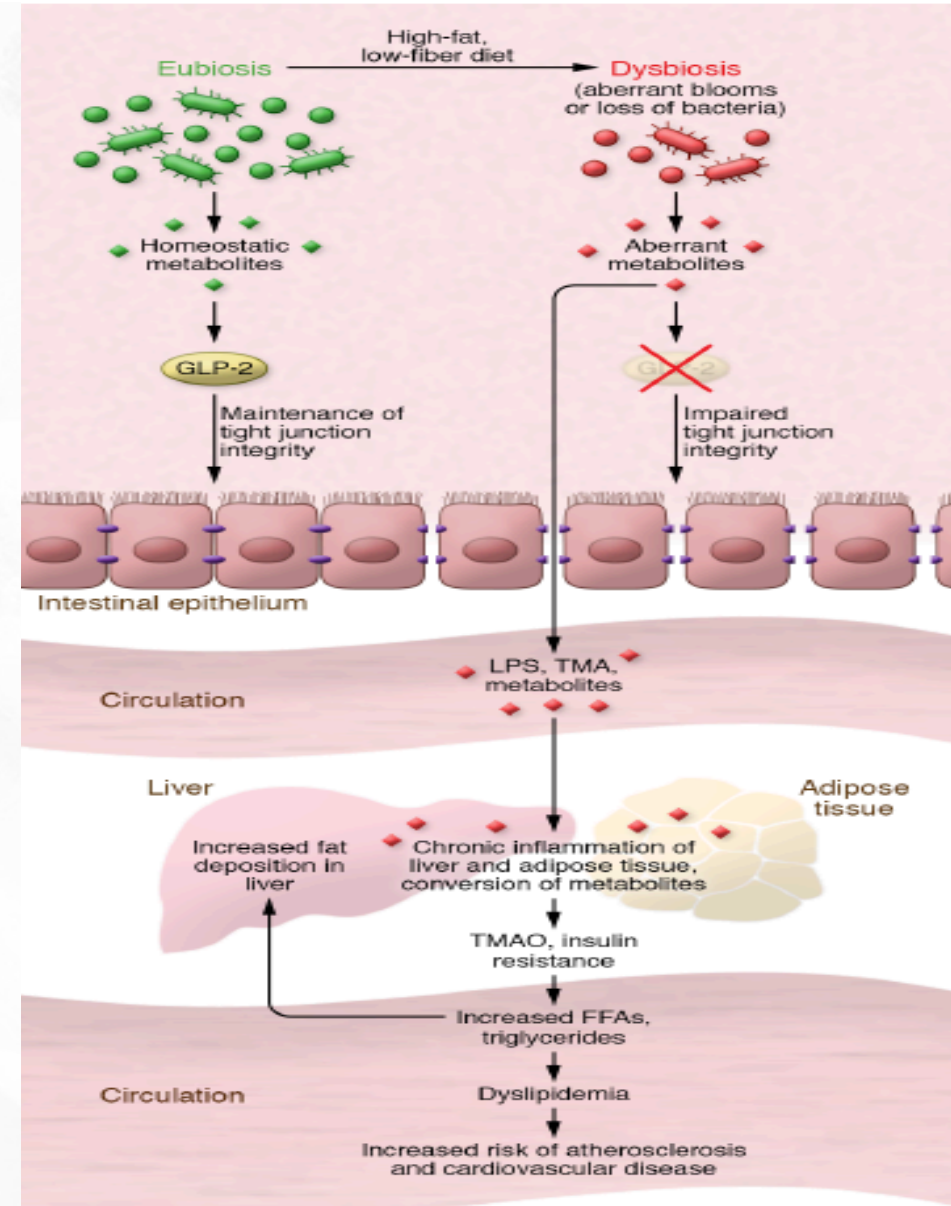
Microbiota



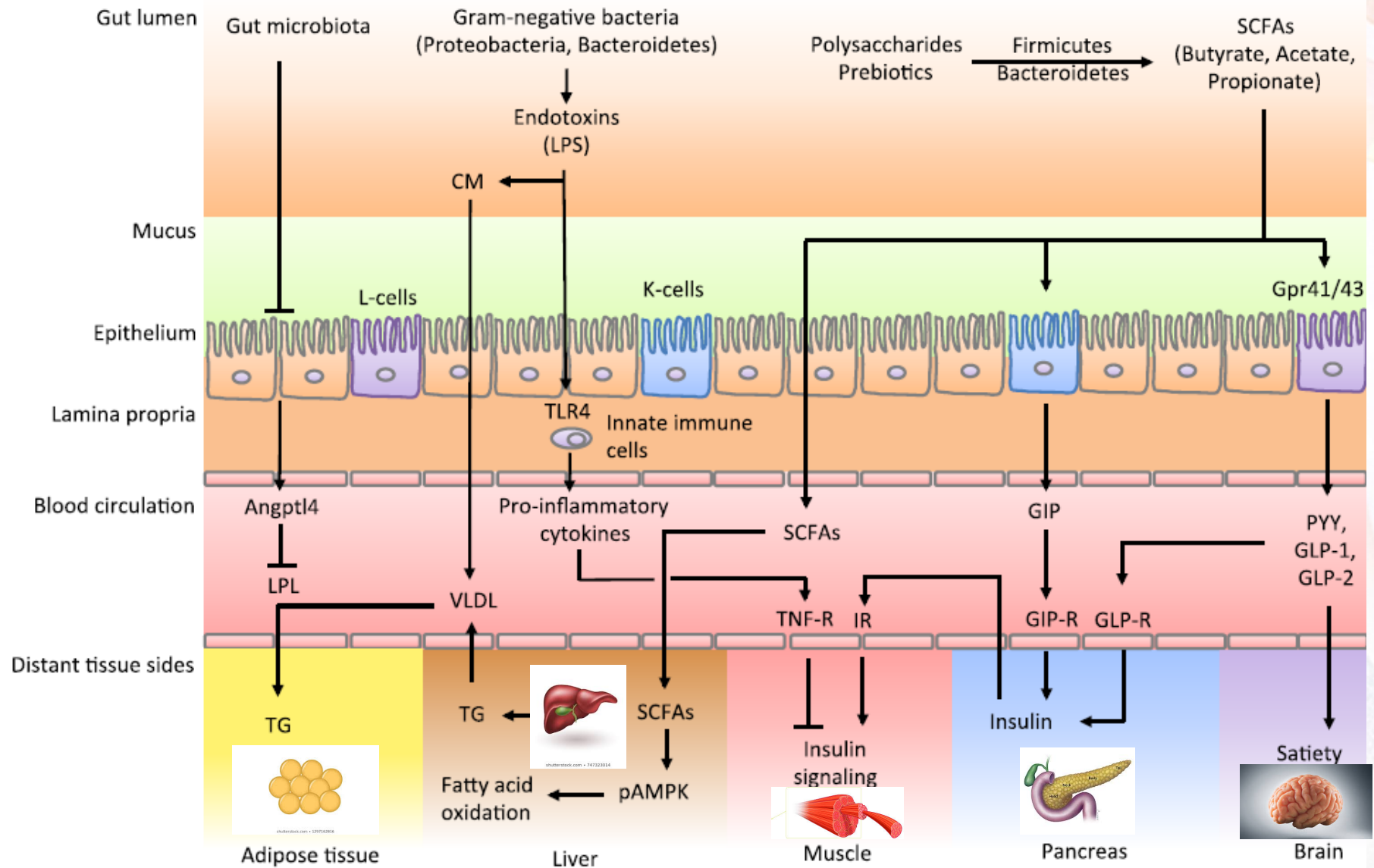
FDS

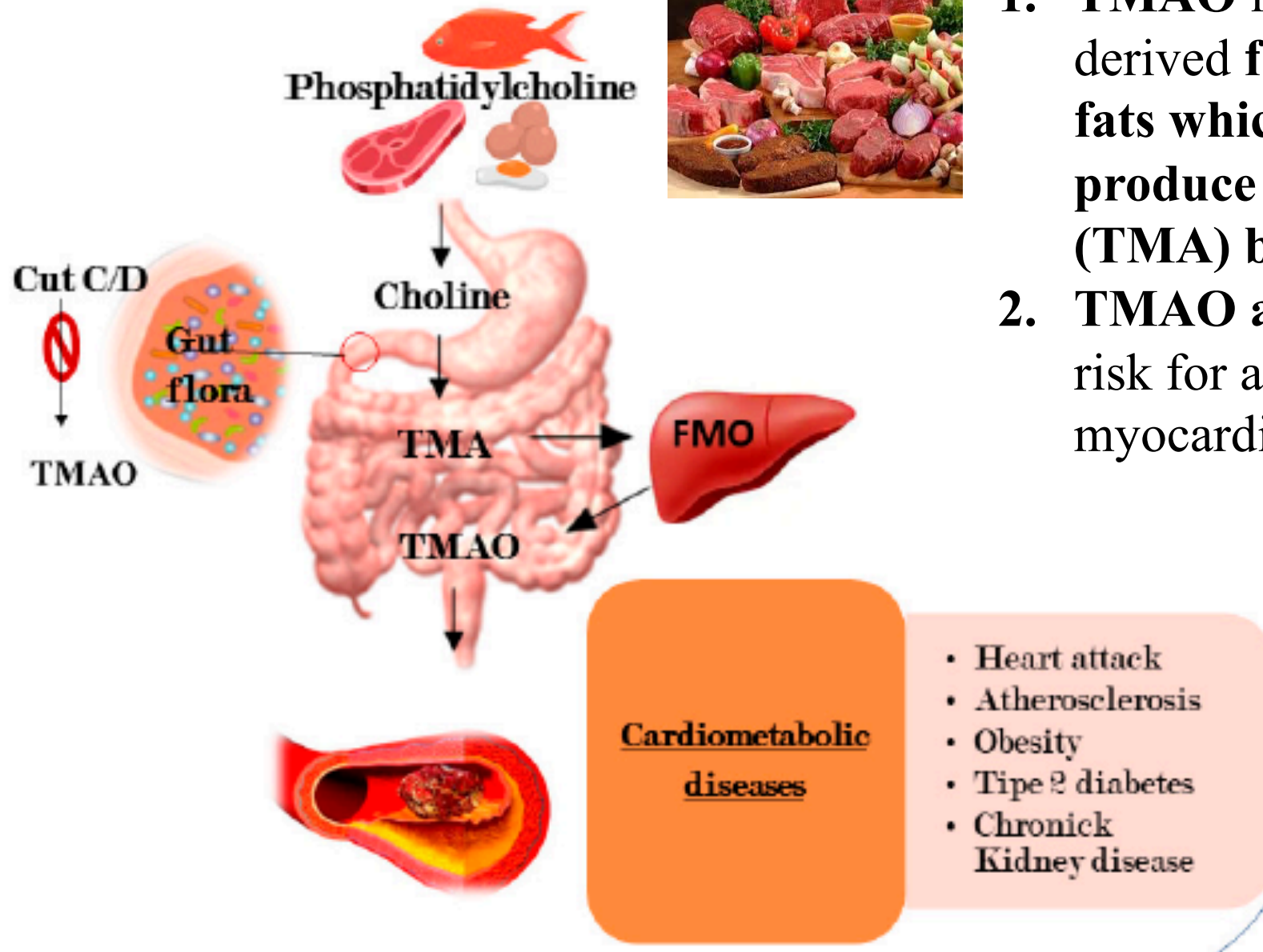
The gut microbiome and metabolic syndrome

- High-fat, low-fiber diet induces intestinal dysbiosis, aberrant metabolite concentrations that disrupt tight junction integrity.
- The gut epithelium become more permissive to microbial LPS and trimethylamine (TMA)
- All metabolites in the circulation contribute to the chronic inflammation of liver and adipose tissue
- Development of CVD, insulin resistance, and other conditions associated with the metabolic syndrome.



Involvement of the gut microbiota in weight regulation and insulin resistance.





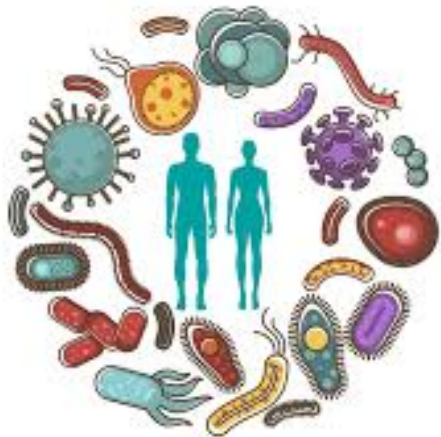
1. **TMAO** is a metabolite derived from a **diet rich in fats** which is metabolized to produce trimethylamine (TMA) by microbiota
2. **TMAO** as a direct marker risk for atherosclerosis and myocardial infarction

MICROGENDEROME

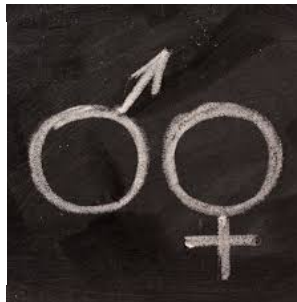
Science. 2013 March 1; 339(6123): 1044–1045. doi:10.1126/science.1230

Welcome to the Microgenderome

Magdalena B. Flak, Joana F. Neves, and Richard S. Blumberg



MICROBIOME



GENDER

Female Microgenderome or Estrobolome

Highlights

- Sex influences gut microbiota during human lifespan
- Sex hormones are a potent driver of differences in the microbiome.
- Dynamic changes and hormonal differences
- Diets, antibiotics and environment impact gut microbiota in a sex-dependent manner.

F. Valeri, K. Endres, How biological sex of the host shapes its gut microbiota, Frontiers in Neuroendocrinology (2021),



Age	Male	Female	Order / Genus / Species
Day 1		↑	<i>Lactobacillus ruminis</i>
	↑		<i>Bifidobacterium</i>
Day 30		↑	Clostridiales
	↑		Enterobacteriales
2.5 months	↑		<i>Bifidobacterium</i>
		↑	<i>Veillonella</i>
3 months		↑	<i>Bacteroides spp.</i>
		↑	<i>Lactobacillus gasseri</i>
		↑	<i>Lactobacillus reuteri</i>
3-4 months		↑	<i>Lactobacillus</i>
		↑	<i>Bacteroidaceae</i>
6 months	↑		<i>Bifidobacterium longum</i>
1.5 - 11 months	↑		<i>Lactobacillus reuteri</i>
	↑		<i>Lactobacillus bifidus</i>
	↑		<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	↑		<i>Lactobacillus casei</i>
	↑		<i>Lactobacillus brevis</i>

- Sex Hormones, Vitamin A supplementation and obesity seemed to influence the gut microbiome of young infants



Age	Male	Female	Order / Genus / Species
1 - 5 years	↑		<i>Bifidobacterium</i>
1.5 - 2.25 years	↑		<i>Dialister</i>
	↑		Ruminococcaceae
	↑		Rikenellaceae
	↑		<i>Parabacteroides</i>
		↑	Rikenellaceae
2 years	ns	ns	<i>Bifidobacterium</i>
7 - 12 years	ns	ns	
		↑	

- Differences in teenager (13–17 years) twin pairs with opposite sex
- Mutual influence of sex hormones and microbial sex-typical commensals



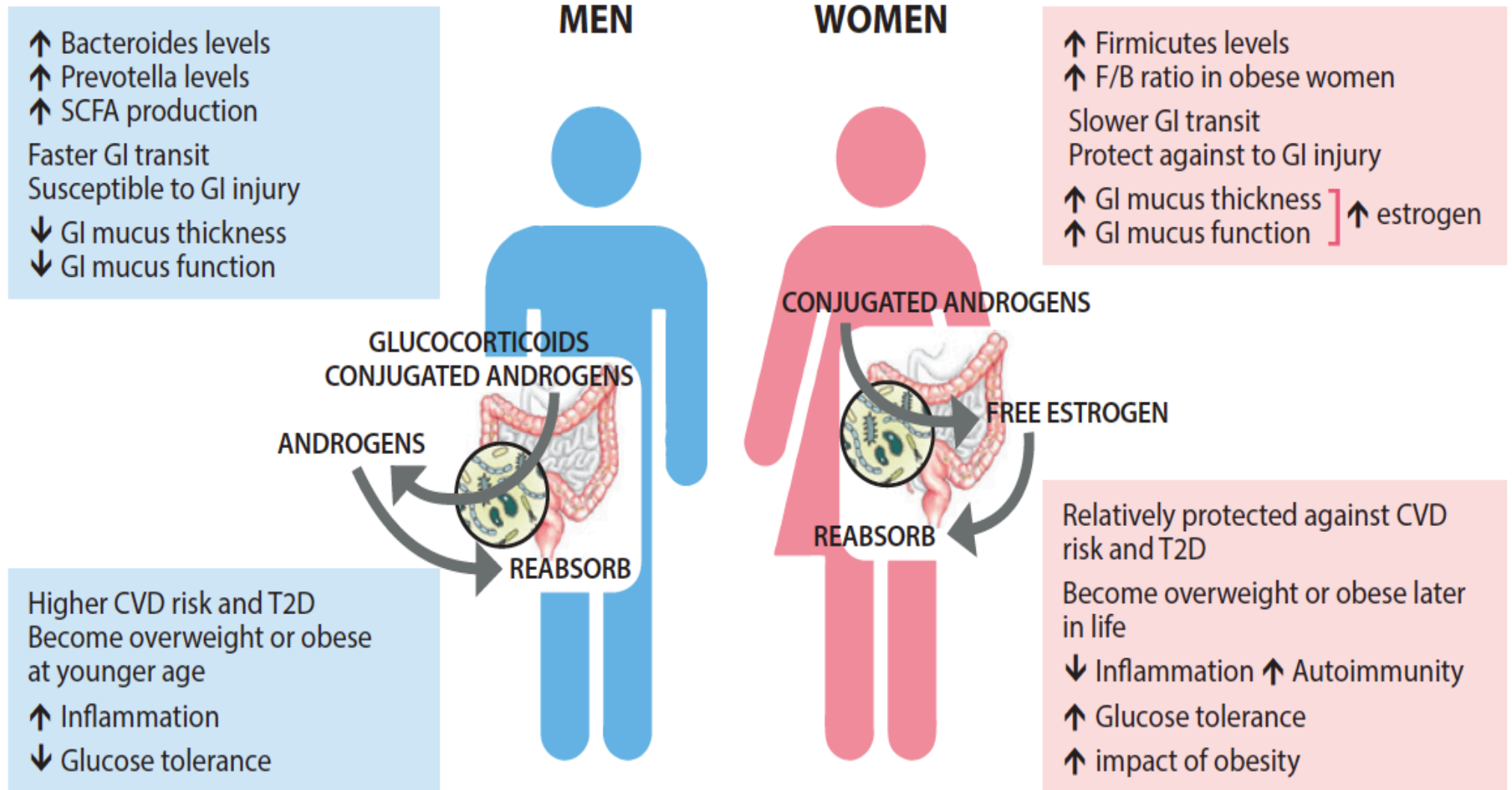
F. Valeri, *Frontiers in Neuroendocrinology* (2021),

Age	Male	Female	Order / Genus / Species
> 18 years	↑	↑	Clostridiales
		↑	<i>Akkermansia</i>
		↑	Ruminococcaceae
20 - 50 years	↑		
20 - 89 years	↑		Prevotellaceae
		↑	Ruminococcaceae
	↑		<i>Prevotella</i>
	↑		<i>Megamonas</i>
	↑		<i>Megasphaera</i>
	↑		<i>Fusobacterium</i>
		↑	<i>Ruminococcus</i>
		↑	<i>Bifidobacterium</i>
		↑	<i>Akkermansia</i>
75 years	↑		
	↑		
> 100 years	ns	ns	

- **Age and increased stability**
- **Adaptation** to stress, infection, diet, and antibiotic exposition
- **“Estrobolome”** define the enteric bacterial genes whose products are capable of metabolizing estrogens
- **Women enter in the adult age with a more diverse gut microbiota as compared to men.**
- This difference flattens out over time, disappearing by the age of 40 years.
- Sex-dependent microbiota differences in adults and fat distribution and obesity in men and women.

2 years	ns	ns	<i>Bifidobacterium</i>
7 - 12 years	ns	ns	

Microgenderome and cardiometabolic risk

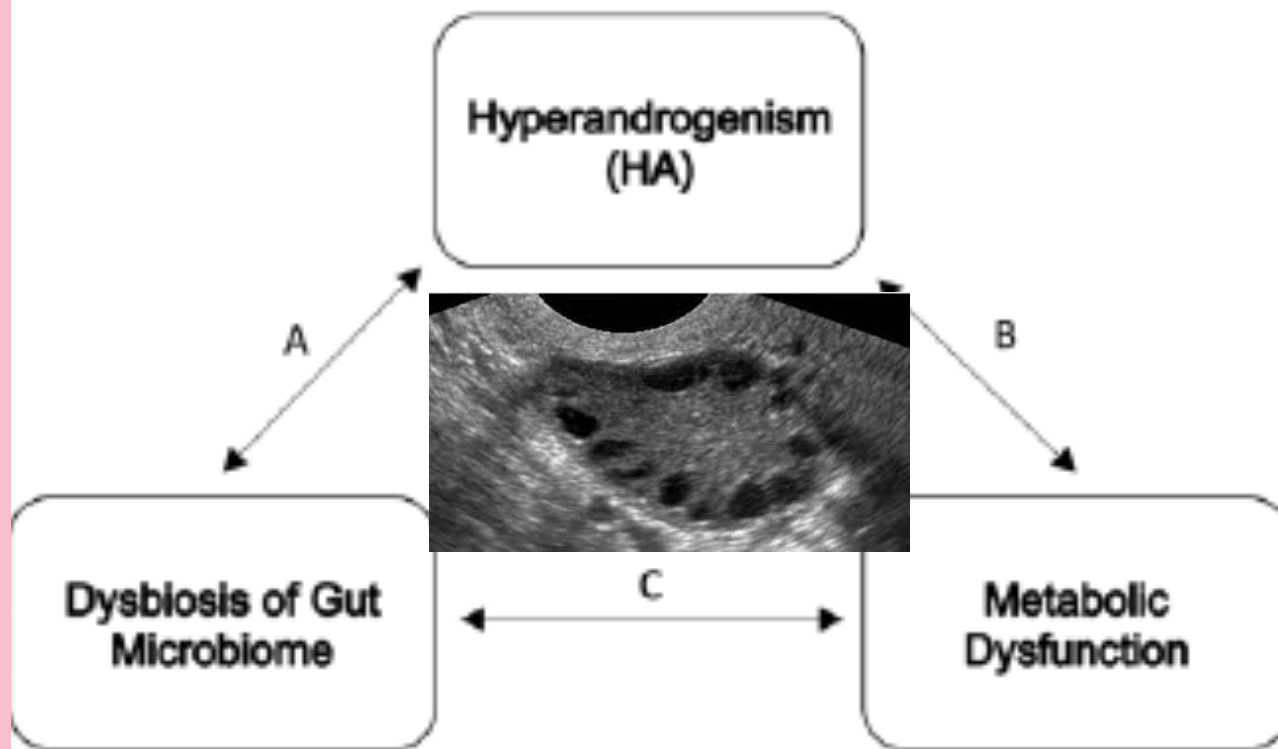


Extreme altered microbiota
***“Metabolic Infections”* and Ob\Gyn risk factors**

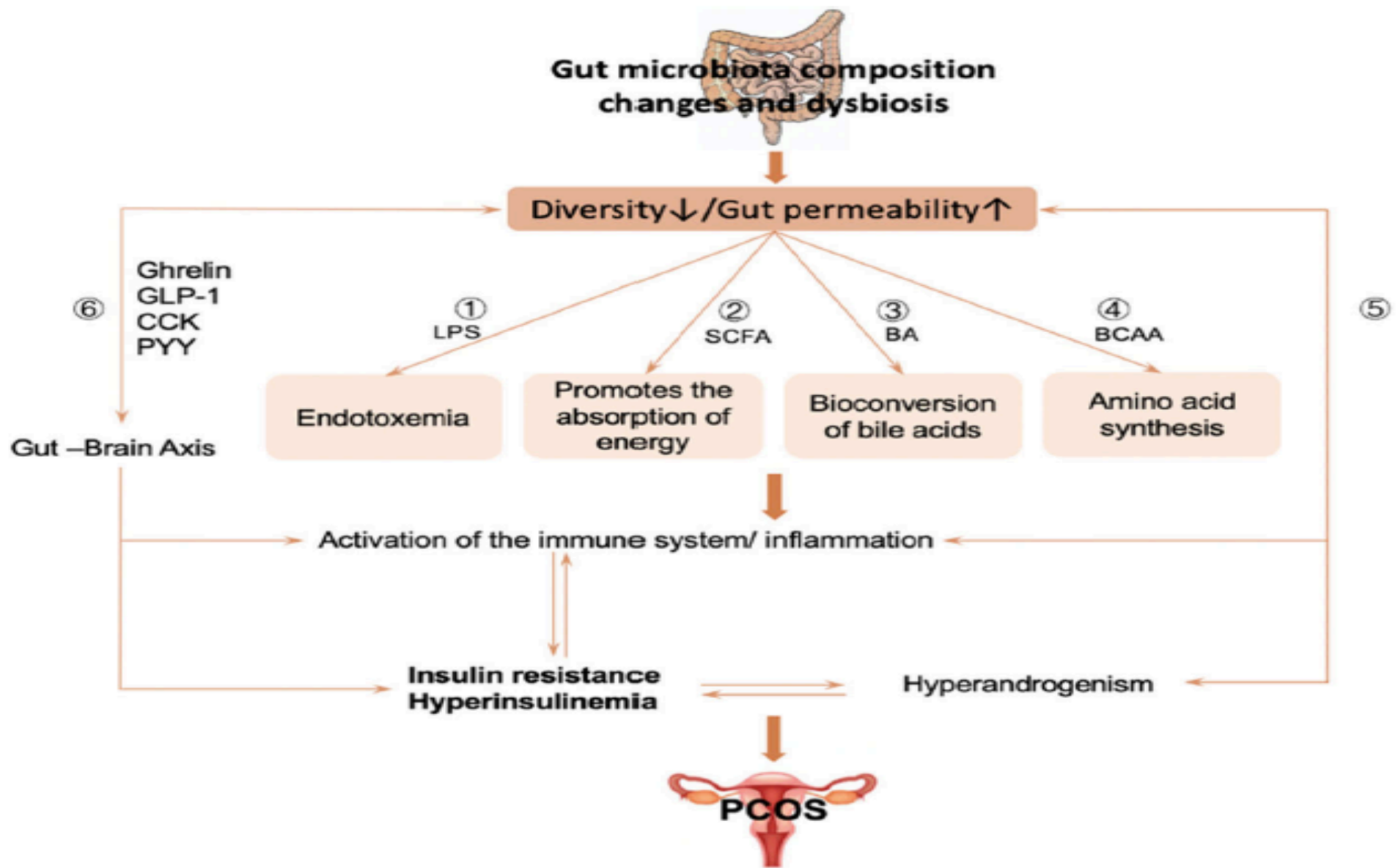
- Overweight
- Obesity
- Diabetes
- NAFLD/NASH
- PCOS



**Endocrine
dysfunction
in PCOS.**



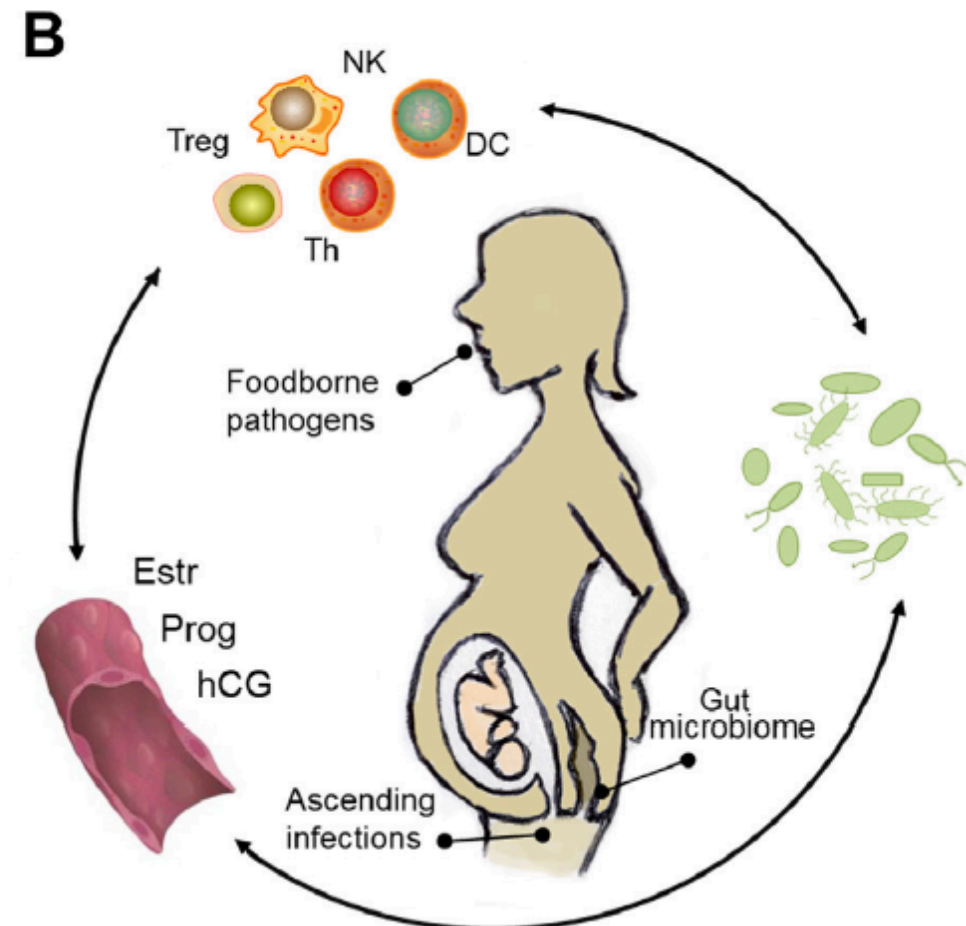
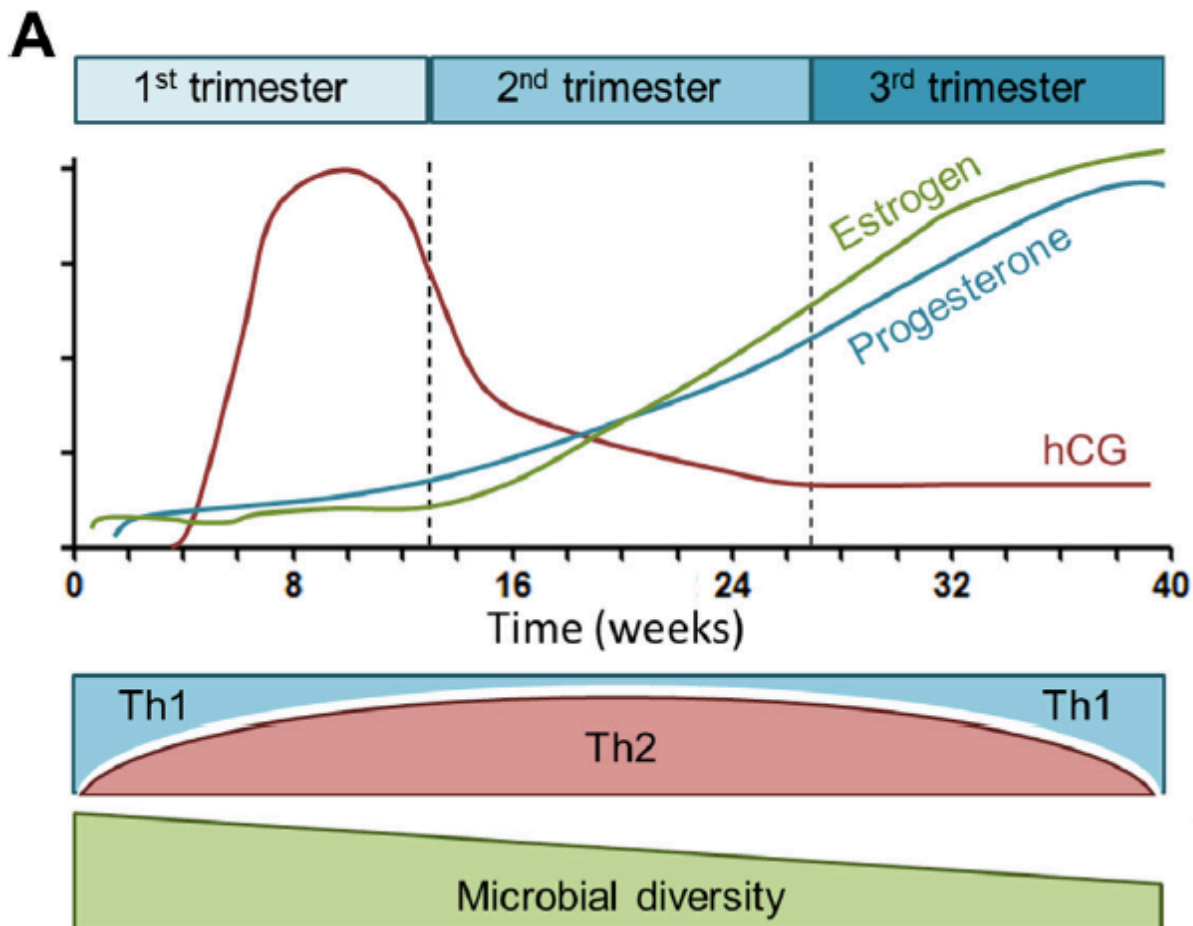
**Metabolic
dysfunction
in PCOS.**



The immune system and microbiome in pregnancy

G.M. Fuhler

G.M. Fuhler / Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 44-45 (2020) 101671



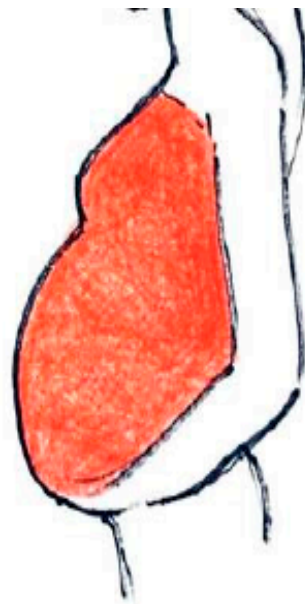
Review

Diet-Gut Microbiota Interactions and Gestational Diabetes Mellitus (GDM)

Valentina Ponzio ¹, Debora Fedele ², Ilaria Goitre ¹, Filomena Leone ³, Antonela Lezo ³, Clara Monzeglio ⁴, Concetta Finocchiaro ², Ezio Ghigo ¹ and Simona Bo ^{1,*} 

GDM pregnancies

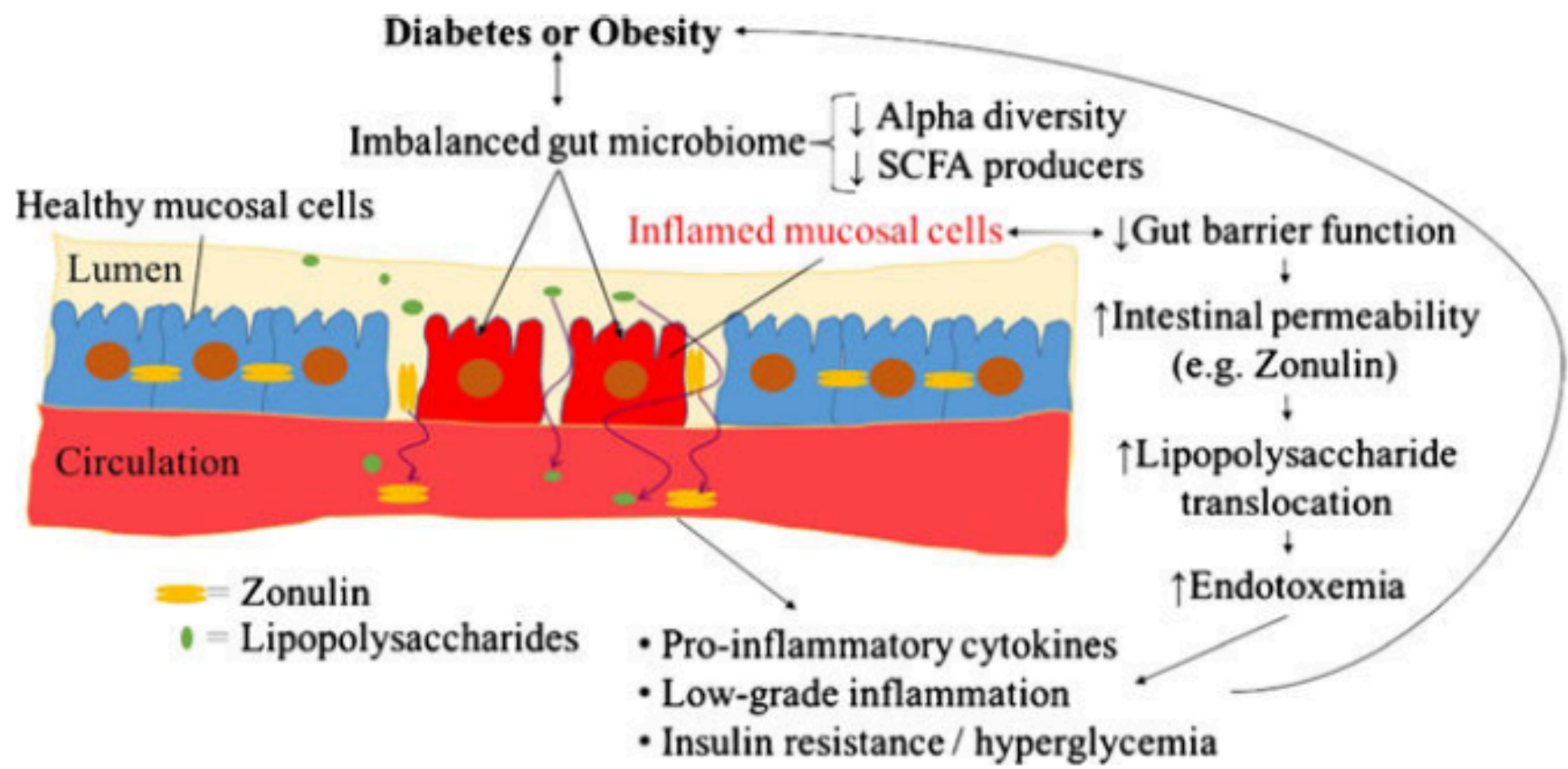
- ↑ *Collinsella*, *Rothia*, *Desulfovibrio*, *Actinobacteria* [26]
- ↑ *Parabacteroides distasonis*, *Klebsiella variicola* [38]
- ↑ Firmicutes [33,39]
- ↑ *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Prevotella*
- ↓ *Methanobrevibacter smithii*, *Alistipes* species,
- ↓ *Bifidobacterium* species, *Eubacterium* species [38]
- ↓ *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*,
- ↓ *Roseburia*, *Dialister* [39]

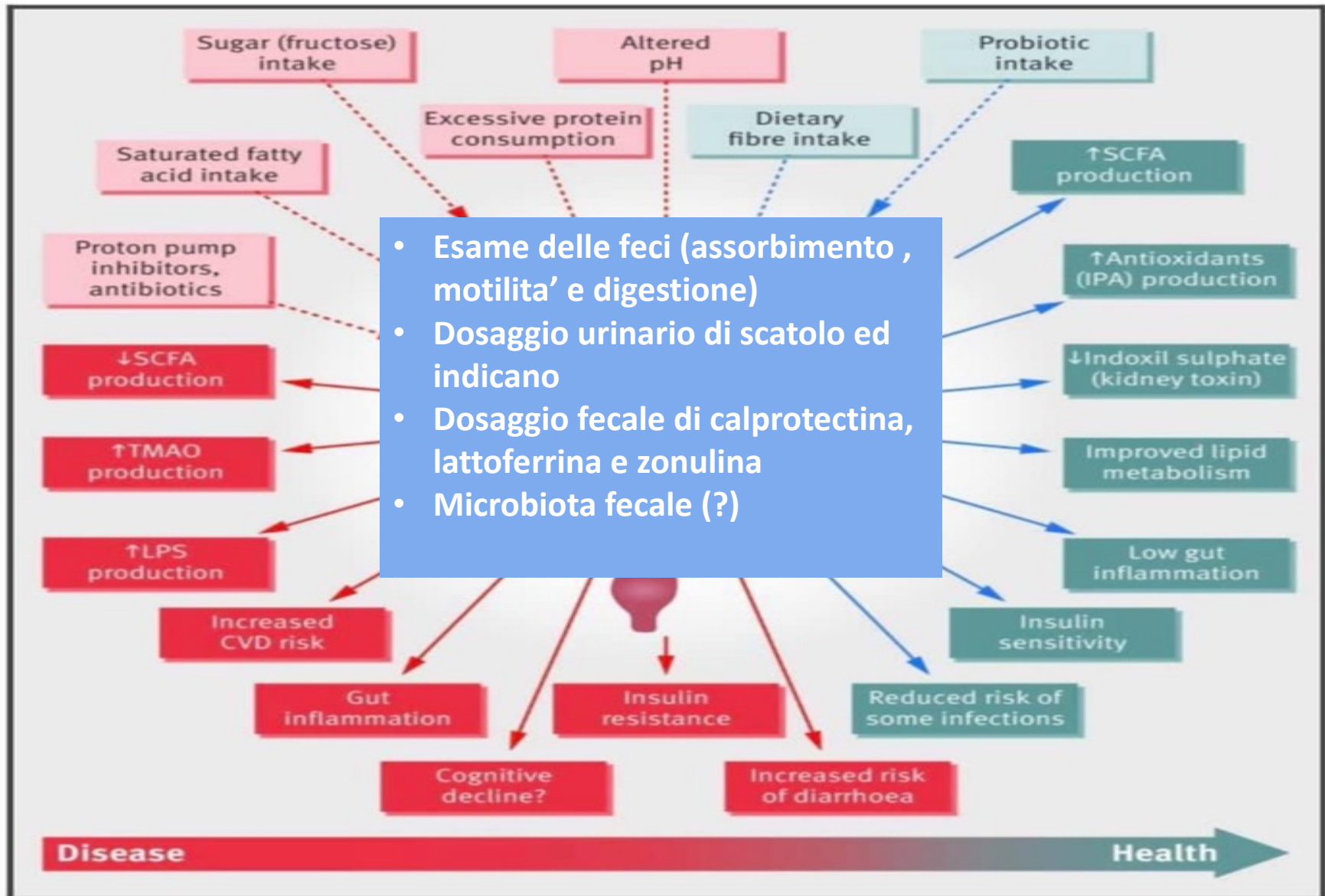


- Women who developed gestational diabetes had the least diversity in their gut microbiome during the first trimester.

Charting the Maternal and Infant Microbiome: What Is the Role of Diabetes and Obesity in Pregnancy?

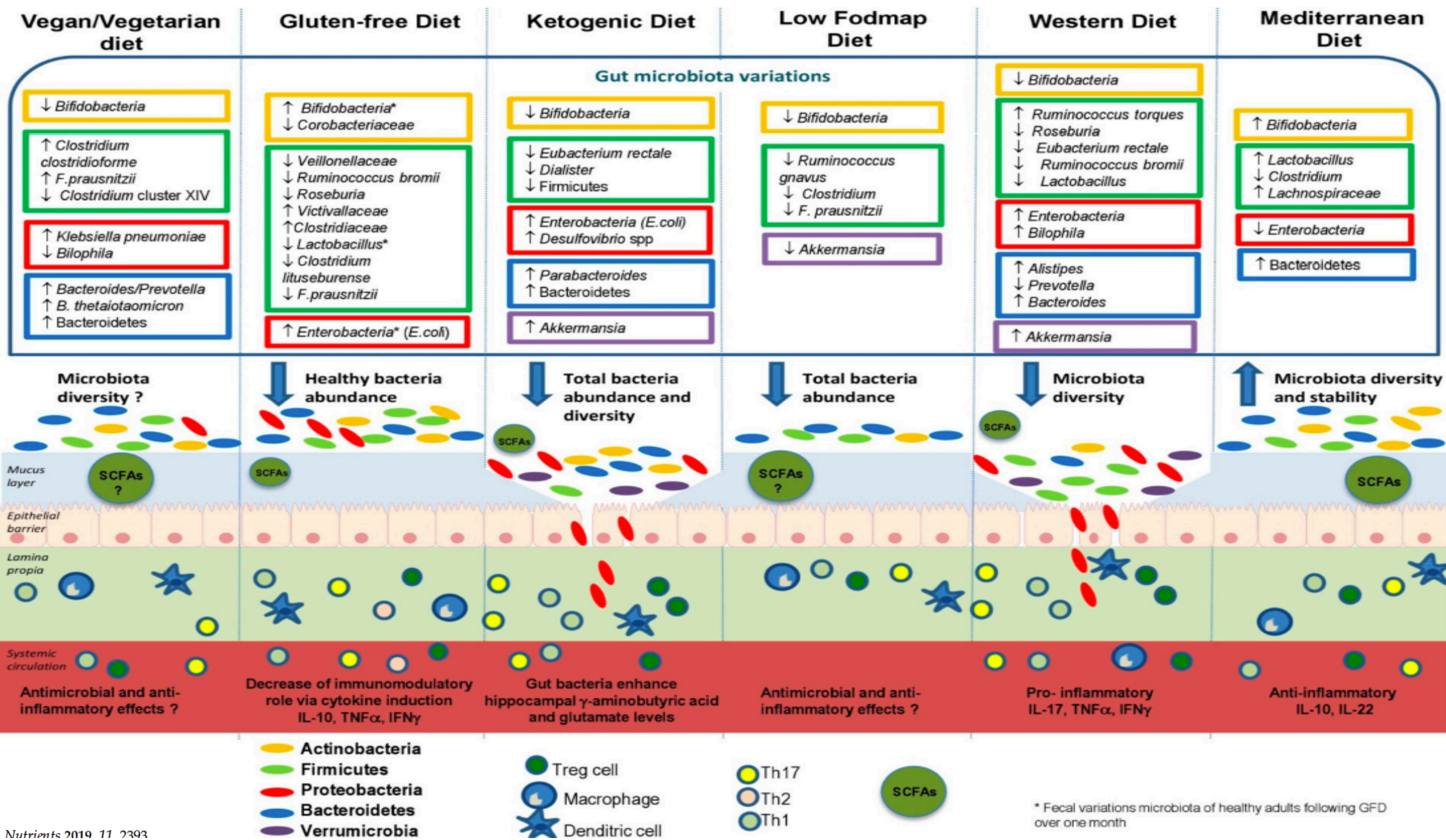
Sirtaj Singh¹, Margaret R. Karagas², and Noel T. Mueller^{1,3}





Composition, functions, ecology of microbiota are influenced by numerous factors

- **Not modifiable** (way of birth, genotype, age, ageing),
- **Modifiable** : physical activity, sedentary, lifestyle, environment, temperature, nutrition
- **The gut microbiota adapts to qualitative and quantitative changes of our diet**
 - **Nutrition** affects up to 60% of the composition of our bacterial flora
- Particularly, bacteria of the large intestine respond to changes in diet, especially to the **type and quantity of dietary carbohydrate**



Discovery of functional connections between microbiome and disease



The remedy within: will the microbiome fulfill its therapeutic promise?

Christoph A. Thaiss¹ · Eran Elinav¹

Development of microbiome therapeutics

FMT



Probiotics



Bacteriophages



Pharmacologicals



Postbiotics



Application to disease treatment

Infections

Metabolic disorders

Postnatal window

Inflammatory diseases

FDS

Discovery of functional connections between microbiome and disease



The remedy within: will the microbiome fulfill its therapeutic promise?

Christoph A. Thaiss¹ · Eran Elinav¹

Development of microbiome therapeutics

FMT



Probiotics



Bacteriophages



Pharmacologicals



Postbiotics



Application to disease treatment

Infections

Metabolic disorders

Postnatal window

Inflammatory diseases

FDS

Review
Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Bonnie L. Taylor, Georgia E. Woodfall, Katherine E. Sheedy, Meggan L. O’Riley, Kelsie A. Rainbow, Elsa L. Bramwell and Nicole J. Kellow *

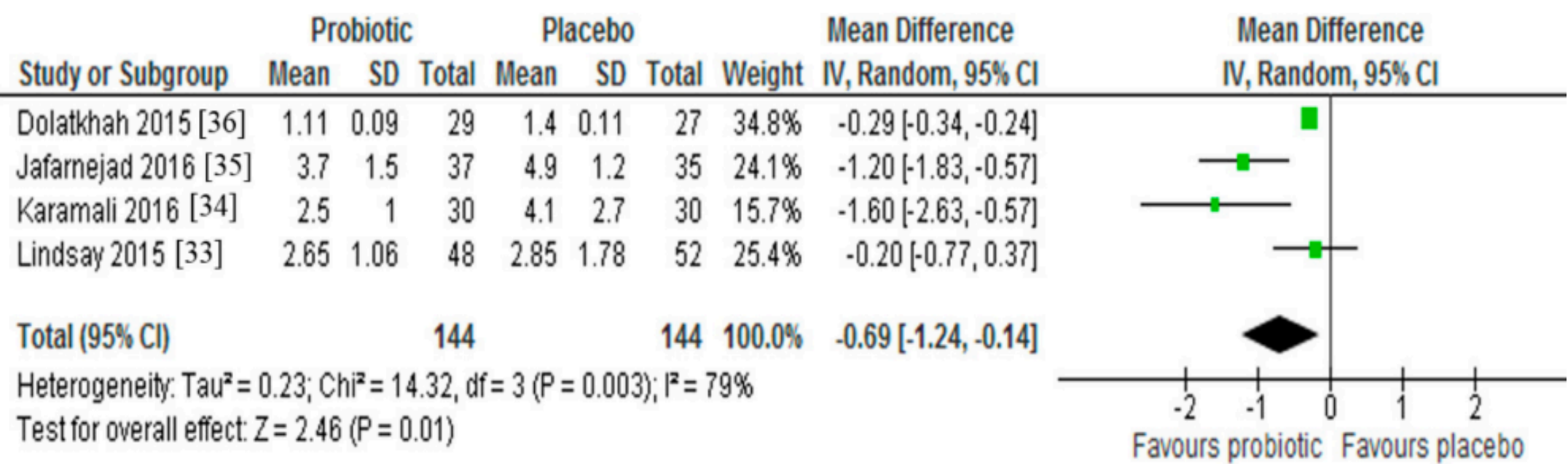


Figure 3. Effect of probiotic supplementation on HOMA-IR in pregnant women with gestational diabetes.

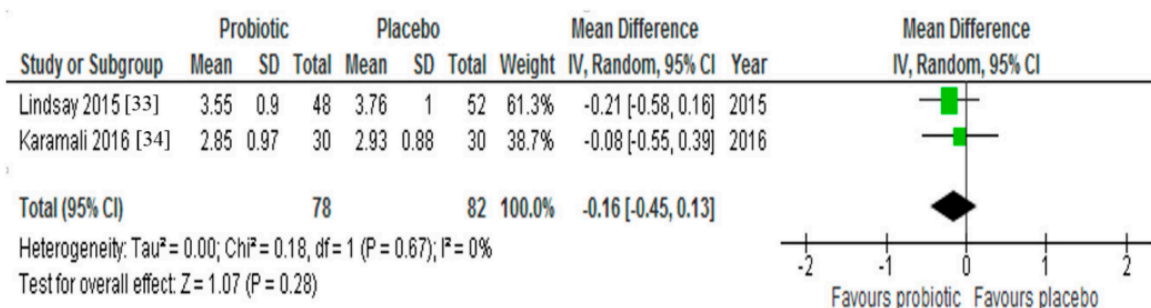


Figure 4. Effect of probiotic supplementation on LDL-cholesterol (mmol/L) in pregnant women with gestational diabetes.

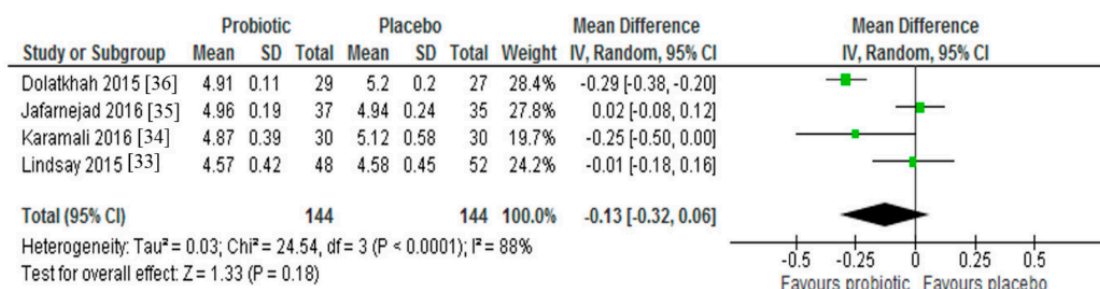


Figure 2. Effect of probiotic supplementation on fasting plasma glucose (mmol/L) in pregnant women with gestational diabetes.

5. Conclusions

The present review found that while probiotic supplementation resulted in a significant reduction in insulin resistance in pregnant women with GDM, there was no significant effect on fasting blood glucose or LDL-cholesterol levels. Further high quality studies using defined doses of specific bacterial species are required to confirm these findings and their clinical relevance before their routine use can be recommended in this patient group.



Discovery of functional connections between microbiome and disease



The remedy within: will the microbiome fulfill its therapeutic promise?

Christoph A. Thaiss¹ · Eran Elinav¹

Development of microbiome therapeutics

FMT



Probiotics



Bacteriophages



Pharmacologicals



Postbiotics



Application to disease treatment

Infections

Metabolic disorders

Postnatal window

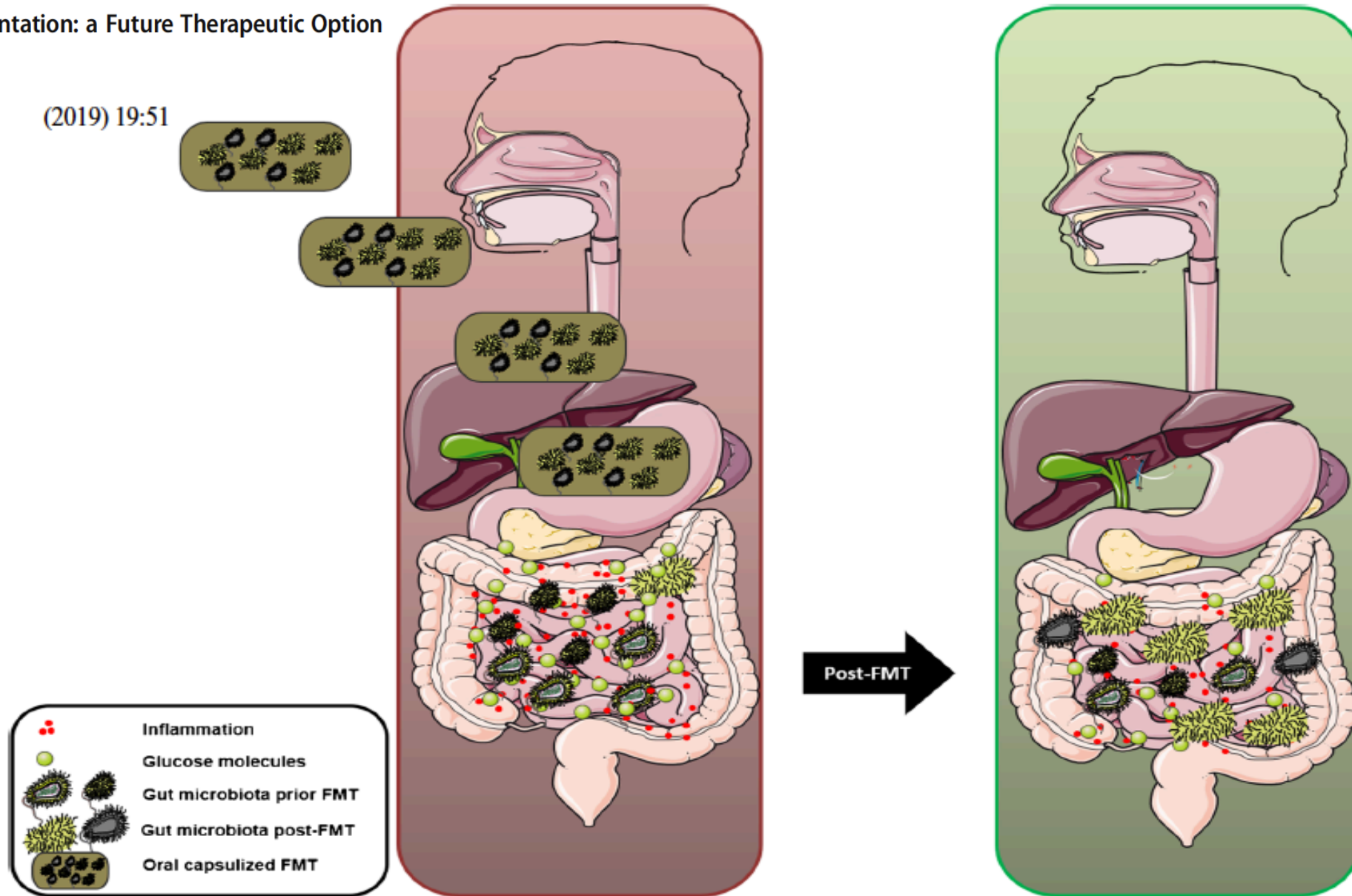
Inflammatory diseases

FDS

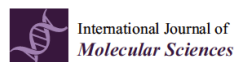
Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes?

Current Diabetes Reports

(2019) 19:51



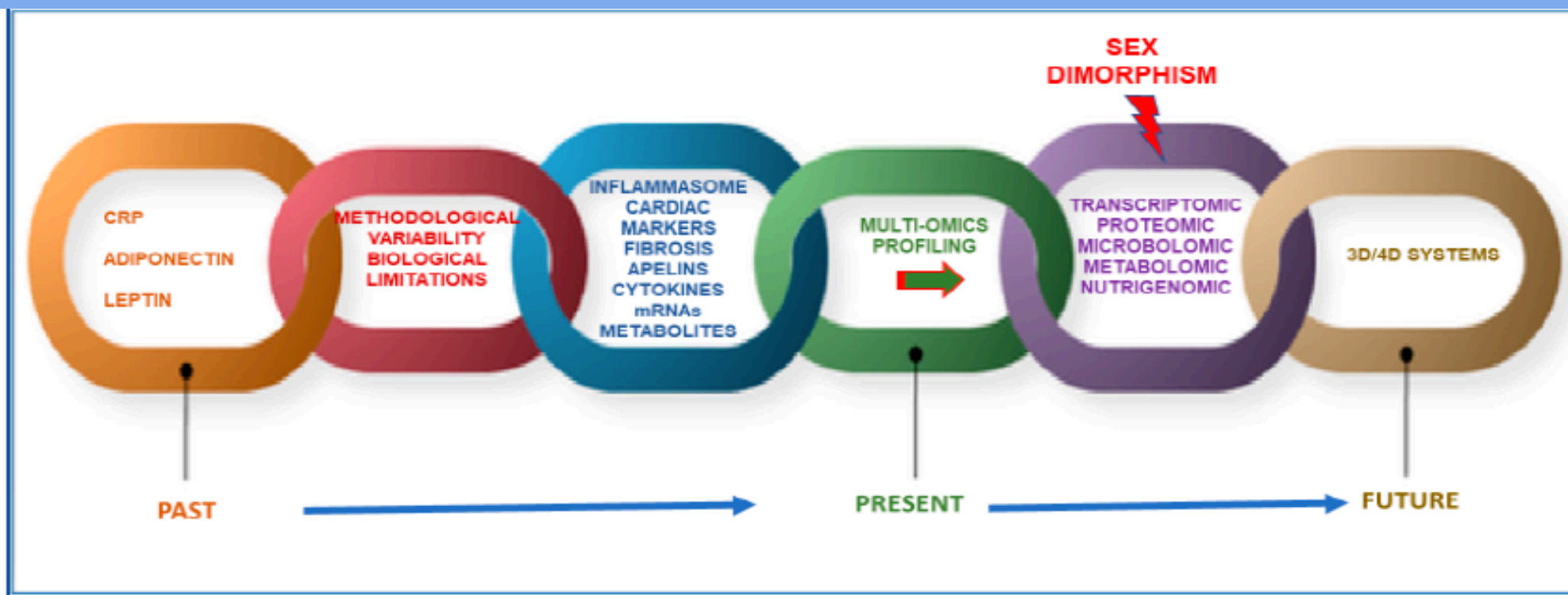
Cardiometabolic diseases : Precision and Gender Medicine Approach



Review

On the Road to Accurate Biomarkers for
Cardiometabolic Diseases by Integrating Precision
and Gender Medicine Approaches

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



PDTA del diabete gestazionale:

prevenzione, fattori di rischio, diagnosi e principi di
terapia

ERBA 19/03/2021

Dr.ssa Andreotti Camilla/Dr.ssa Zanetto Francesca

• Fisiopatologia:

- La gravidanza è una **condizione diabetogena**, in quanto determina una progressiva riduzione della sensibilità periferica all'insulina
- La minore utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti materni favorisce il flusso di nutrienti dalla madre al feto
- Nel primo trimestre, l'aumento di estrogeni e progesterone determina un'iperplasia delle cellule beta del pancreas, facendo **umentare i depositi energetici materni**
- Nelle successive fasi della gravidanza l'ormone hPL (Human Placental Lactogen) riduce l'utilizzazione del glucosio e degli aminoacidi materni a favore del feto, cui vengono trasferiti
- Si verifica il cosiddetto **digiuno accelerato**
 - L'intolleranza glucidica materna indirizza il glucosio verso il feto
 - La resistenza insulinica sposta il metabolismo materno verso i lipidi

Gravidanza fisiologica

AGGIORNAMENTO 2011

e LEA 2017

- ▶ Al primo appuntamento in gravidanza, a tutte le donne che non riportano determinazioni precedenti, va offerta la **determinazione della glicemia plasmatica per identificare le donne con diabete preesistente alla gravidanza.** Sono definite affette da diabete preesistente alla gravidanza le donne con valori di glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), di glicemia plasmatica *random* ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), di HbA1c (standardizzata ed eseguita entro le 12 settimane) $\geq 6,5\%$. Indipendentemente dalla modalità utilizzata, è necessario che risultati superiori alla norma siano confermati in un secondo prelievo.

Distinzione PGDM da GDM alla prima visita

Prima visita in gravidanza

Linee guida del ISS 2011

A tutte le donne che non presentano precedenti esami va offerta la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno per identificare le donne affette da **diabete pre-gestazionale**, definito dai seguenti criteri, ripetuti in due determinazioni:

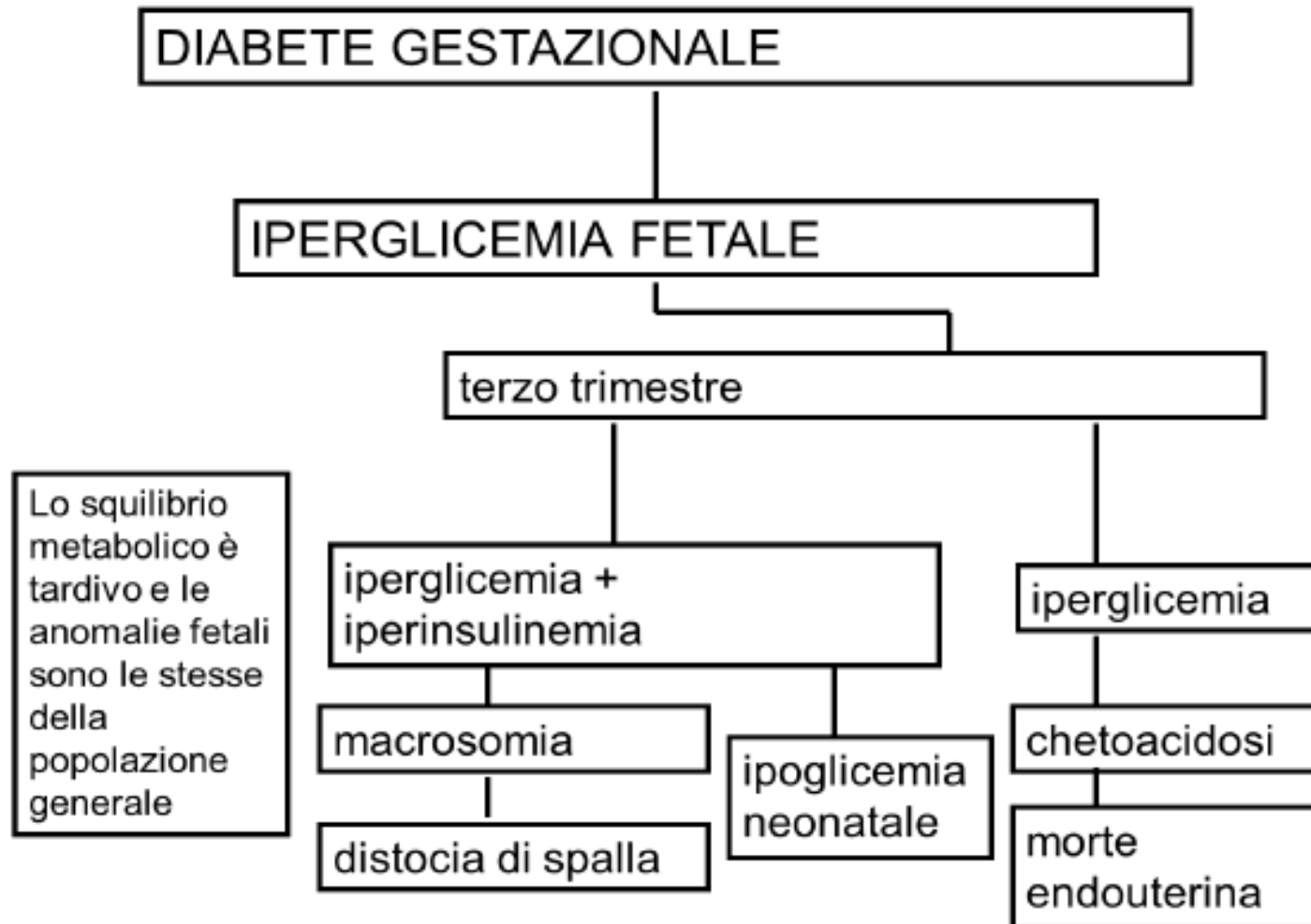
- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
- Glicemia random ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
- HbA1c $\geq 6,5\%$ (entro 12 sett)

DIABETE GESTAZIONALE

- Il diabete mellito gestazionale (GDM) è caratterizzato da una intolleranza al glucosio di entità variabile, che inizia o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza e, nella maggior parte dei casi, si risolve poco dopo il parto. *(Reece et al Lancet 2009;373:1789-97)*
- Fattori di rischio:
 - Età >35 anni
 - Obesità
 - Fumo
 - Etnia (medio-orientale)
 - Precedente gravidanza con GDM o macrosomia

Diabete gestazionale:

- Incidenza circa 7% delle gravidanze
- Condizione benigna, rischio aumentato soprattutto per macrosomia fetale e distocia di spalla
- Rischio aumentato di sviluppo di diabete mellito tipo II dopo la gravidanza





Gravidanza fisiologica

A G G I O R N A M E N T O 2 0 1 1



Ministero della Salute



• **Quesito 73** • Quali sono la validità diagnostica e l'efficacia nella pratica dei test di screening per identificare le donne a rischio di diabete in gravidanza?

CeVEAS
CENTRO PER LA VALIDAZIONE
DELL'EFFICACIA DELL'ASSISTENZA SANITARIA

Screening

- Non vi sono prove che dimostrino l'efficacia nella pratica di uno screening universale per il diabete gestazionale

(Tieu et al Cochrane Database Syst Rev 2010;(7):CD007222)

- Alcune linee guida nordamericane raccomandano invece lo screening universale

(American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2011. Diabetes Care 2011;34(Suppl 1):S11-S61)

Screening 24-28 settimane

- Gestanti con i seguenti fattori di rischio
- Età > 35 anni
- BMI pregravidico > 25
- Precedente figlio macrosoma > 4500 grammi
- Anamnesi familiare di diabete (parenti di 1° grado con diabete tipo II)
- Origine familiare da zone a alta prevalenza di diabete(India, Pakistan, Caraibi, Medio Oriente, Bangladesh)

Screening a 16-18 settimane

Gestanti con almeno una delle seguenti condizioni:*

- Diabete gestazionale in una gravidanza precedente
- BMI pregravidico > 30
- Riscontro precedentemente o all'inizio della gravidanza di valori di glicemia plasmatica compresi tra 100 e 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)

* Da ripetere a 28 settimane se la prima determinazione è risultata normale

Curva da carico standard in gravidanza (OGTT) assunzione 75 g di glucosio

	Valori soglia di glicemia	
mg/dL	mmol/L	
A digiuno	92	5,1
Dopo 1 ora	180	10,0
Dopo 2 ore	153	8,5

- Per lo screening del diabete gestazionale non devono essere utilizzati la glicemia plasmatica a digiuno, glicemie *random*, *glucose challenge test* (GCT) o minicurva, glicosuria, OGTT 100 g.

Terapie

- Dieta
- Esercizio fisico
- Insulina
- Ipoglicemizzanti orali



I professionisti devono informare le donne in gravidanza che:

- Nella maggioranza delle donne il diabete gestazionale viene controllato da modifiche della dieta e dell'attività fisica
- Se dieta e attività fisica non sono sufficienti è necessario assumere terapia con ipoglicemizzanti orali o insulina; questa condizione si verifica in una percentuale compresa fra il 10% e il 20% delle donne
- Se il diabete gestazionale non viene controllato c'è il rischio di un aumento di complicazioni della gravidanza e del parto, come la distocia di spalla e preeclampsia
- La diagnosi di diabete gestazionale è associato ad un incremento di interventi di monitoraggio e assistenziali in gravidanza e durante il parto
- Le donne con diabete gestazionale hanno un rischio aumentato, difficile da quantificare, di sviluppare un diabete di tipo II, in particolare nei primi 5 anni dopo il parto

Dieta



L'American Diabetes Association raccomanda di instaurare una dieta personalizzata in base al BMI, elaborata da un dietista.

L'introito calorico dovrebbe essere così suddiviso:

- 33-40% di carboidrati (carboidrati complessi meglio dei carboidrati semplici, perché vengono digeriti più lentamente e quindi evitano i picchi di iperglicemia postprandiale);
- 20% di proteine;
- 40% di grassi.

Durante la giornata si raccomandano tre pasti principali e 2-3 snack per distribuire l'introito calorico e ridurre le fluttuazioni post-prandiali di glucosio

Esercizio fisico

Per tutte le tutte le donne affette da diabete, sia gestazionale sia pre-gestazionale (in assenza di complicanze) è raccomandato svolgere un esercizio fisico moderato: 30 minuti di attività aerobica di moderata intensità per almeno 5 giorni alla settimana (o almeno 150 minuti alla settimana). Esercizi semplici effettuati per 10-15 minuti dopo ogni pasto (camminata) possono aiutare a migliorare il controllo glicemico e sono pertanto raccomandati.

Nelle diabetiche in sovrappeso l'esercizio fisico in gravidanza non dovrebbe mai avere come obiettivo la riduzione del peso, ma solo il controllo delle glicemie.

Trattamento farmacologico

1. alterazione dei profili glicemici, nonostante dieta ed esercizio fisico

	Digiuno (mg/dl)	1 h post-prandiale (mg/dl)	2 h post-prandiali (mg/dl)
2018 ACOG	≥ 95	≥ 130 - 140	≥ 120

2. eccessiva crescita fetale

3. polidramnios inspiegato

(Buchanan et al., Diabetes Care 1994; 17: 275-283)

Insulina

Farmaco di prima linea perché non attraversa la placenta.

- Solitamente si inizia la terapia quando si sviluppa iperglicemia sia a digiuno sia dopo il pasto nella maggior parte delle misurazioni. La dose iniziale è generalmente di 0,7-1,0 U/kg al giorno. Questo dosaggio deve essere suddiviso in multiple iniezioni utilizzano insulina long- o intermediate-acting combinata con insulina short acting.
- Al contrario, in presenza di alterazioni in specifici momenti della giornata, è preferibile correggere solo le iperglicemie caratteristiche.

Ipoglicemizzanti orali

- Negli USA sono sempre più utilizzati, nonostante non approvati per questo scopo dalla Food and Drug Administration e nonostante l'insulina rappresenti la terapia di prima linea raccomandata dall'ADA.
- **Metformina** è una biguanide che inibisce la gluconeogenesi epatica e induce l'assorbimento del glucosio da parte dei tessuti periferici.
- Supera il filtro placentare, raggiungendo nel sangue fetale livelli comparabili con quelli materni.
- Diversi studi hanno dimostrato che il tasso di complicanze perinatali è simile a quello delle pazienti che utilizzano insulina. Gli effetti sulla progenie a lungo termine non sono però noti. Per questi motivi l'insulina continua a essere la terapia di prima scelta

ACOG PRACTICE BULLETIN

Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists

NUMBER 190, FEBRUARY 2018

(Replaces Practice Bulletin Number 180, July 2017)

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. This Practice Bulletin was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics with the assistance of Aaron B. Caughey, MD, PhD, and Mark Turrentine, MD.

INTERIM UPDATE: This Practice Bulletin is updated as highlighted to reflect a limited, focused change to clarify and provide additional information on the pharmacologic treatment of gestational diabetes mellitus.

Gestational Diabetes Mellitus

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common medical complications of pregnancy. However, debate continues to surround the diagnosis and treatment of GDM despite several recent large-scale studies addressing these issues. The purposes of this document are the following: 1) provide a brief overview of the understanding of GDM, 2) review management guidelines that have been validated by appropriately conducted clinical research, and 3) identify gaps in current knowledge toward which future research can be directed.

divided doses. In women who decline insulin therapy or who the obstetricians or obstetric care providers believe will be unable to safely administer insulin, or for women who cannot afford insulin, metformin is a reasonable alternative choice.

A recent Cochrane meta-analysis, reporting data on 7,381 women, that compared insulin versus any type of oral antidiabetic pharmacological therapies noted similar effects on health outcomes. This investigation combined women taking either metformin, glyburide, or both, and acarbose (86). Individually these oral antidiabetic medications have been noted to have different clinical efficacies on maternal and neonatal outcomes with diverse safety profiles, hence pooling these trials may have a confounding effect limiting the conclusions drawn from this meta-analysis. Although current data demonstrate no adverse short-term effects on maternal or neonatal health from

Taking into account that oral antidiabetic medications are not approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of GDM, cross the placenta, and lack long-term neonatal safety data; and considering that summaries of the current medical literature note poor trial quality while not being designed to assess equivalence or noninferiority when comparing oral agents to insulin; insulin is considered the preferred treatment when pharmacologic treatment of GDM is indicated. Although this recommendation aligns with the ADA recommendation, ACOG recognizes that clinical situations may occur that necessitate the use of oral agents. As aforementioned, in women who decline insulin or who the obstetricians or obstetric care providers believe will be unable to safely administer insulin, or for women who cannot afford insulin, metformin (and rarely glyburide) is a reasonable alternative choice in the context of discussing with the patient the limitations of the safety data and a high rate of treatment failure that requires insulin supplementation.



Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period

NICE guideline
Published: 25 February 2015
www.nice.org.uk/guidance/ng3

walking for 30 minutes after a meal). [2015]

1.2.18 For women with gestational diabetes who have a fasting plasma glucose level below 7 mmol/litre at diagnosis, offer a trial of diet and exercise changes. [2015]

1.2.19 If blood glucose targets are not met with diet and exercise changes within 1 to

© NICE 2020. All rights reserved. Subject to Notice of rights (<https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>). Last updated 16 December 2020

Page 13
of 40

2 weeks, offer metformin.

Note that this is an off-label use. See [NICE's information on prescribing medicines](#). [2015]

1.2.20 If metformin is contraindicated or unacceptable to the woman, offer insulin. [2015]

1.2.21 If blood glucose targets are not met with diet and exercise changes plus metformin, offer insulin as well.

Note that this is an off-label use of metformin. See [NICE's information on prescribing medicines](#). [2015]

Monitoraggio glicemico

L'ACOG raccomanda che il monitoraggio glicemico avvenga tutti i giorni, quattro volte al giorno; in particolare:

- **Una misurazione prima di colazione:** questo valore potrebbe essere predittivo dell'aumento del grasso fetale (Durnwald CP et al. Glycemic characteristics and neonatal outcomes of women treated for mild gestational diabetes. Obstet Gynecol 2011;117:819–27)
- **Tre misurazioni dopo i pasti principali (dopo 1-2 ore).** Uno studio randomizzato controllato ha dimostrato che la valutazione del livello di glucosio post-prandiale si associava a un miglior controllo glicemico, a un tasso inferiore di incidenza di feti grandi per l'epoca gestazionale, a un più basso tasso di tagli cesarei per sproporzione feto-pelvica. Nessuno studio ha evidenziato la superiorità del monitoraggio dopo una o due ore (De Veciana M et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med 1995;333:1237–4)

Gestione della gravidanza con diabete gestazionale

- Varia in rapporto al compenso glicemico e alla terapia
- Non esiste un consenso circa il diabete gestazionale in buon compenso con sola dieta. Il rischio di esiti avversi e anche di macrosomia sembra paragonabile alla popolazione generale. Opportuna un' ecografia a 36 settimane per valutare la crescita fetale e il liquido amniotico e presso il termine. Tracciato cardiotocografico dalla 36° settimana. In caso di p.p. ≥ 4500 TCE. Possibile attesa fino a 40-41 settimane
- In caso di terapia con metformina/insulina si consiglia ecografia mensile e in prossimità del parto. Se peso e liquido sono regolari possibile induzione a 40 settimane, altrimenti non proseguire oltre al 38 settimana. TCE se p.p. ≥ 4500 grammi

Polidramnios

È più frequente nelle gravidanze complicate da diabete, soprattutto in presenza di macrosomia fetale e scarso controllo glicemico

- Si associa ad un aumentato rischio di parto prematuro
- Le gravide con diabete dovrebbero essere valutate con ecografie seriate nel III trimestre per la stima della crescita fetale e la valutazione del liquido amniotico (*RCOG 2008*)



PDTA DEL DIABETE GESTAZIONALE: PARTO, POST-PARTUM E FOLLOW-UP

Dr.ssa C. Andreotti/Dr.ssa F. Zanetto

RISCHI MATERNO-FETALI CORRELATI AL GDM IN GRAVIDANZA E AL PARTO

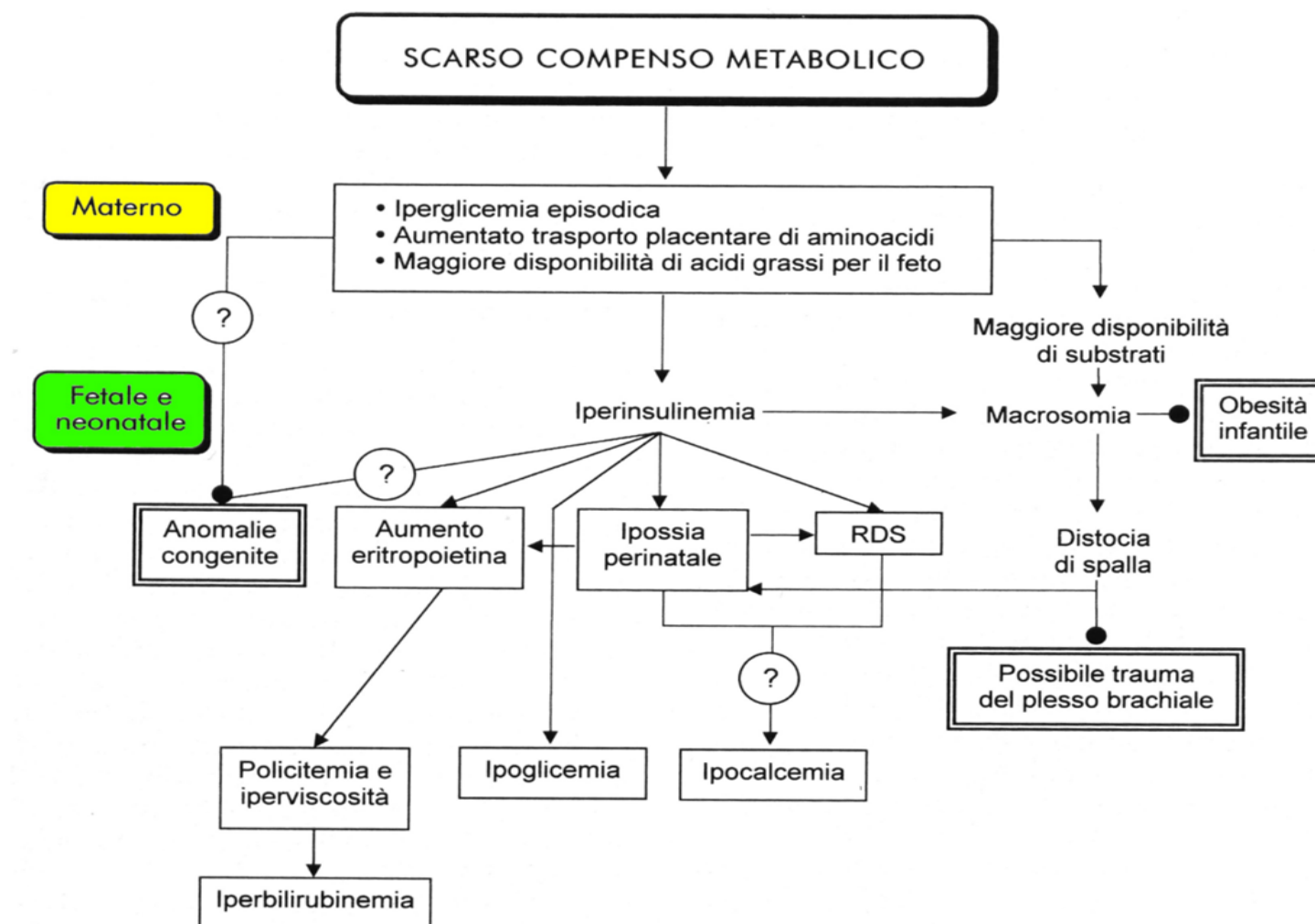
Materni

- depressione ante-natale
- pre-eclampsia (10-18%)
- taglio cesareo (25% in tp farmacologica -17% in dieta)
- macrosomia fetale
- distocia di spalla
- trauma da parto
- parto pretermine

Fetali

- malformazioni congenite (cardio-neuro)
- parto pretermine
- feto LGA o macrosoma
- trauma da parto (paralisi plesso brachiale, fratture)
- distress respiratorio
- ipoglicemia, ipocalcemia
- iperbilirubinemia
- policitemia
- MEF

COMPLICANZE FETO-NEONATALI



Ipotesi patogenetica delle complicazioni neonatali nei figli di madri diabetiche.

MONITORAGGIO NEL III TRIMESTRE

Esiste un incremento del rischio di MEF associato al controllo glicemico subottimale



In tal caso è indicato un monitoraggio del benessere fetale dalla 32ma settimana

Il GDM ben controllato con la dieta (A1 GDM) non correla con un incrementato rischio di MEF



In tal caso non c'è consenso sulla necessità di effettuare un monitoraggio del benessere fetale e su quando iniziare.
La decisione viene lasciata a discrezione della pratica clinica locale (FBF Erba 36 settimane)

E' sempre utile integrare la valutazione della quantità di liquido amniotico per il rischio di polidramnios



TIMING DEL PARTO



- **GDM ben controllato dalla dieta:** attesa fino a 41 settimane quindi induzione travaglio. Non vi è differenza di outcome tra induzione a 38-39 sett e attesa del parto
(Alberico et al. GINEXMAL, BJOG 2017)
- **GDM ben controllato con farmaci** (metformina/insulina): attesa fino a 39-40 settimane quindi induzione travaglio
- **GDM con inadeguato controllo glicemico:** induzione travaglio a 37-38 settimane
(Obst Gynecol 2013)
- **GDM con dosaggio medio/alto di terapia insulinica o con diagnosi all'inizio di gravidanza** che possa far supporre un'alterazione glicemica pregravidica, devono essere trattate come il diabete tipo 1 e 2. In genere vengono indotte attorno a 38 settimane.

MACROSOMIA FETALE



Definizione: peso fetale eccessivo in rapporto all'epoca gestazionale (LGA, peso $> 90^{\circ}$ percentile) oppure peso > 4500 g

- Il 10% dei neonati di madri diabetiche presenta un peso > 4500 g
- E' dovuta all'aumento del tessuto adiposo e muscolare e all'organomegalia (la quantità di grasso sottocutaneo è indicativa della qualità del controllo glicemico durante la gravidanza)
- Esiste un rapporto stretto tra macrosomia fetale e livello di glucosio materno soprattutto durante il III trimestre di gravidanza
- La macrosomia si associa ad un maggior tasso di distocia di spalla e di asfissia fetale per aspirazione di meconio secondaria a travaglio prolungato

ACOG Pract Bull 2016

MACROSOMIA FETALE



- Il valore che associa maggiormente con il rischio di macrosomia è la **glicemia post-prandiale** (rispetto ad Hb glicata e glicemia pre-prandiale)
- **L'intervento più importante per evitare la macrosomia fetale è diminuire i picchi glicemici post-prandiali**
- Il target glicemico per le donne gravide è più basso di quello delle donne non gravide
- Occorre evitare il rischio di ipoglicemia soprattutto notturna
- L'Hb glicata non dovrebbe essere usata di routine per il controllo glicemico nel II e III trimestre di gravidanza

DIAGNOSI DI MACROSOMIA FETALE



- Solo circa il 22% dei feti diagnosticati come LGA in utero sono realmente LGA alla nascita
Scifres, Obstet Gynecol 2015
- La stima ecografica del peso è relativamente accurata nel predire pesi fino a circa 3500 g, ma quasi tutte le formule tendono a sottostimare i feti più grandi.
Scioscia, Obstet Gynecol 2008
- L'errore medio nella stima del peso varia da 300 a 500 g.
- Si possono utilizzare EFW, AC o una combinazione delle due misure. Se entrambe eccedono il 90° percentile la macrosomia è correttamente diagnosticata nell'88,8% dei casi.

DIAGNOSI E MANAGEMENT MACROSOMIA



Monitoraggio ecografico della crescita fetale e valutazione del liquido amniotico ogni 4 settimane da 28 a 36 settimane (proseguire oltre se sospetto LGA/macrosoma o presenza di polidramnios)

NICE 2008

Dibattito su indicazione a TC sulla base dell'EFW nel GDM: per prevenire 1 singolo caso di paralisi permanente del plesso brachiale occorrono 588 TC per feti stimati di peso ≥ 4500 g.

Per prevenire 1 singolo caso di paralisi permanente del plesso brachiale occorrono 962 TC per feti stimati di peso ≥ 4000 g.

Garabedian Diab Metab 2010

Appare ragionevole pianificare il TC per donne con GDM con EFW ≥ 4500 g

ACOG Fetal Macrosomia 2016

DISTOCIA DI SPALLA

Evento imprevedibile.

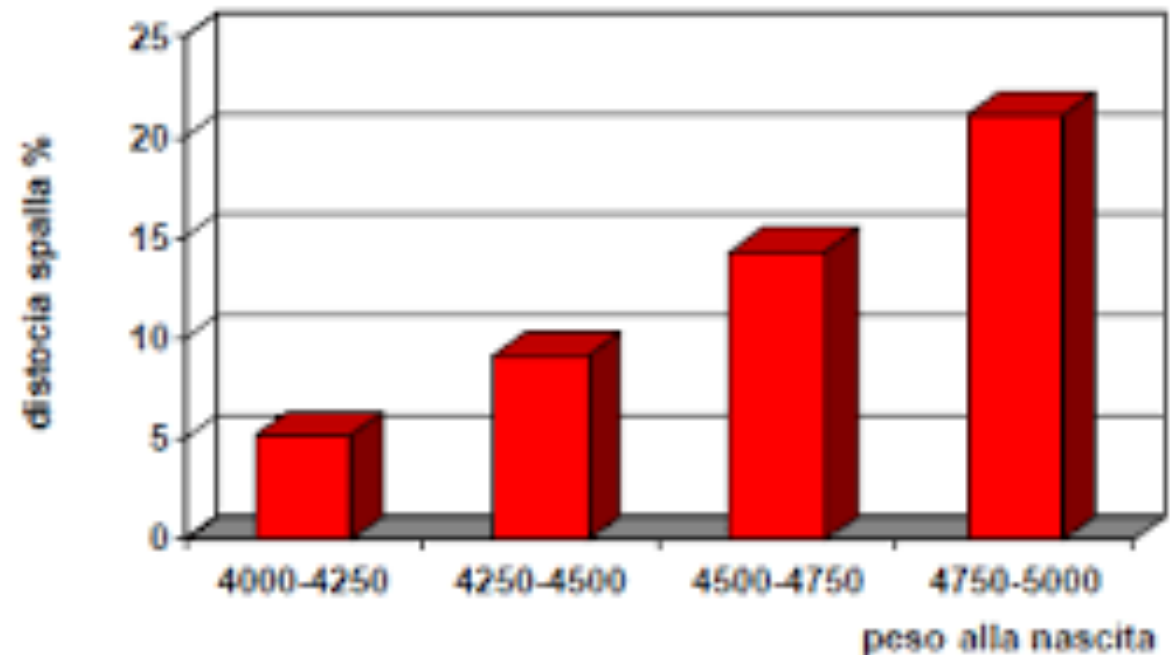
Complicanze materne:

- Emorragie
- Lacerazioni

Complicanze neonatali:

- Lesioni del plesso brachiale
- Fratture omero e clavicola
- Encefalopatia ipossico-ischemica con danno neurologico e morte

Nesbit et al: shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California.
AJOG 179:476, 1998



CURE INTRAPARTUM



L'iperglicemia materna durante il travaglio e il parto è associata ad ipoglicemia neonatale e fetal distress (glic > 144 mg/dl)

Il valore glicemico va monitorato con cadenza di 1 -2 ore.

Non c'è consenso sui valori ottimali ma appare ragionevole mantenere la glicemia nel range tra 70 e 120/126 mg/dl.

Donne che hanno assunto insulina in gravidanza possono beneficiare di infusione insulinica in pompa con velocità di infusione modulata sui livelli glicemici.

Anche nelle donne affette da GDM controllato dalla dieta il monitoraggio glicemico va mantenuto per tutto il travaglio con eventuale somministrazione di insulina se i valori glicemici eccedono 100/126 mg/dl.

Mayo Clinic Proc 2020- NICE 2015

POST-PARTO E PUERPERIO



In genere l'intolleranza al glucosio si risolve velocemente con il parto

Lo screening con OGTT da 75 g di glucosio a 4-12 settimane dal parto è raccomandato per tutte le donne affette da GDM per evidenziare i casi di diabete franco, ridotta tolleranza al glucosio e alterata glicemia a digiuno, presenti in circa 1/3 delle pazienti

Fattori di rischio per l'evoluzione del GDM a Diabete:

- Diagnosi precoce (<24 sett)
- Terapia insulinica in gravidanza
- Obesità
- Gravidanza ripetute con GDM
- Familiarità per diabete
- Aumento di peso elevato nel post-parto

RISCHI A LUNGO TERMINE DEL GDM (MADRI)

Molte informazioni dal follow-up delle pazienti dello studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) su 23000 donne

N Engl J Med 2008

- Rischio di sviluppare diabete di tipo 2 incrementato di 20 volte
- 60% delle donne che hanno avuto GDM sviluppa diabete di tipo 2
- 50% delle donne che hanno avuto GDM presenta alterazioni nel metabolismo del glucosio entro 10 anni

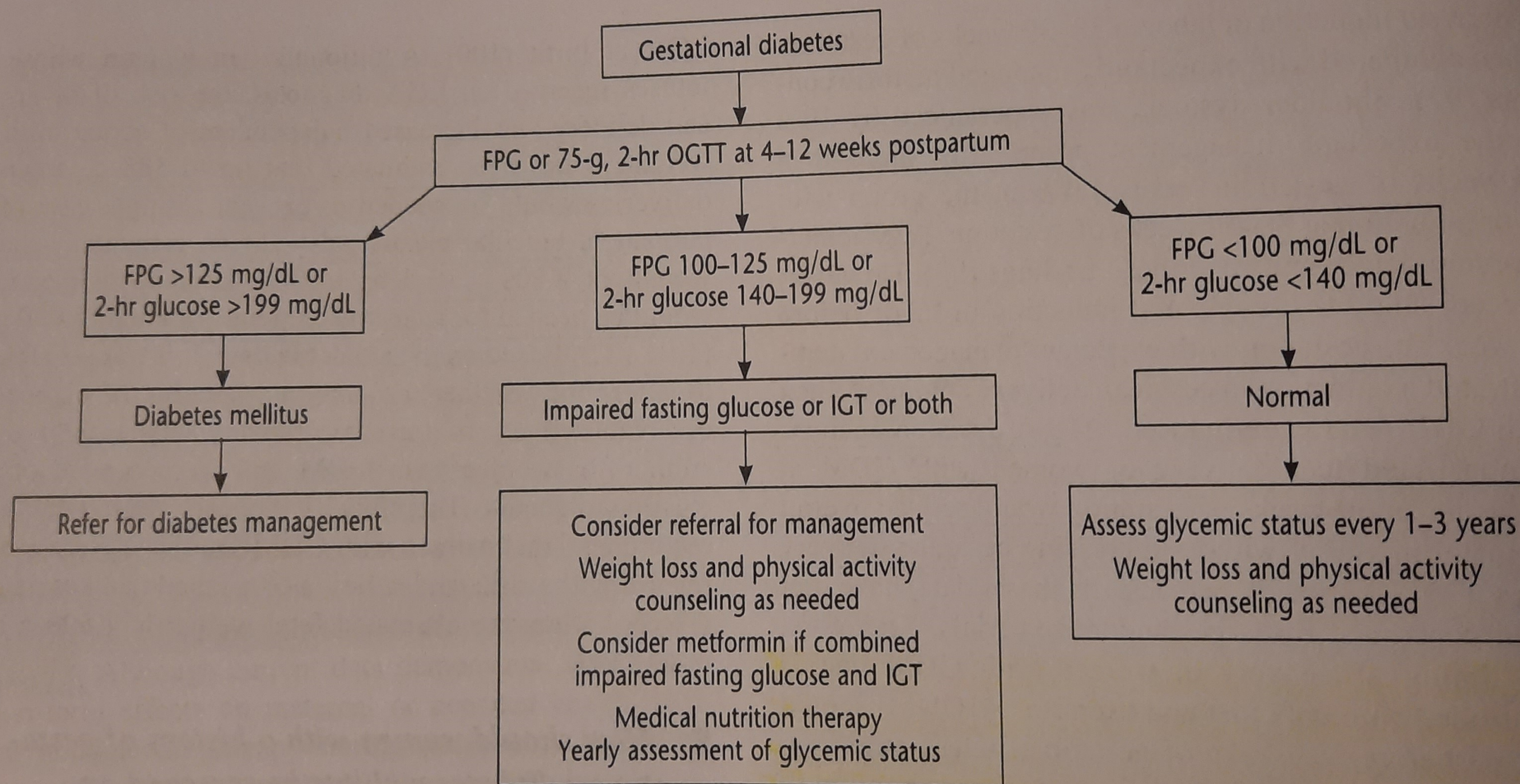


Figure 1. Management of postpartum screening results. Abbreviations: FPG, fasting plasma glucose; OGTT, oral glucose tolerance test; IGT, impaired glucose tolerance. ↵

RISCHIO CARDIOVASCOLARE MATERNO



GDM incrementa il rischio di obesità, ipertensione e dislipidemie.

Evidenze emergenti di alterazione permanente dell'apparato vascolare delle donne con GDM che le predisporrebbe ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari.

Rischio CV incrementato del 63%, non sufficientemente spiegato dal valore del BMI.

WHO 2013

Un' ampia metanalisi del 2019 evidenzia un aumento del tasso di incidenza di cardiopatia ischemica nelle donne con storia di GDM indipendentemente dallo sviluppo di diabete di II tipo.

Kramer, Diabetologia 2019

RISCHIO A LUNGO TERMINE PER FIGLI DI MADRI CON GDM

- Obesità infantile e dell'adulto
- Sindrome metabolica
- Diabete di tipo 2
- Ipertensione arteriosa
- Malattie CV
- Intolleranza al glucosio
- GDM



- Esposizione in utero a iperglicemia con incremento di aminoacidi e acidi grassi: iperinsulinemia fetale, danno ossidativo
- Alterazioni epigenetiche con attivazione genica modificata
- Alterazione nello sviluppo centrale dei centri dell'appetito e della regolazione del metabolismo

UPDATE SUL DIABETE GESTAZIONALE DALLA TRADIZIONE ALLA INNOVAZIONE

**Ospedale Sacra Famiglia di Erba
19 marzo 2021**

*Principi della terapia nutrizionale
e indici di controllo glicemico*

Giuseppe Marelli

La terapia nutrizionale nel GDM

- L'obiettivo della terapia medica nutrizionale nella gravida con diabete gestazionale è simile a quello della gravidanza fisiologica:
- Adeguata nutrizione materna
- Adeguata nutrizione fetale
- Adeguato apporto di calorie, macro- e micronutrienti

In più:

- Controllo glicemico ottimale
- Assenza di chetonuria

SID AMD ADI

Capitolo 1

FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO IN GRAVIDANZA

A cura di Annunziata Lapolla, Paolo Tessari

Capitolo 2

RICHIESTE ENERGETICHE E FABBISOGNI NUTRIZIONALI IN GRAVIDANZA

A cura di Annunziata Lapolla, Antonietta Colatrella, Sergio Leotta

Capitolo 3

LA DIETA NEL DIABETE PREGRAVIDICO E GESTAZIONALE

A cura di Annunziata Lapolla, Maria Grazia Dalfrà, Giuseppe Fatati, Mario Parrillo

Capitolo 4

Nutrizione nell'allattamento

A cura di Paolo Tessari, Maria Grazia Dalfrà

Capitolo 5

Modelli di terapia medica nutrizionale

A cura di Giuseppe Marelli, Franco Tomasi

CAPITOLO 2

RICHIESTE ENERGETICHE E FABBISOGNI NUTRIZIONALI IN GRAVIDANZA

APPORTO ENERGETICO ED INCREMENTO DEL PESO CORPOREO

Una corretta alimentazione è condizione indispensabile a garantire un buon esito della gravidanza, attraverso un adeguato incremento del peso corporeo e un buon stato nutrizionale, strumenti necessari per soddisfare le richieste energetiche materne e fornire al feto i nutrienti necessari al suo sviluppo

Tabella 1 Elaborazione del piano nutrizionale

Determinare il fabbisogno calorico per ottenere l'incremento di peso ottimale.

Definire gli orari dei pasti e degli spuntini.

Definire la quantità di CHO (grammi o porzioni) nei singoli pasti o spuntini

Assicurare un adeguato apporto di proteine, ammino acidi, acidi grassi, minerali e vitamine

Individuare lo schema di terapia insulinica migliore per raggiungere un ottimale controllo metabolico.

Prevenire le ipoglicemie, frequenti all'inizio della gravidanza, sia perché pericolose per la gravida sia perché causa di iperglicemie reattive

Fabbisogno energetico

Il fabbisogno energetico nelle gravide diabetiche non differisce da quelle non diabetiche e deve essere sufficiente a promuovere un incremento ponderale ottimale

Anche per la gravidanza diabetica l'introito calorico giornaliero raccomandato in gravidanza è in relazione al BMI pregravidico della paziente, inoltre, a partire dal secondo trimestre di gravidanza, è necessaria una supplementazione calorica per garantire alla madre una adeguata riserva energetica e permettere una normale crescita fetale

Mentre è ormai ben definito che donne affette da diabete gestazionale con peso pregravidico normale o sottopeso debbano assumere una dieta con un contenuto calorico pari a 30-40Kcal/Kg, non c'è accordo sul contenuto calorico per le donne con obesità pregravidica.

Diete moderatamente ipocaloriche (1700-1800 kcal/die o riduzione delle calorie del 30-33%) si sono dimostrate efficaci in donne con GDM o diabete tipo 2 senza incrementare la produzione di beta idrossibutirrato che attraversa la placenta ed è potenzialmente tossico per lo sviluppo neuro comportamentale del feto
[Livello di evidenza III Forza della raccomandazione A].

CAPITOLO 2

RICHIESTE ENERGETICHE E FABBISOGNI NUTRIZIONALI IN GRAVIDANZA

APPORTO ENERGETICO ED INCREMENTO DEL PESO CORPOREO

In generale nel primo trimestre il fabbisogno calorico non necessita di essere incrementato.

A partire dal secondo trimestre, invece, l'aumento dei tessuti materni e la crescita fetale determinano un progressivo incremento del fabbisogno calorico .

In particolare, l'ultima revisione dei LARN indica per una gravida normopeso un **fabbisogno aggiuntivo di 350 kcal/die per il secondo trimestre e di 460 kcal/die per il terzo trimestre.**

Incremento ponderale

Come per la gravidanza normale, anche per la gravidanza diabetica l'incremento ponderale varia in relazione al peso pregravidico

Tabella 1. Aumento di peso totale e settimanale nel secondo e terzo trimestre per BMI pregravidico, secondo le raccomandazioni IOM 2009 (modificato)

BMI pregravidico (kg/m ²)	Aumento di peso totale (intervallo in kg)	Aumento di peso nel 2° e 3° trimestre (kg/settimana) [*] media (intervallo)
sottopeso (<18.5)	12.5-18	0.51 (0.44-0.58)
normopeso (18.5-24.9)	11.5-16	0.42 (0.35-0.50)
sovrappeso (25.0-29.9)	7-11.5	0.28 (0.23-0.33)
obesità (≥30)	5-9	0.22 (0.17-0.27)

^{*} il calcolo assume un aumento di peso di 0.5-2 kg nel primo trimestre.

BMI: indice di massa corporea

Le raccomandazioni nutrizionali

MACRONUTRIENTI

In corso di gravidanza aumenta sensibilmente il fabbisogno di proteine, mentre è pressoché invariato quello di carboidrati e di grassi

**LIVELLO DI PROVA I,
FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A**

Le proteine

Il fabbisogno di proteine dovrebbe fornire circa il 20% dell'energia quotidiana.

Una parte quota prevalente di questo apporto dovrebbe derivare da alimenti con proteine ad alto valore biologico ovvero da proteine di origine animale come latte, carne e uova.

Durante la gravidanza il fabbisogno proteico aumenta progressivamente soprattutto nel 3° trimestre.

Le proteine

Tabella 2. Assunzione raccomandata per la popolazione (PRI) italiana di proteine (LARN 2012)

	Donne non in gravidanza	Gravidanza		
	(18-59 aa)	I trimestre	II trimestre	III trimestre
Proteine (g/die)	54*	+1	+9	+29

*=0.90 g/kg/die

I grassi

La quota energetica derivante dai grassi dovrebbe essere compresa tra il 20-35% dell'energia totale giornaliera.

I grassi saturi non devono superare il 10% dell'energia totale (con un apporto di colesterolo inferiore a 300 mg/die).

Poiché in gravidanza è importante mantenere un adeguato apporto di acidi grassi essenziali, la restante quota di lipidi assunti sarà composta da acidi grassi polinsaturi omega-3 ed omega-6 e da acidi grassi monoinsaturi.

LIVELLO DI PROVA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A

Presenza di acidi Grassi negli alimenti

SERIE OMEGA 6	Alimenti
Acido cis linoleico (LA)* Acido gamma-linolenico (GLA) Acido diomo-gamma-linolenico (DGLA) Acido arachidonico (AA)	Olio di oliva e di semi Latticini, carne, crostacei
SERIE OMEGA 3	Alimenti
Acido alfa-linolenico (ALA o LNA)* Acido eicosapentenoico (EPA) Acido docosaesaenoico (DHA)	Olio di semi di lino, di soia Pesce in genere: aringa, salmone, sardine, tonno, sgombrò Olio di pesce, alcune alghe Mandorle, noci

I carboidrati

I carboidrati rappresentano la principale fonte di energia anche in gravidanza; il loro apporto dovrà essere pari al 45-65% dell'energia totale giornaliera. La quota giornaliera non dovrebbe essere inferiore a 175 g per garantire un adeguato apporto al cervello sia materno sia fetale.

Nella scelta degli alimenti è utile privilegiare cereali integrali per garantire un adeguato apporto di fibre.

Il consumo di bibite zuccherate e dolci dovrebbe essere limitato

LIVELLO DI PROVA I, FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE A

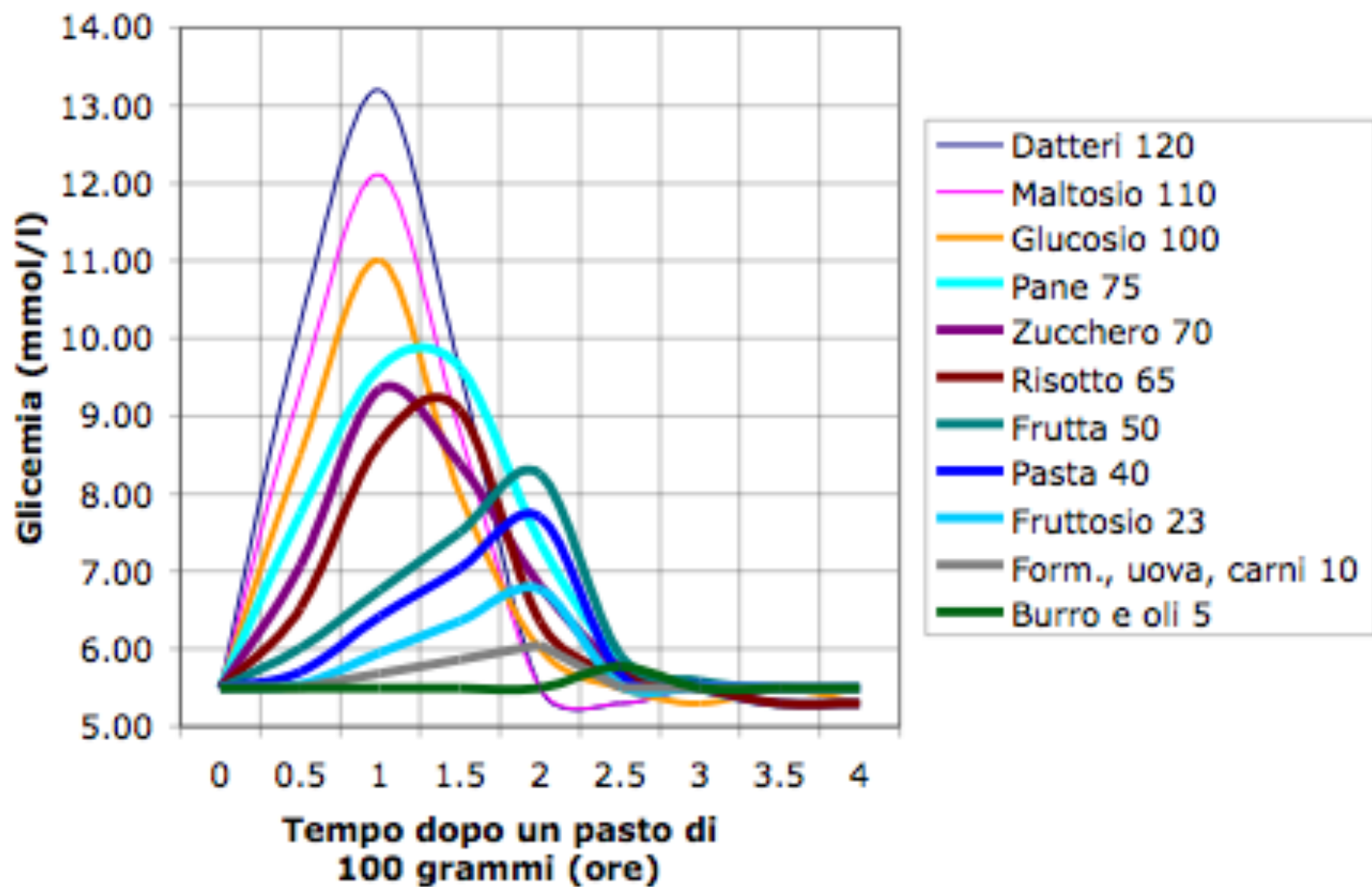
I carboidrati

L'alimentazione nella donna con diabete deve mirare a evitare fluttuazioni glicemiche specie post prandiali, evitare la chetosi e le ipoglicemie nelle donne in terapia farmacologica ipoglicemizzante, permettendo una crescita ottimale del feto. In quest'ottica va ricordato che la quantità e la qualità dei carboidrati sono i principali responsabili della glicemia post prandiale e sono essenziali per assicurare una normale crescita fetale; una riduzione drastica del consumo di carboidrati potrebbe portare a formazione di corpi chetonici dannosi per il feto.

La problematica da affrontare è quella di mantenere un buon apporto di CHO con la dieta mantenendo un buon controllo glicemico, riducendo i picchi post prandiali.

Un importante aiuto può venire dall'utilizzo di alimenti con basso indice glicemico. L'Indice Glicemico si è dimostrato utile nei pazienti diabetici per aumentare l'apporto di CHO senza peggiorare il controllo glicemico

Indice glicemico



Indice glicemico

I numerosi fattori che influenzano l'Indice Glicemico rendono difficile determinare questo dato con precisione. E' quindi bene diffidare delle tabelle che propongono un Indice Glicemico fisso per un determinato alimento.

30 – 39 %

Fagioli secchi
Ceci
Mele
Gelato
Latte

20 – 29 %

Fagioloni
Lenticchie
Fruttosio

40 – 49 %

Spaghetti
Patate dolci
Fagioli
Piselli
Arance

50 – 59 %

Grano saraceno
Spaghetti
Biscotti d'avena
Biscotti da tè
Saccarosio
Patate fritte

70 – 79 %

Pane
Riso
Patata novella

60 – 69 %

Pane bianco
Grano macinato
Cracker
Biscotti
Banana

90 – 100 %

Fiocchi di mais
Patate
Maltosio
Miele

Indice glicemico

Il principale limite dell'Indice glicemico è che esso misura l'effetto della qualità e non della quantità di carboidrati assunti. Il concetto di Carico Glicemico è stato sviluppato per quantificare l'effetto glicemico complessivo di una porzione di cibo

[Livello di evidenza III Forza della raccomandazione B]

Alcuni studi suggeriscono che l'associazione dei CHO con grassi e proteine all'interno del pasto riduce l'impatto glicemico rispetto all'assunzione del carboidrato da solo

[Livello di evidenza IV Forza della raccomandazione C]

Si possono inoltre ridurre le escursioni glicemiche post prandiali frazionando i carboidrati durante la giornata in 5 o 6 pasti, colazione, pranzo ,cena e 2 o 3 spuntini.

Le vitamine

Se la donna segue un'alimentazione varia consumando alimenti quali frutta, verdura e latte, tutti i fabbisogni di vitamine sono garantiti e perciò non necessita di particolari raccomandazioni e neppure di supplementazione vitaminica con eccezione per l'acido folico.

L'integrazione con acido folico dovrebbe essere iniziata un mese prima del concepimento e continuata in gravidanza fino alla 12 settimana di gestazione

Gli oligoelementi

Come per le vitamine, anche per i minerali una corretta alimentazione con cibi derivanti da tutti i gruppi alimentari permette di coprire i fabbisogni nutrizionali in gravidanza. Le uniche eccezioni sono per il calcio, il ferro e lo iodio.

Se l'apporto alimentare è adeguato, i fisiologici adattamenti materni consentono di soddisfare le necessità del feto.

Abbastanza comune è, tuttavia, un apporto di **CALCIO** insufficiente con la dieta; pertanto, le gestanti vanno invitate a consumare quotidianamente alimenti ricchi di calcio. Per le donne che non assumono latte o derivati è consigliato l' utilizzo di alimenti fortificati con calcio o integratori.

L'apporto di **FERRO** durante la gravidanza aumenta sensibilmente, soprattutto a partire dalla 20a settimana, per le aumentate richieste del feto. In caso di anemia sideropenica la supplementazione con ferro si rende necessaria.

Il livello di assunzione consigliato per lo **IODIO** in gravidanza è di 220-250 mcg/die. In Italia la quantità di iodio assunta con gli alimenti non è sufficiente a garantire l'apporto giornaliero raccomandato (anche fuori dalla gravidanza), per integrarne l'assunzione basta usare il sale arricchito di iodio al posto del comune sale da cucina.

Un grammo di questo sale contiene 20-30 mcg di iodio, pertanto il suo uso continuo e moderato consente di raggiungere l'apporto ottimale

Le fibre

La dieta dovrà prevedere un apporto di fibre di circa 30 grammi al giorno, prevalentemente di tipo idrosolubile (legumi, soia, orzo, avena e alcuni ortaggi)

Deve pertanto essere consigliato il consumo di alimenti naturalmente ricchi di fibra alimentare come cereali integrali, legumi, frutta e ortaggi, che aumentano l'apporto non solo di fibre ma anche di vitamine ed oligoelementi.

Caffeina e alcool

Sia la caffeina sia l'alcool attraversano la placenta per cui in dose eccessiva possono essere dannosi per il feto.

Per quanto riguarda la **CAFFEINA**, non andrebbe superata la dose di 300 mg/die.

(una tazzina di caffè espresso contiene da 30 a 50 mg di caffeina)

Va ricordato che la caffeina, oltre che nel caffè, è contenuta nel tè, nelle bibite tipo cola ed altre bevande, nel cioccolato.

Per quanto concerne l'**ALCOOL**, poiché le prove di efficacia non sono conclusive, per un principio di precauzione, si consiglia in gravidanza l'astensione dal consumo di qualsiasi bevanda alcolica.

I dolcificanti

I dolcificanti (o edulcoranti) sono sostanze, naturali o di sintesi. Vengono distinti in nutritivi (polioli, fruttosio, sciroppo di agave, etc) e non nutritivi (aspartame, acesulfame K, saccarina, stevia, sucralosio), in base all'apporto di calorie.

Tutti questi dolcificanti sono approvati per l'uso nella popolazione generale, incluse le donne gravide e in puerperio

In generale, se ne consiglia un uso moderato in gravidanza.

Suddivisione dei pasti

La distribuzione percentuale delle calorie tra i singoli pasti in gravidanza è simile per il diabete pregravidico e per il GDM;

- ☐ **la prima colazione (10-15 %)**
- ☐ **il pranzo (20-30%),**
- ☐ **la cena (30-40%)**
- ☐ **tre spuntini (a metà mattino, metà pomeriggio e prima di andare a letto) comprendenti il 5-10% delle calorie totali**

Suddivisione dei pasti

Lo spuntino prima di andare a letto è importante per evitare l'iperglicemia e la chetosi da digiuno.

Tre pasti e tre spuntini sono utili sia per la nausea ed il vomito, tipici delle prime fasi della gravidanza, che per l'ingombro addominale caratteristico del terzo trimestre che spesso determina sazietà precoce.

Gli spuntini sono, infine, indispensabili per ridurre le rapide fluttuazioni della glicemia che possono verificarsi in corso di terapia insulinica

Modelli di terapia medica nutrizionale

Box 5

- 1. Scegliere la strategia nutrizionale sulla base delle caratteristiche della gestante della tipologia di diabete e dell'approccio terapeutico**
- 2. Insegnare alla paziente a calcolare la quantità di carboidrati per ciascun pasto e spuntino**
- 3. Enfatizzare l'importanza dell'indice glicemico dei cibi per contenere l'incremento delle glicemie post prandiali**

Modelli di terapia medica nutrizionale



Liste di scambio



Counting dei carboidrati

Tabella 1 LISTE DI SCAMBIO DEI CEREALI (circa 35 grammi di carboidrati)

CEREALE	PESO IN GRAMMI	QUANTITA'
Spaghetti o maccheroni	45 (crudi) – 120 (cotti)	
Riso	45 (crudo) – 150 (cotto)	
Pane bianco	50	1 panino
Pane integrale	60	2 fette
Crakers	40	1 pacchetto
Grissini	45	9 grissini
Fette biscottate	40	4 fette
Pizza con pomodoro	80	1 fetta piccola
Polenta	180	3 cucchiai da minestra di farina di mais
Fiocchi di mais (cornflakes)	40	8 cucchiai da minestra
Ricciolina o croissant	90	1

Diabete Gestazionale

1600 Kcal



Composizione della dieta

Proteine	g	78,23	pari al	20 %	delle calorie totali
Lipidi	g	58,43	pari al	33 %	delle calorie totali
Glucidi	g	198,76	pari al	47 %	delle calorie totali
Fibra	g	17,34			
Kcal		1587,80			

COLAZIONE

Latte vaccino p.s.g 150 o yogurt naturale parzialmente scremato o scremato g 125

Prodotti da forno

fette biscottate g 20

oppure:

- biscotti g 20
- o crackers g 20
- o grissini g 20
- o pane in cassetta g 20
- o pane g 30

PRANZO

Primo piatto asciutto

pasta g 70

oppure:

- riso g 70
- o cous cous g 70
- o mais g 70
- o orzo g 70
- o farro g 80
- o quinoa g 80
- o grano saraceno g 80

occasionalmente:

- o tortellini freschi (ricotta e verdura) g 110

oppure:

- o primo piatto g 60 + legumi g 40

oppure:

- o crackers g 60
- o grissini g 80
- o pane in cassetta g 80
- o pane g 90

Condimento

olio di oliva extravergine g 10

o olio di semi (mais, o arachidi, o girasole) g 10

occasionalmente burro g 10

Carne

di tutti gli animali g 150

oppure:

- pesce di tutti i tipi g 150
- o pesce in scatola al naturale g 160

oppure:

- speck g 60
- o prosciutto crudo g 80
- o prosciutto cotto g 90
- o bresaola g 100
- o affettato di pollo g 100
- o affettato di tacchino g 100

Per chi non risulti immune nei confronti del virus della toxoplasmosi: non consumare carne cruda o solo scottata non consumare salumi crudi non consumare salumi crudi

A scuola di diabete

- Cosa sono e dove sono i carboidrati
- Come calcolare il contenuto in carboidrati del pasto
- Come scambiare i carboidrati
- Algoritmi per aggiustare la dose di insulina in relazione all'apporto di carboidrati





Le savoir theorique- **la teoria**

Le savoir traiter- **la pratica**

Le savoir suivre- **la gestione**





Cosa
sai
di questa
mela?



Percorso educativo

COUNTING
DEI CARBOIDRATI
NEL PAZIENTE
DIABETICO

Accu



Cosa
sai
di questa
mela?



Percorso educativo

COUNTING
DEI CARBOIDRATI
NEL PAZIENTE
DIABETICO

Accu

COUNTING
DEI CARBOIDRATI
NEL PAZIENTE
DIABETICO

ACCU-CHEK®

Indici di controllo glicemico

Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale sono i seguenti se compatibili con un adeguato accrescimento fetale ed un rischio non aumentato di ipoglicemia:

- ≤ 90 mg/dl a digiuno
- ≤ 130 mg/dl un'ora dopo i pasti
- ≤ 120 mg/dl 2 ore dopo i pasti

Le donne con diabete gestazionale devono praticare l'autocontrollo secondo schemi a scacchiera e con intensità da modulare sulla base della terapia prescritta (dieta o insulina)

Il dosaggio dell'HbA1c, con una metodica standardizzata IFCC, deve essere prescritto alla prima visita in gravidanza e ripetuto ogni 1-2 mesi, con l'obiettivo di raggiungere valori < 42 ($< 6,0\%$) durante la gravidanza, limitando per quanto possibile le ipoglicemie

Il sistema FreeStyle Libre è un modo semplice per le pazienti in gravidanza per controllare il loro glucosio senza punture sul dito^{1,2}

Sfide pediatriche

Dati clinici pediatrici

Gravidanza

Suggerimenti
per l'adesione del sensore

Rispetto all'SMBG, il controllo del glucosio con il sistema FreeStyle Libre durante la gravidanza è²:

98% concordano:
meno stressante

94% concordano:
più semplice
da usare

100% concordano:
meno doloroso

94% concordano:
più discreto

Il diabete in gravidanza è comune

- 1 bambino nato vivo su 6 (20 milioni) è affetto da iperglicemia in gravidanza³
- di cui l'83,6% è dovuto al diabete gestazionale³



SMBG=auto-monitoraggio della glicemia.

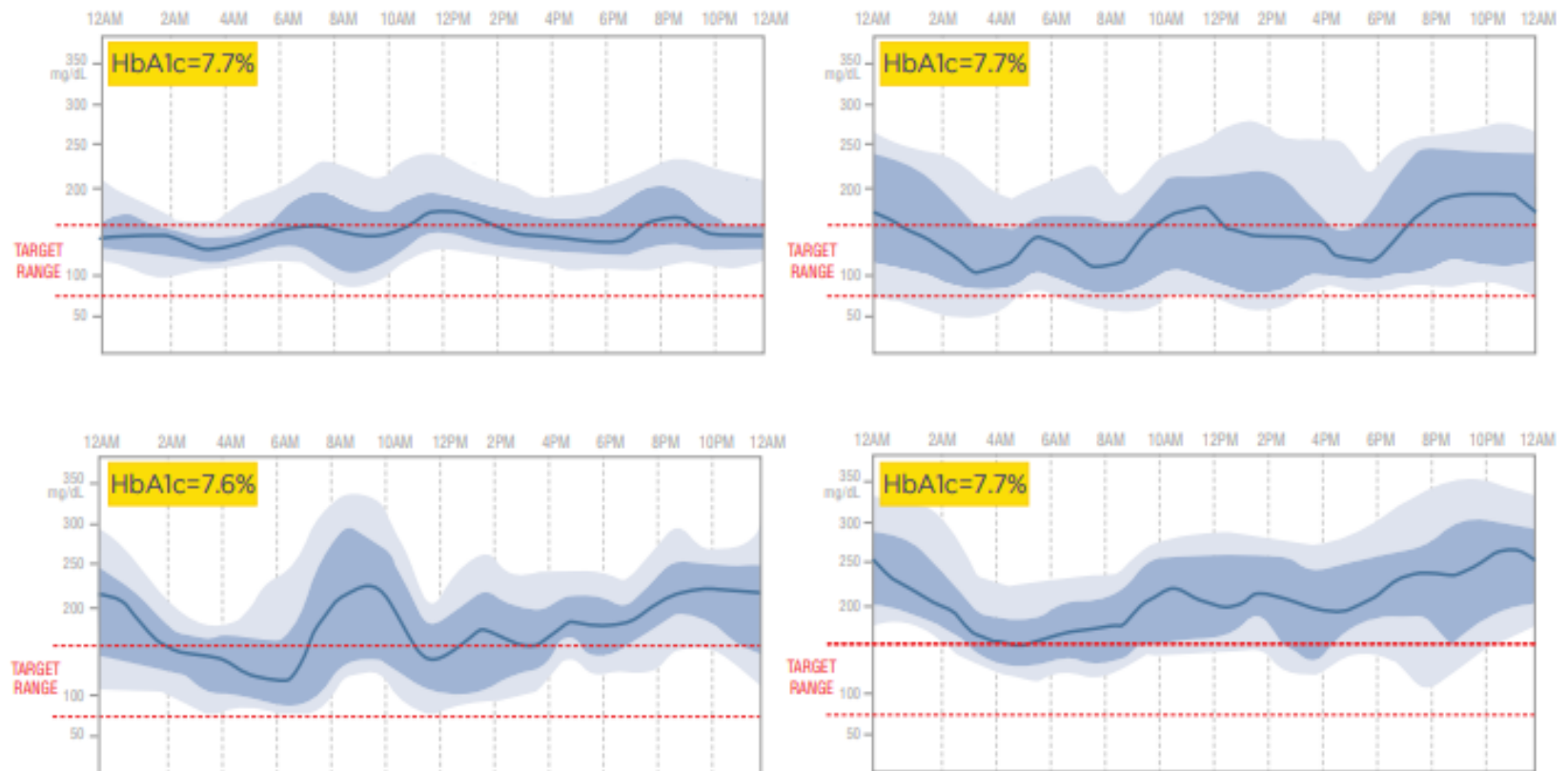
1. Il test tramite puntura del dito con un misuratore della glicemia è necessario nei casi elencati nel manuale d'uso. 2. Scott EM, Blous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(3):180-188. 3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9th ed. 2019. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. <https://www.diabetesatlas.org>. Accessed May 19, 2020.

Vai oltre l'HbA1c per scoprire la realtà che c'è dietro i risultati glicemici dei tuoi pazienti

Esigenza non soddisfatta

Limiti dell'HbA1c

4 pazienti con lo stesso HbA1c (7.6-7.7%) possono avere una **variabilità glicemica** molto diversa¹



Solo per scopi illustrativi. Non si tratta di dati di pazienti reali.

1. Dunn TC, Hayler GA, Doniger KJ, Wolpert HA. Development of the likelihood of low glucose (LLG) algorithm for evaluating risk of hypoglycemia: a new approach for using continuous glucose data to guide therapeutic decision making. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(4):720-730.

Il sistema FreeStyle Libre

Monitoraggio flash
del glucosio

Il sistema FreeStyle Libre

Ecosistema digitale

FreeStyle LibreLink

LibreView

- Design migliorato
- Funzionalità aggiornate
- Rapporto AGP

LibreLinkUp



Sensore

- Facile da applicare e comodo da indossare per 14 giorni¹ consecutivi
- Piccolo e discreto (paragonabile a una moneta da 2 Euro)
- Nessuna calibrazione con puntura delle dita



Lettore

- Scansiona attraverso gli indumenti fino 4 cm
- Fornisce fino a 8 ore di storico dei valori del glucosio, freccia di tendenza, grafici di facile comprensione per i pazienti e memorizza i dati glicemici di 90 giorni



App FreeStyle LibreLink

- I pazienti possono controllare comodamente il loro glucosio utilizzando il cellulare anziché il lettore FreeStyle Libre²
- I dati sul glucosio vengono caricati automaticamente³ su LibreView⁴, un sistema basato su cloud. In questo modo, gli operatori sanitari possono accedere ai dati anche prima della visita



Indicato per misurare i livelli di glucosio nel liquido interstiziale nelle persone (di età pari o superiore ai 4 anni) affette da diabete mellito, incluse le donne in gravidanza

1. È necessario sostituire il sensore ogni 14 giorni. 2. L'app FreeStyle LibreLink e il lettore FreeStyle Libre hanno funzionalità simili ma non identiche. La puntura del dito con un misuratore della glicemia è necessaria nei casi indicati nel manuale d'uso. Il sensore FreeStyle Libre comunica con il lettore FreeStyle Libre che l'ha attivato o con l'app FreeStyle LibreLink che lo ha attivato. Un sensore attivato dal lettore FreeStyle Libre comunicherà anche con l'app FreeStyle LibreLink. L'app FreeStyle LibreLink è compatibile solo con alcuni dispositivi mobili e sistemi operativi. Consultare il sito Web per ulteriori informazioni sulla compatibilità dei dispositivi prima di utilizzare l'app. L'uso di FreeStyle LibreLink richiede la registrazione su LibreView. 3. L'uso di FreeStyle LibreLink richiede la registrazione su LibreView. Il caricamento automatico richiede una connessione Internet wireless o una connessione dati mobile. 4. Il sito Web di LibreView è compatibile solo con determinati sistemi operativi e browser. Si prega di consultare www.libreview.com per ulteriori informazioni.

L'ecosistema digitale

Monitoraggio flash
del glucosio

Il sistema FreeStyle Libre

Ecosistema digitale

FreeStyle LibreLink

LibreView

- Design migliorato
- Funzionalità aggiornate
- Rapporto AGP

LibreLinkUp



1. L'app FreeStyle LibreLink è compatibile solo con alcuni dispositivi mobili e sistemi operativi. Consultare il sito Web per ulteriori informazioni sulla compatibilità dei dispositivi prima di utilizzare l'app. L'uso di FreeStyle LibreLink richiede la registrazione con LibreView. 2. Il sito Web di LibreView è compatibile solo con determinati sistemi operativi e browser. Si prega di consultare www.libreview.com per ulteriori informazioni. 3. L'app LibreLinkUp è compatibile solo con alcuni dispositivi mobili e sistemi operativi. Consultare www.librelinkup.com per ulteriori informazioni sulla compatibilità dei dispositivi prima di utilizzare l'app. L'uso di LibreLinkUp e FreeStyle LibreLink richiede la registrazione con LibreView. L'app mobile LibreLinkUp non intende essere un monitor principale del glucosio: gli utenti domestici devono consultare i propri dispositivi primari e consultare un operatore sanitario prima di apportare qualsiasi interpretazione medica e aggiustamenti terapeutici dalle informazioni fornite dall'app.

Grazie



UPDATE SUL DIABETE GESTAZIONALE

Ospedale Fatebenefratelli

Erba 19/03/2021

Implicazioni neonatali del diabete gestazionale

Dott.sa Susanna Bogacki
Unità Operativa di Pediatria
Ospedale Fatebenefratelli, Erba



DIABETE IN GRAVIDANZA

In Europa il 6-7% delle gravidanze è complicato da diabete mellito; fenomeno in crescita parallelamente all'aumento dell'obesità e dell'età materna avanzata

- 87,5% diabete gestazionale (GDM) ,
- 7,5% pre-gestazionale diabete tipo 1
- 5% pre-gestazionale diabete tipo 2

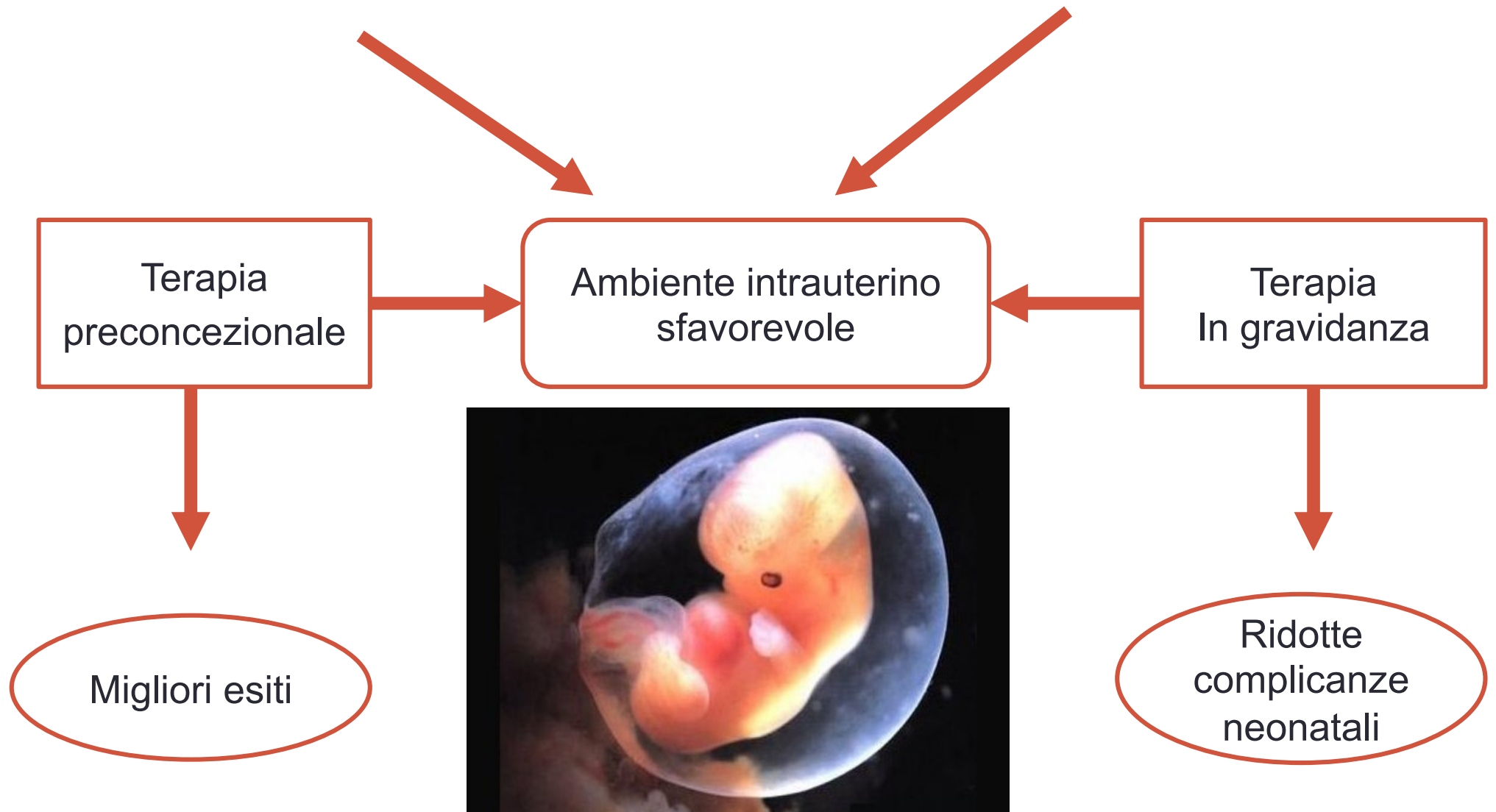
NICE Diabetes in Pregnancy. February 2015



DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA

DIABETE PREGESTAZIONALE

DIABETE GESTAZIONALE



DIABETE PRIMA DELLA 12° SETTIMANA DI GESTAZIONE

Placenta permeabile al glucosio ed aminoacidi ma non all'insulina



Beta-cellule pancreatiche non producono insulina



Iperglicemia incontrollata ad azione teratogena



Embriopatia diabetica



**Malformazioni, IUGR,
Aborto**



EFFETTI DELL'IPERGLICEMIA

Vasculopatia
diabetica

Ispessimento
membrana basale
villi coriali

Sclerosi vasi pelvici,
arterie uterine ed
ovariche

Alterata diffusione
dell'ossigeno



Ipoafflusso fetale

ipossiemia cronica
fetale

**Malformazioni, IUGR,
Aborto**

MALFORMAZIONI IN NEONATO DI MADRE DIABETICA

SNC

- Anencefalia - spina bifida
- Oloprosoencefalia
- Microcefalia

Gastrointestinali

- Sindrome del colon sinistro piccolo
- Malrotazione intestinale
- Atresia anale/rettale

Craniofacciali

- Anomalie auricolari
- Labiopalatoschisi

Genitourinarie

- Agenesia renale
- Displasia multicistica
- Ipospadia
- Criptorchidismo

Cardiovascolari

- Difetto interatriale
- Trasposizione dei grossi vasi
- Situs viscerum inversus
- Arteria ombelicale unica

Scheletriche

- Sindrome da regressione caudale
- Anomalie vertebrali/costali

Tratta da: *Overgrowth Syndromes*. In: Cohen MM, Neri G, Weksberg R. Oxford University Press, 2002.

Rischio: 12,8% in diabete pre-gestazionale, 4,4% in diabete gestazionale, 3,2% in popolazione generale.

Riskin A et al. Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy. Isr Med Assoc J. 2020 Sep;22(9):569-575

RISCHIO MALFORMATIVO

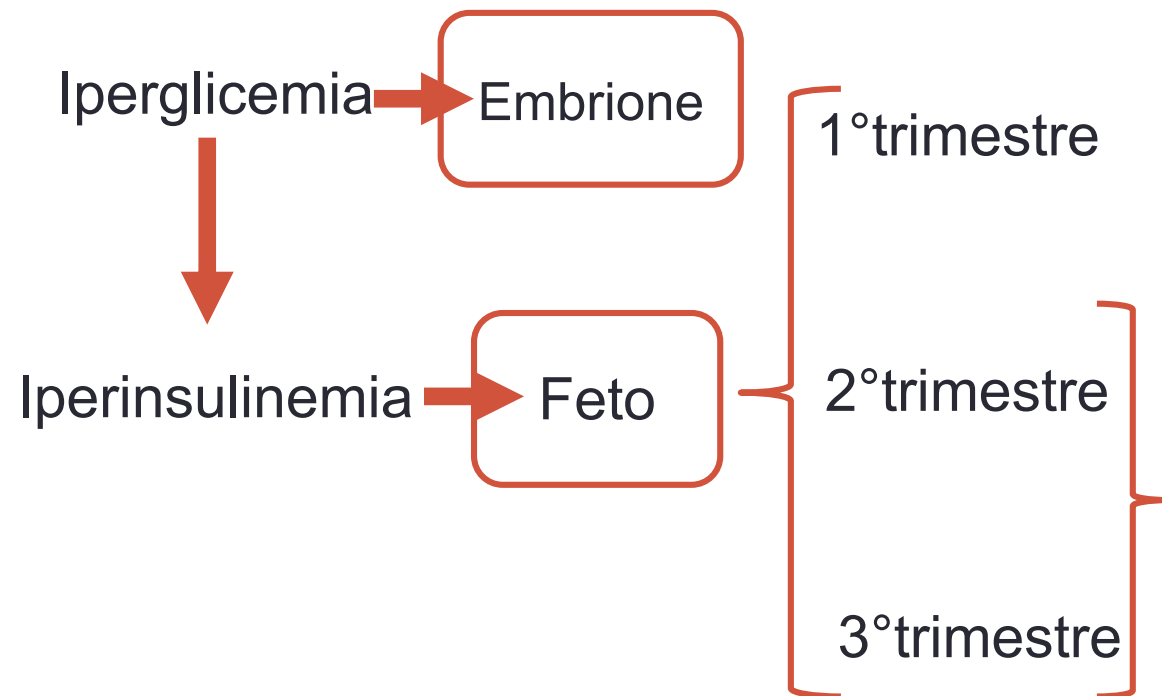
Rischio malformativo è correlabile all'iperglicemia materna nelle prime settimane di gravidanza ed aumenta nelle donne in terapia insulinica

Le malformazioni congenite rappresentano il 50% delle morti perinatali in figli di madri diabetiche

Un buon controllo glicemico pre-concezionale e nelle prime 8 settimane di gravidanza riduce il rischio

EFFETTI DELL'IPERGLICEMIA MATERNA

Teratogeni

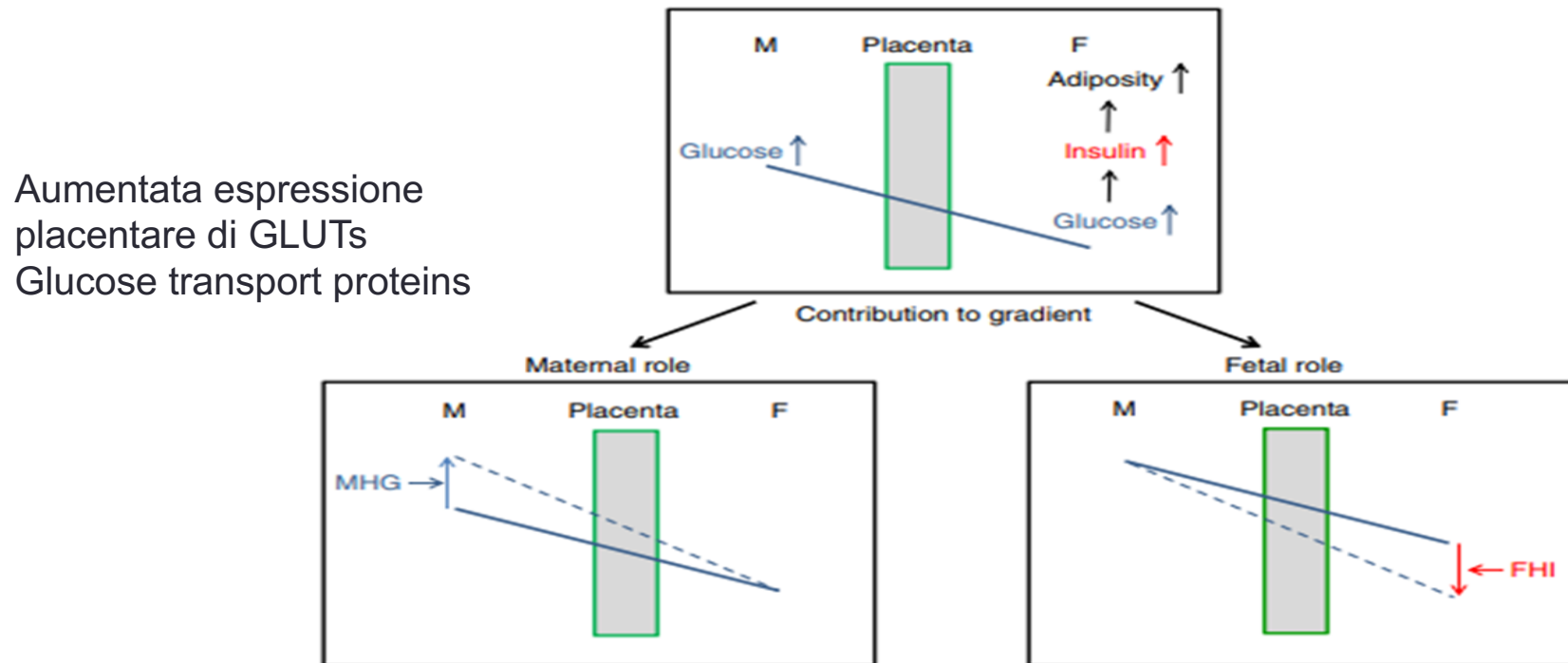


Effetti

Malformazioni congenite
IUGR
Aborto spontaneo

Macrosomia
Organomegalia
Ipossiemia cronica

FENOMENO DEL FURTO DEL GLUCOSIO



- Dalla 12° settimana di gravidanza si instaura stato di Iperinsulinemia fetale
- Riduzione della glicemia fetale
- Aumento del gradiente di concentrazione del glucosio attraverso la placenta
- Aumento del flusso di glucosio verso il feto
- La glicemia materna si manterrà nei limiti a scapito di un iperinsulinismo fetale

The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy Gernot Desoye¹ & Christopher J. Nolan², Riv Diabetologia 2016

DIABETE DOPO LA 12° SETTIMANA DI GESTAZIONE

Iperplasia delle beta-cellule pancreatiche fetali

Iperinsulinismo

Produzione anche di IGF-1, IGF-2, IGFBP-3



Mitosi cellulare ed iperplasia tissutale



Fetopatia Diabetica



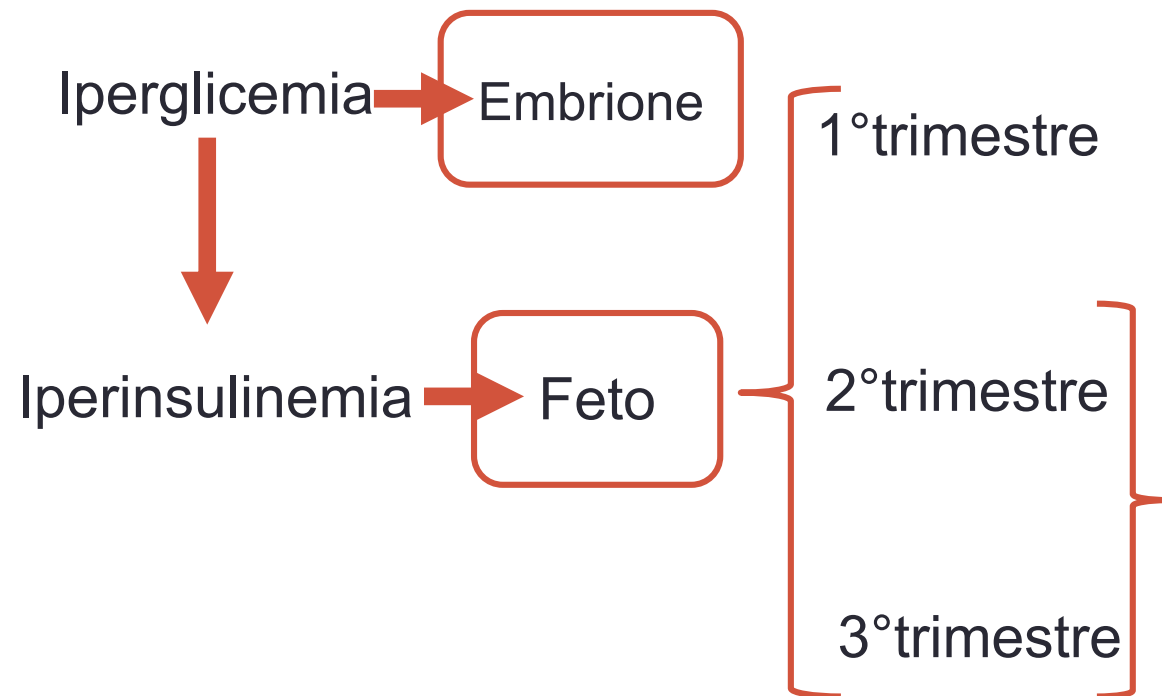
Macrosomia

Organomegalia

Ipossia cronica

EFFETTI DELL'IPERGLICEMIA MATERNA

Teratogeni



Effetti

Malformazioni congenite
IUGR
Aborto spontaneo

Macrosomia
Organomegalia
Ipossiemia cronica

PARTO DISTOCICO

Taglio cesareo

Macrosomia, IUGR, preeclampsia

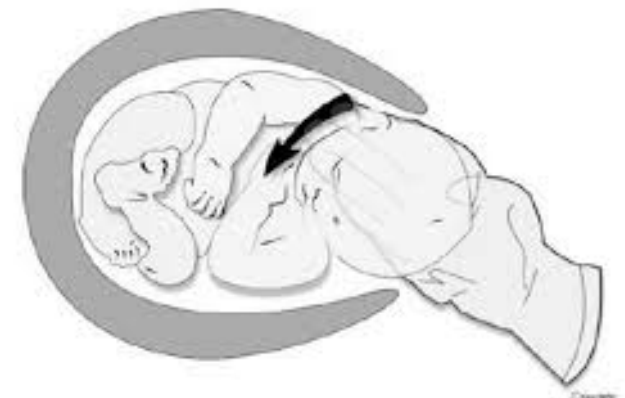
28% nei nati da madre con Diabete Gestazionale e

51-57% in nati da madre con Diabete Pregestazionale

Riskin A et al. Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy. Isr Med Assoc J. 2020 Sep;22(9):569-575)

Distocia di spalla:

- Interessa 1/3 dei neonati macrosomici di madre diabetica
- Causata dalla sproporzione tra la circonferenza cranica e spalle/torace
- Associata ad aumentato rischio di:
 - Lesioni del plesso brachiale
 - Frattura di clavicola e omero
 - Asfissia perinatale
 - Cefaloematoma
 - Emorragia subdurale



IMPLICAZIONI NEONATALI

- ✓ Prematurità
- ✓ Macrosomia
- ✓ Neonato piccolo per l'età gestazionale
- ✓ Cardiomiopatia
- ✓ Anomalie congenite
- ✓ Distress respiratorio
- ✓ Ipoglicemia
- ✓ Policitemia
- ✓ Ittero
- ✓ Ipocalcemia/Ipomagnesemia



PREMATURITA'

Parto spontaneo:

cause non ben identificate possibili correlazioni con IVU materne

Parto indotto:

preeclampsia, aggravamento del quadro clinico materno, macrosomia, IUGR, sofferenza fetale

Interessa l'11,3% dei nati da Diabete Gestazionale,
il 31,9 % dei nati da Diabete Pregestazionale,
il 4,9% dei controlli



Riskin A et al. Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy. Isr Med Assoc J. 2020 Sep;22(9):569-575

MACROSOMIA

Neonato grosso per l'età gestazionale :

peso > 90° percentile o > 2 DS per l'età gestazionale e il sesso

Neonato macrosomico:

neonato con peso > 4500 gr indipendentemente dall'età gestazionale

VALORI DEL 90° PERCENTILE DEL PESO ALLA NASCITA DEL NEONATO A TERMINE						
Età gestazionale in settimane	Femmina	Maschio	Madre primipara		Madre multipara	
			Femmina	Maschio	Femmina	Maschio
37	3,321	3,443	3,274	3,397	3,367	3,490
38	3,529	3,660	3,480	3,610	3,579	3,710
39	3,693	3,830	3,642	3,778	3,745	3,882
40	3,851	3,956	3,762	3,902	3,868	4,009
41	3,903	4,046	3,849	3,992	3,957	4,101
42	3,968	4,113	3,913	4,058	4,023	4,168

Campione italiano, ricerca 2008 della Società Italiana di Neonatologia (SIN) e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP).

Macrosomia: interessa il 42% dei nati di madre con diabete (maggiormente in madri con diabete pre-gestazionale o scompensato)

CARATTERISTICHE DEL NEONATO MACROSOMICO

- ✓ **Macrosomia asimmetrica** con deposizione di grasso in regione scapolare, toracica ed addominale: **aumentata circonferenza Toracica, Scapolare e addominale rispetto a quella cranica**
- ✓ Aspetto florido, pletorico, peluria e capelli abbondanti, lievemente ipotonico ed iporeattivo
- ✓ Visceromegalia



CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA TRANSITORIA

- ✓ Più frequente in neonato macrosomico
- ✓ ispessimento del setto interventricolare con riduzione dei volumi ventricolari e possibile stenosi sub-aortica
- ✓ Neonato di solito asintomatico, 5-10% presentano respiratorio o segni di scompenso
- ✓ Risoluzione spontanea in 6-12 mesi in seguito a normalizzazione dell'iperinsulinismo



DIFFICOLTÀ RESPIRATORIE NEONATALI

✓ Sindrome da distress respiratorio (RDS)

- Frequente nascita pretermine
- Ridotta/ritardata produzione di surfattante (scarsa risposta anche allo steroide) secondaria all'iperinsulinismo fetale

NB: il rischio di RDS in neonato pretermine di mamma con buon controllo glucidico risulta sovrapponibile a quello di madre senza diabete

✓ Tachipnea transitoria nel neonato a termine

- Ritardata / ridotta clearance liquido polmonare fetale
- Nascita da taglio cesareo in macrosomia

✓ Cardiopatia/cardiomiopatia



IPOGLICEMIA NEONATALE



Interruzione del flusso placentare di glucosio al neonato



Stato di iperinsulinismo neonatale



Rapido calo della glicemia



Scarsa risposta meccanismi controregolatori
(inibizione della glicogenolisi, gluconeogenesi, lipolisi)

IPOGLICEMIA

Frequente nei nati da madre diabetica (anche se buon controllo glicemico):
7% nati da diabete gestazionale; 29% nati da Diabete Pregestazionale
Più frequente in nati macrosomici (iperinsulinismo) o SGA o pretermine, asfissia
perinatale (ridotte riserve glicogeno)

IPOGLICEMIA NEONATALE



Neonato sintomatico:

- ✓ Irritabilità
- ✓ Tremori
- ✓ Letargia
- ✓ Ipotono
- ✓ Apnee
- ✓ Convulsioni
- ✓ Ipotermia
- ✓ Instabilità vaso-motoria

Neonato asintomatico



IPOGLICEMIA NEONATALE



- ✓ Esordio nelle prime ore di vita (nadir 1-2° ora)
- ✓ Controlli glicemici seriati per 24-36 ore
- ✓ Precoce alimentazione al seno (entro 1 ora), poppate frequenti, favorire il contatto pelle-pelle
- ✓ Possibile correzione con l'alimentazione o infusione ev.
- ✓ Persistenza per 2-7 giorni



IPOGLICEMIA NEONATALE:

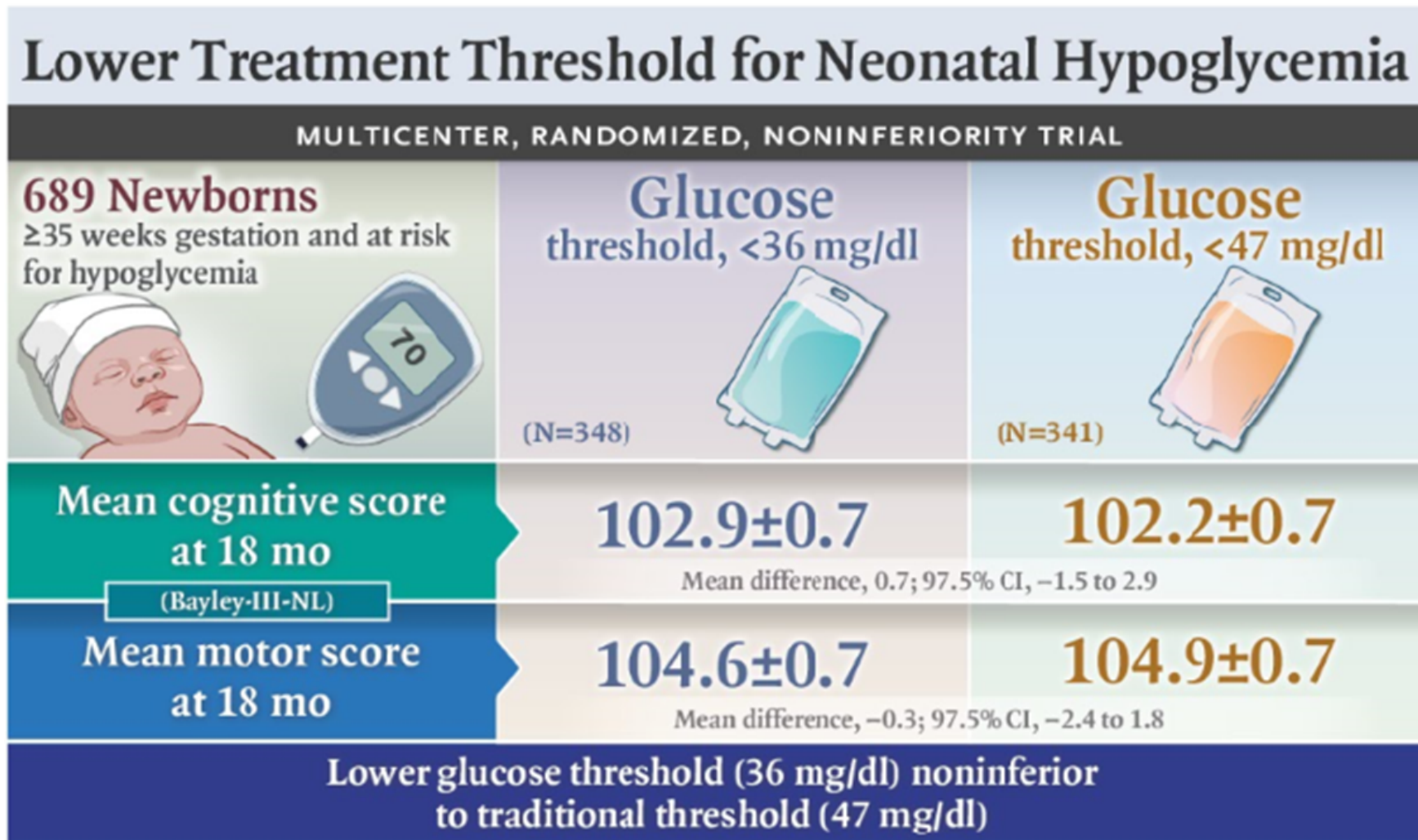


QUALE SOGLIA E QUALI CONSEGUENZE?

- ✓ Non esiste consenso unanime sulla soglia ipoglicemica *American Academy of Pediatrics (AAP)* e la *Società Italiana di Neonatologia* raccomandano una **glicemia > 40 mg% nelle prime 4 ore e > 45 mg% a seguire**
- ✓ Ipoglicemia severa e prolungata causa lesioni cerebrali (dimoststrate mediante MRI e PET) a carico della corteccia cerebrale, ippocampo e nucleo caudato
- ✓ Non esiste una certa correlazione tra gravità e durata dell'ipoglicemia e danno neurologico
- ✓ Rischio di *overtreatment* (separazione dalla mamma, latte formulato, costi.....)

FORSE POSSIBILI SOGLIE INFERIORI

New England Journal of Medicine, February 2020



POLICITEMIA (ematocrito centrale venoso >65%)

Vasculopatia diabetica materna e Iperinsulinismo fetale

Ipossiemia cronica fetale



Sindrome da iperviscosità

- Eventi ischemici
- Trombosi vena renale

Ipoglicemia

Ittero

IPOMAGNESEMIA E IPOCALCEMIA

Iperglicemia materna



Glicosuria



Perdita urinaria di elettroliti e magnesio



Ipomagnesemia



Ipoparatiroidismo fetale funzionale



Ipocalcemia fetale

IPOCALCEMIA

- ✓ Nelle prime 48-72 ore di vita
- ✓ Spesso asintomatica
- ✓ Sintomatica: ipereccitabilità, tremori, irritabilità, tachipnea, sudorazione, convulsione
- ✓ Terapia gluconato di calcio 10%



GESTIONE DEL NATO DA MADRE CON DIABETE

PRIMA DEL PARTO

Valutazione del rischio di rianimazione neonatale (peso, età gestazionale, malformazioni, andamento del travaglio, modalità di parto)



GESTIONE DEL NATO DA MADRE CON DIABETE DOPO IL PARTO

Valutazione dell'adattamento cardio-respiratorio, normali procedure di gestione neonatale.

Se buon adattamento, possibile effettuare contatto pelle-pelle e prima suzione al seno



GESTIONE DEL NATO DA MADRE CON DIABETE

NEI PRIMI GIORNI DI VITA

- ✓ Valutazione clinica (attenta valutazione cardiaca)
- ✓ Parametri auxometrici
- ✓ Screening per ipoglicemia
- ✓ Valutazione ematocrito (entro 2 ore dalla nascita)
- ✓ Bilirubinemia, calcemia e magnesemia solo in neonato sintomatico
- ✓ Ecocardiogramma, ECG, RX torace, Ecografia cerebrale... solo in base alla presentazione clinica



BAMBINO DI MADRE CON DIABETE GRAVIDICO

Studi epidemiologici degli indiani Pima (popolazione con più alto tasso di Diabete Gestazionale)

Nato da mamma con diabete gestazionale: 45% sviluppa Diabete 2 tra 20-24 anni

Nato da mamma con diabete pregravidico: 9% sviluppa Diabete 2

Nato da mamma senza diabete: 1% sviluppa Diabete 2

L'ambiente intrauterino, (oltre ai fattori genetici) contribuisce a sviluppare il diabete tipo 2



BAMBINO DI MADRE CON DIABETE GRAVIDICO

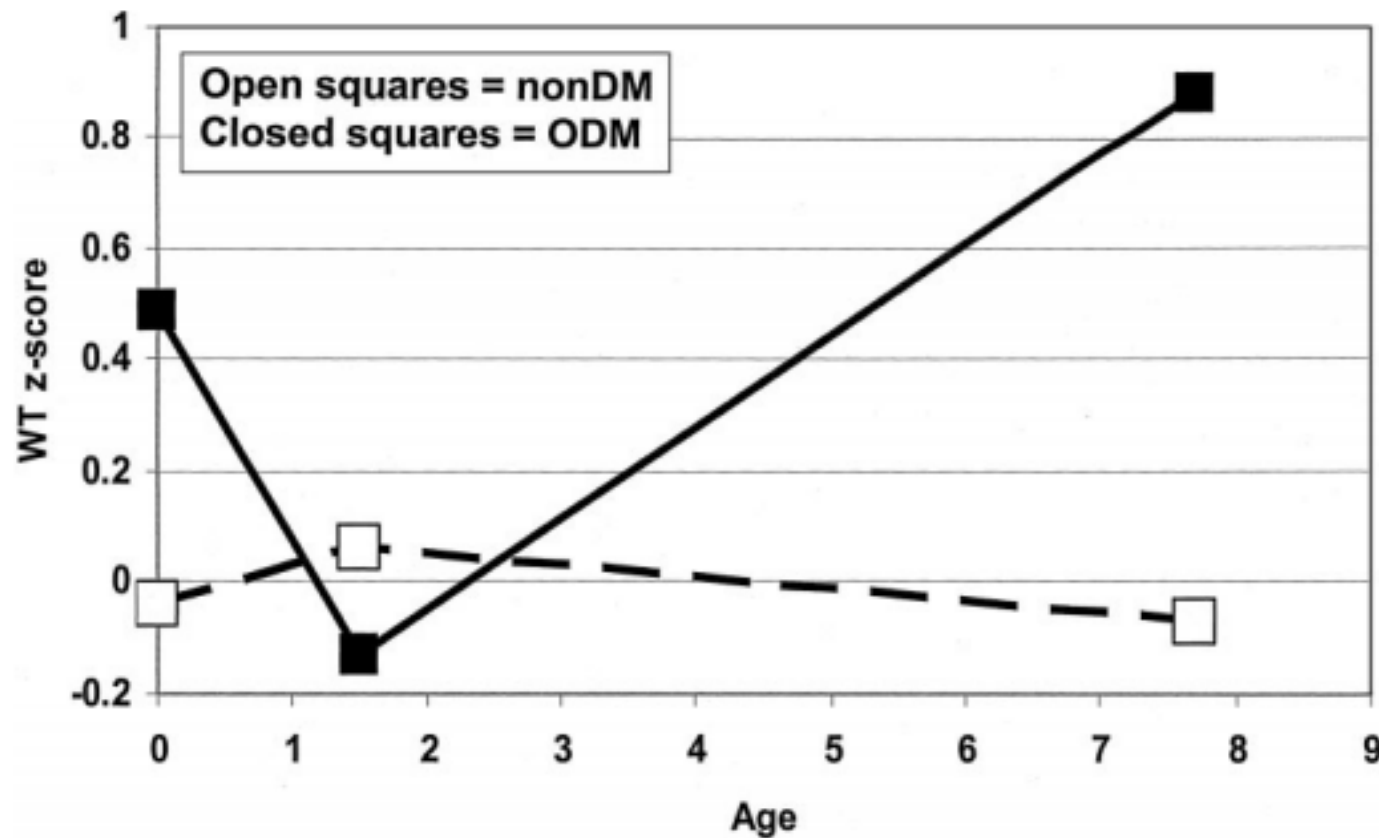
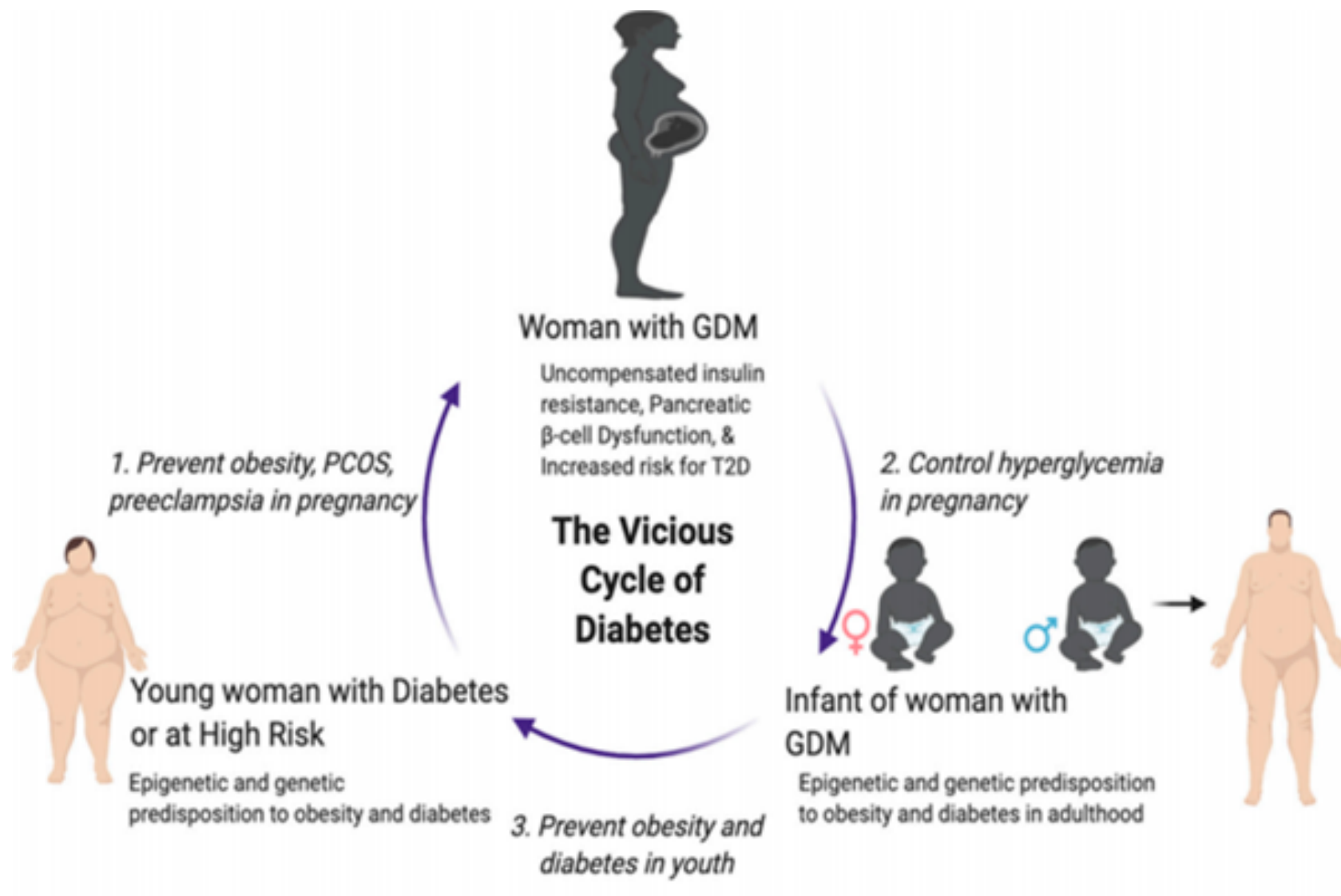


Figure 1—Graph of weight z scores from birth, early childhood (age 1–2 years, mean 1.5 years), and later childhood (age 5–11 years, mean 7.7 years) by maternal diabetes status. ODMs, n = 39; non-DMs, n = 210.

DIABETE GESTAZIONALE: PRECURSORE TRANSGENERAZIONALE DI OBESITA' E DIABETE



Grazie per l'attenzione

