

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Γεώργιος Βαλσαμάκης

Ενδοκρινολόγος

Ιατρείο Διαβήτη κύησης,

Μονάδα Ενδοκρινολογίας-Σακχαρώδη Διαβήτη και
Μεταβολισμού

Αρεταίειο Νοσοκομείο

ΘΕΜΑΤΑ ΣΥΖΗΤΗΣΗΣ

1. Το φυσιολογικό φαινόμενο της ινσουλινικής αντοχής στην εγκυμοσύνη
2. Ο διαβήτης κύησης-παθοφυσιολογία
3. Διάγνωση και θεραπεία στο Διαβήτη κύησης
4. Οι επιπτώσεις στην ενδομήτριο και εξωμήτριο ζωή του εμβρύου

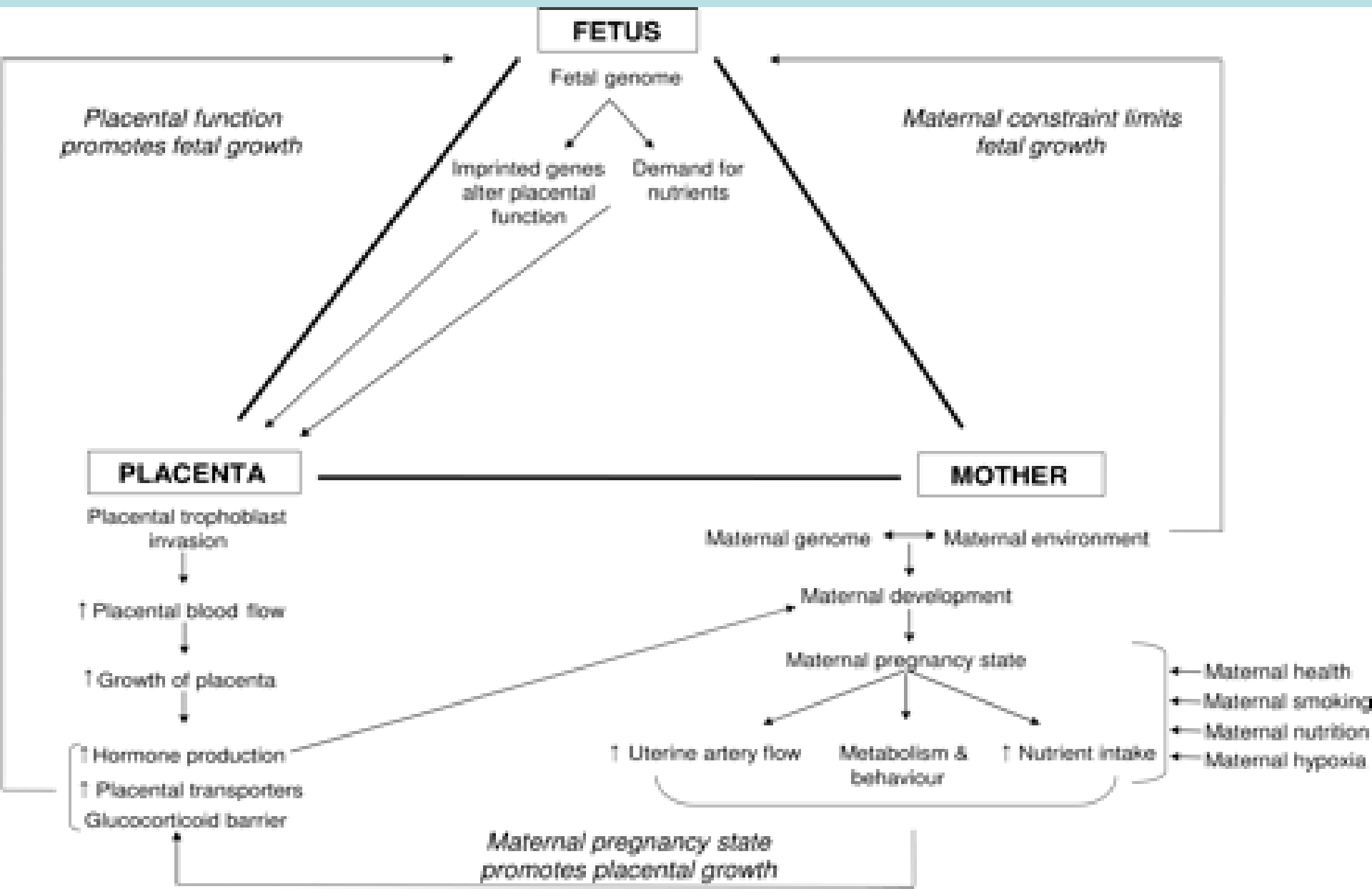
Οι αλλαγές στο μεταβολισμό του σακχάρου στο πρώτο τρίμηνο

- Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη οι τιμές **γλυκόζης νηστείας** εμφανίζουν μια μικρή πτώση και φτάνουν στο ναδίρ μέχρι τη 12η εβδομάδα.
- Αντιθέτως οι **μεταγευματικές τιμές γλυκόζης** εμφανίζουν αύξηση
- Οι τιμές **ινσουλίνης** παραμένουν σταθερές

Οι αλλαγές στο μεταβολισμό του σακχάρου στο β' και γ' τρίμηνο

- Κατά το β' και γ' τρίμηνο η δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και του λίπους μειώνεται και αναπτύσσεται η ινσουλινική αντοχή. Οι αλλαγές αυτές διευκολύνουν τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο
- Η γλυκόζη αποτελεί το βασικό θρεπτικό συστατικό για την ανάπτυξη του εμβρύου και προέρχεται αποκλειστικά με ελεύθερη διάχυση μέσω του πλακούντα από τη μητέρα

μητέρα-πλακούντας-έμβρυο



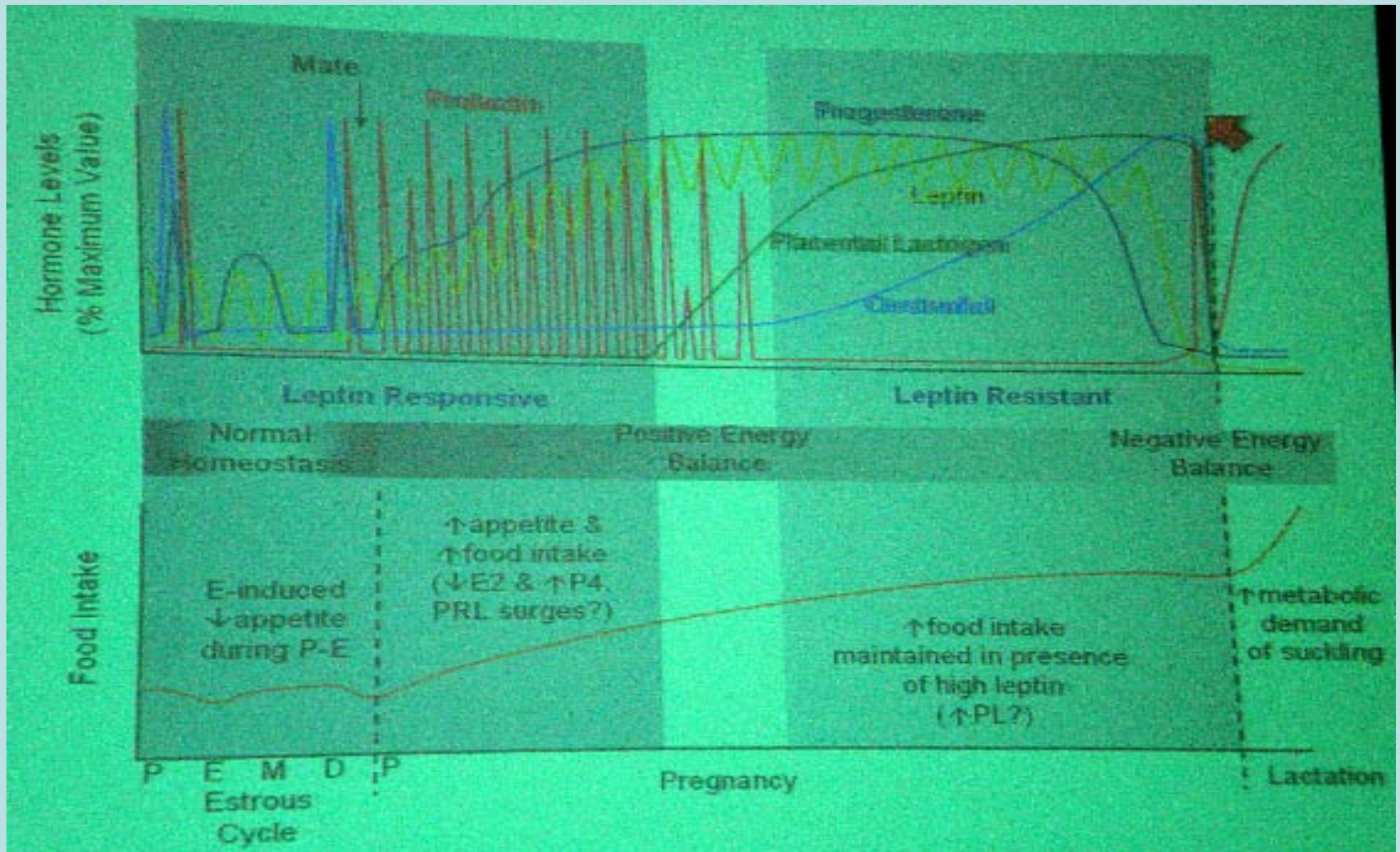
Παράγοντες Διαβήτη κύησης

- Η αναμενόμενη ελλειπωμένη ινσουλινική ευαισθησία στην εγκυμοσύνη.
- Μειωμένη ικανότητα του β-κυττάρου να αντισταθμίσει με αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης
- Η παραγωγή ορμονών με αντιινσουλινική δράση όπως human placental lactogen (HPL), prolactin, cortisol and progesterone

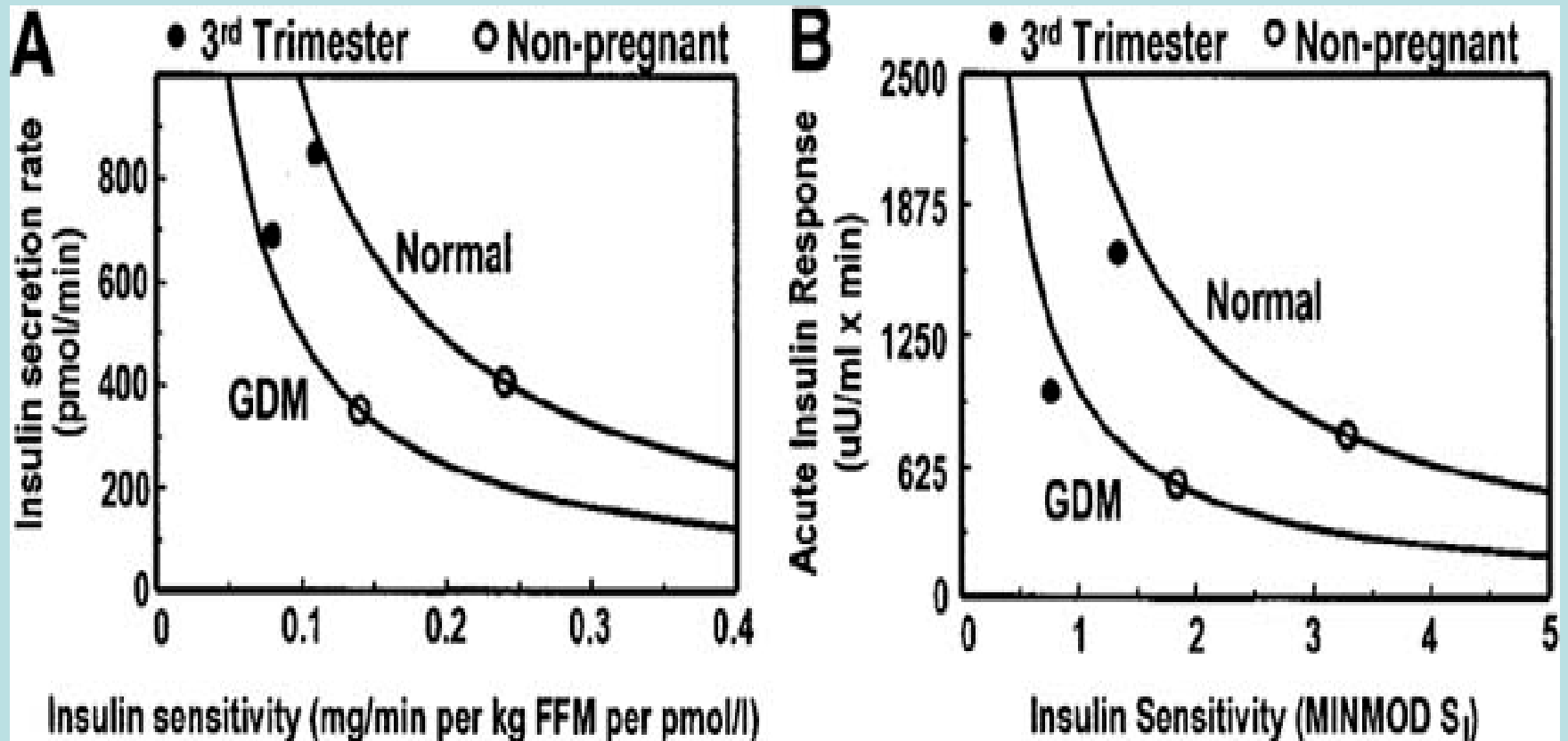
Παράγοντες διαβήτη κύησης

- Γονίδια
- Μάζα και εναπόθεση του Λιπώδους ιστού
- Πλακούντας
- Περιβάλλον
- Διατροφή
- Εθνικότητα

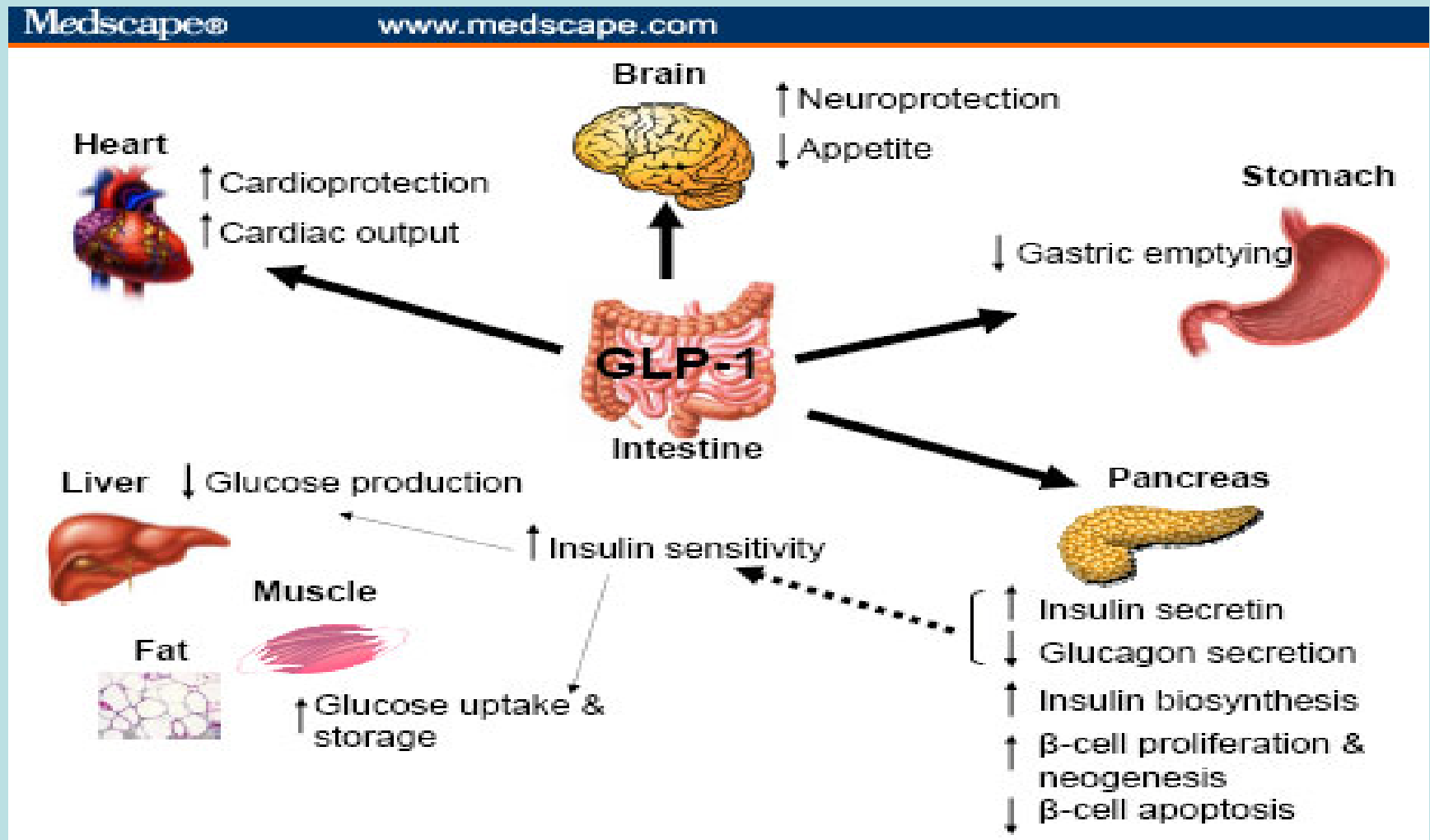
Ορμονικές μεταβολές στην εγκυμοσύνη



Insulin secretion vs Insulin sensitivity in GDM and normals

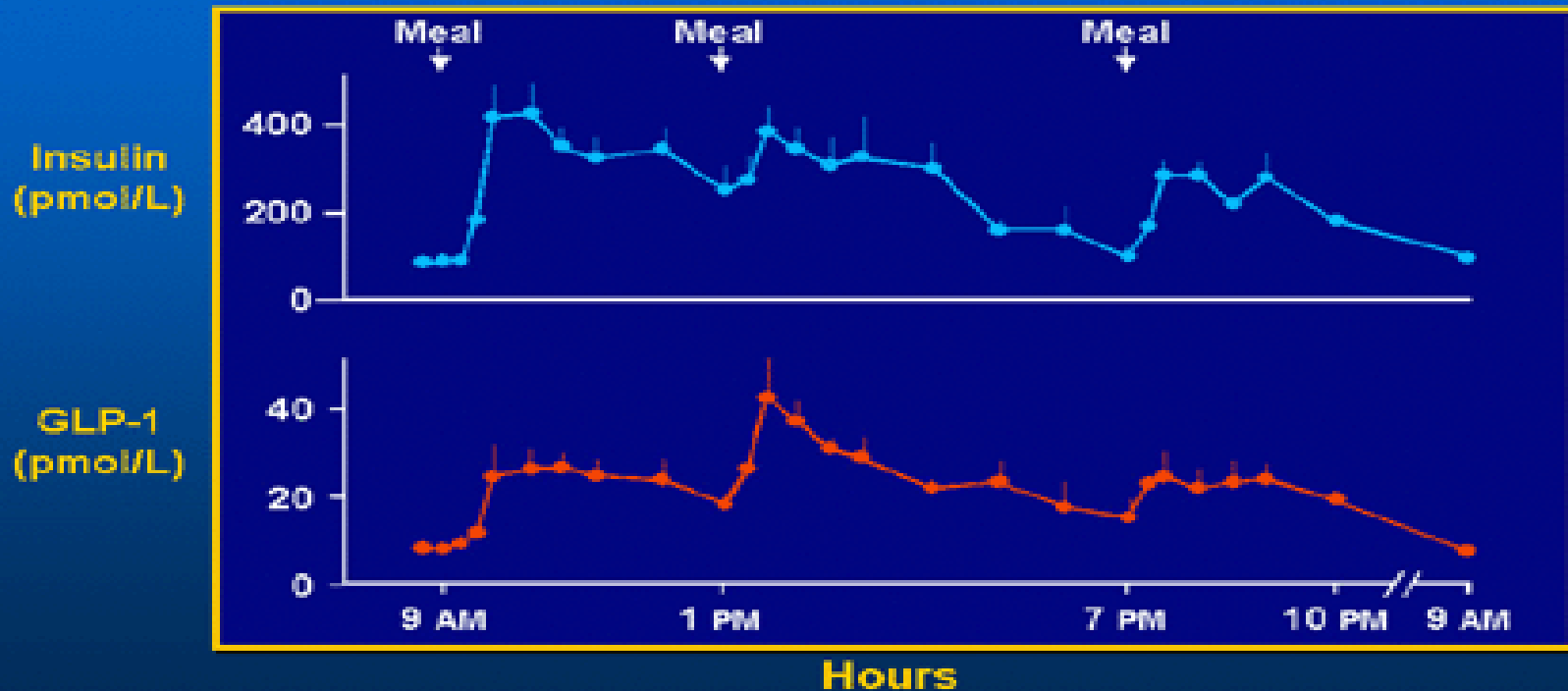


Δράση του GLP-1 στο διαβήτη κύησης



Ινσουλινο-εκκριτική δράση της GLP-1 μετά από γεύμα

Insulin and GLP-1 Responses to Meals

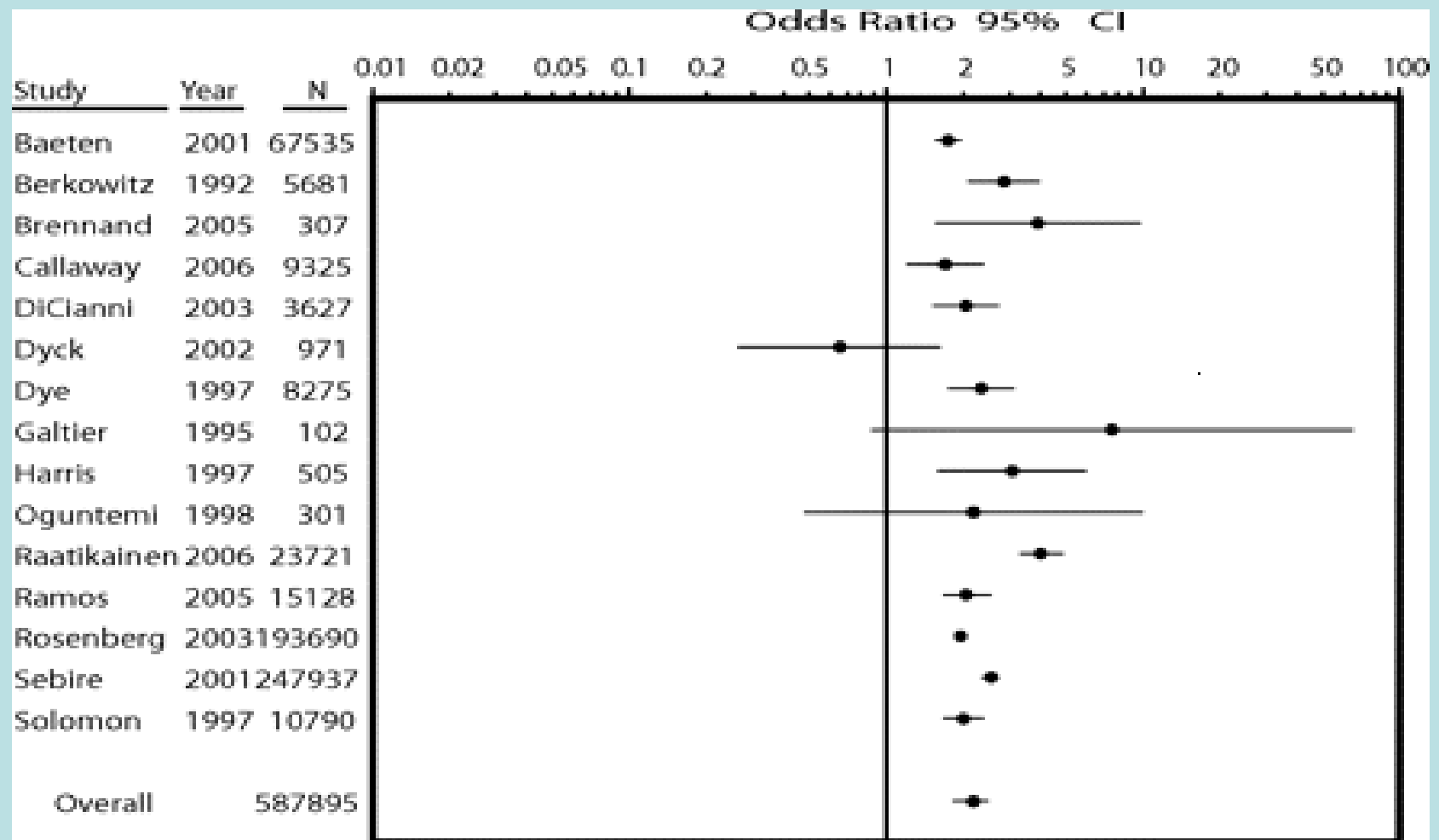


Μελέτες στην έκκριση GLP-1 στο Διαβήτη Κύησης

- Προοπτικές μελέτες στο Διαβήτη κύησης έδειξαν κυρίως μειωμένες τιμές GLP-1 (ενεργού) στη νηστεία ενώ οι τιμές του GLP-1 μετά από καμπύλη σακχάρου δεν έδειξαν πάντα μείωση σε σχέση με τις φυσιολογικές εγκυμοσύνες
- (Meier JJ et al. Diabetologia 2005
- Forbes S et al. Clin Endocrinology 2005)

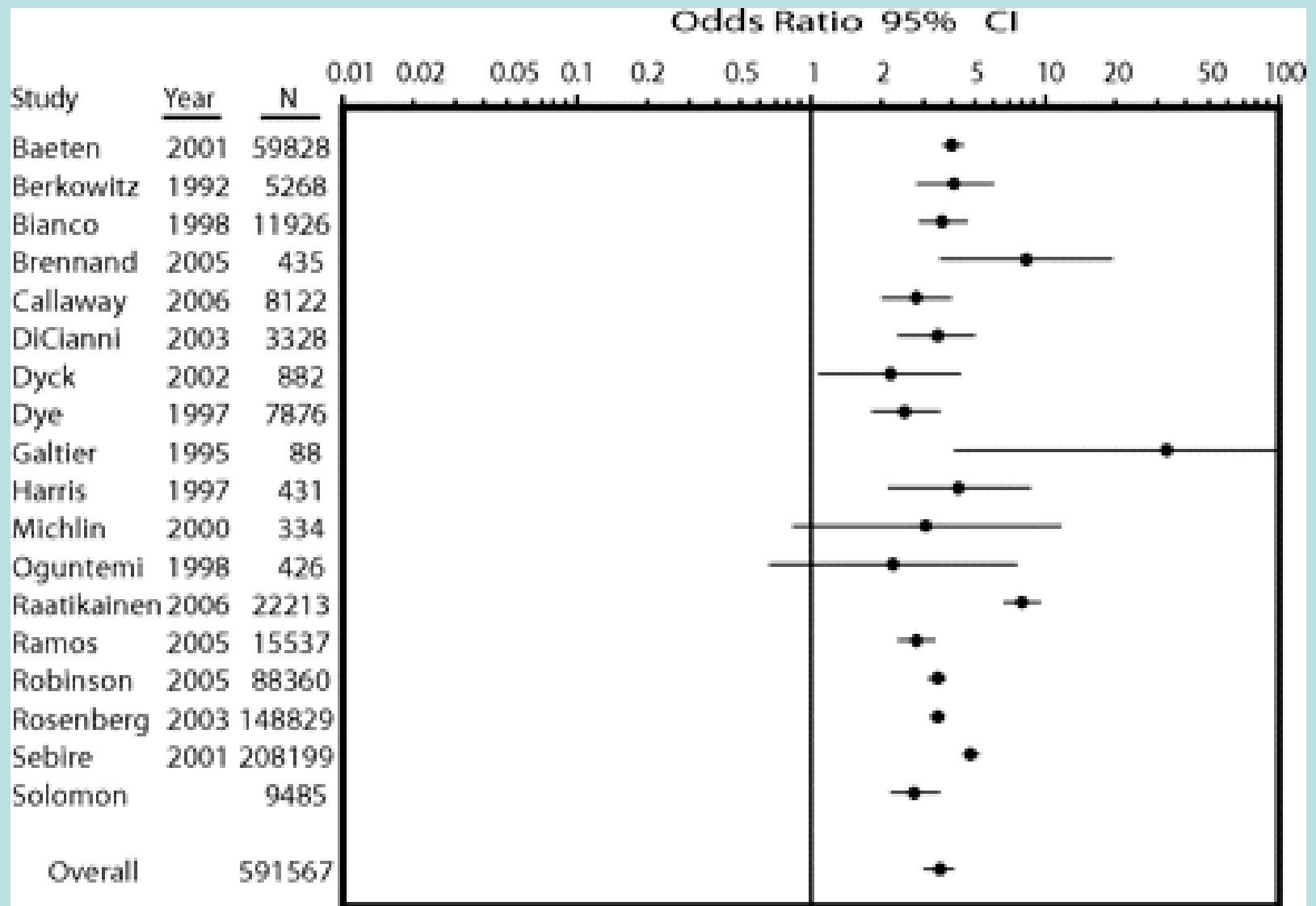
Υπέρβαρη εγκυμονούσα και Διαβήτης κύησης

Association of GDM with overweight vs normal maternal BMI

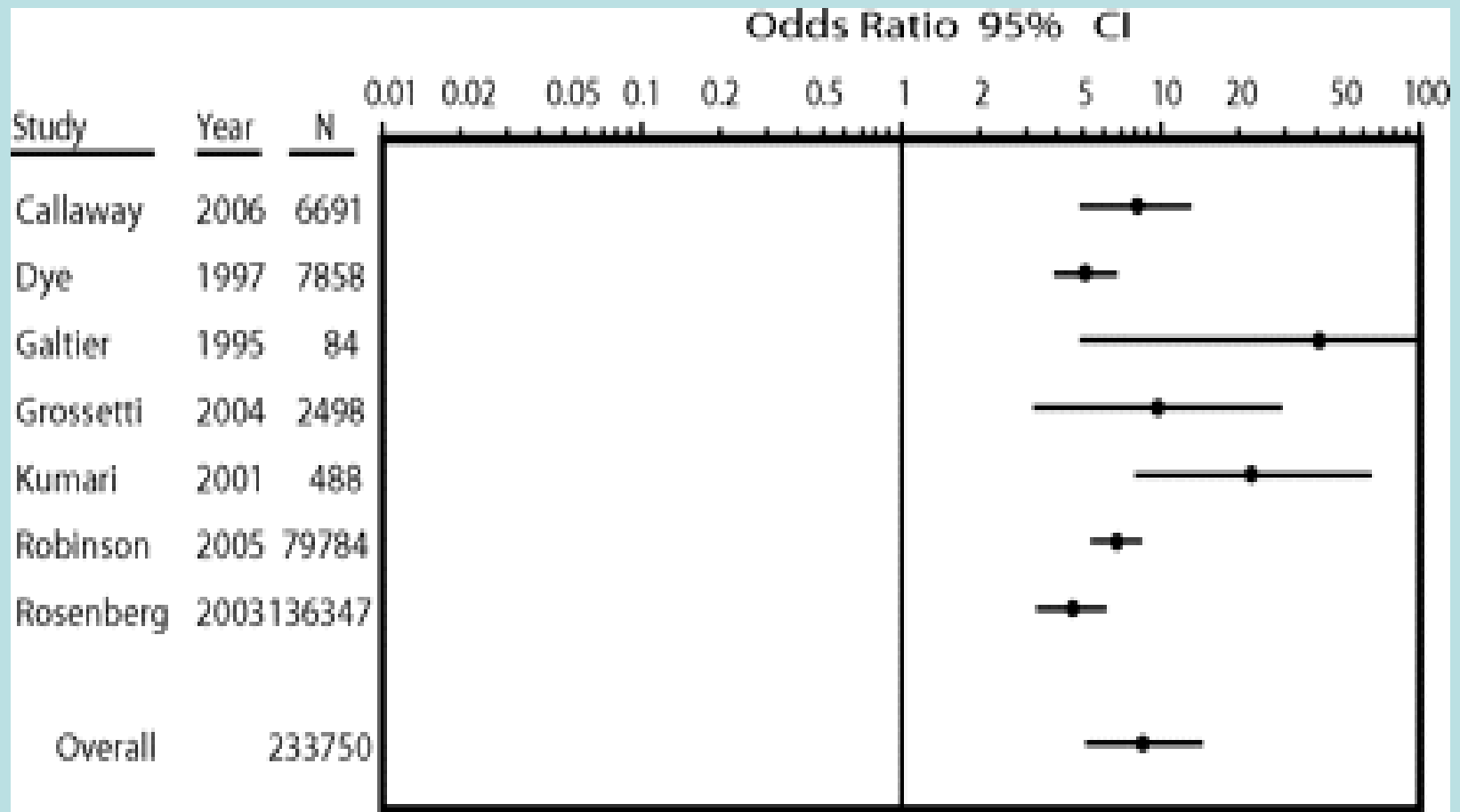


Παχυσαρκία στην κύηση

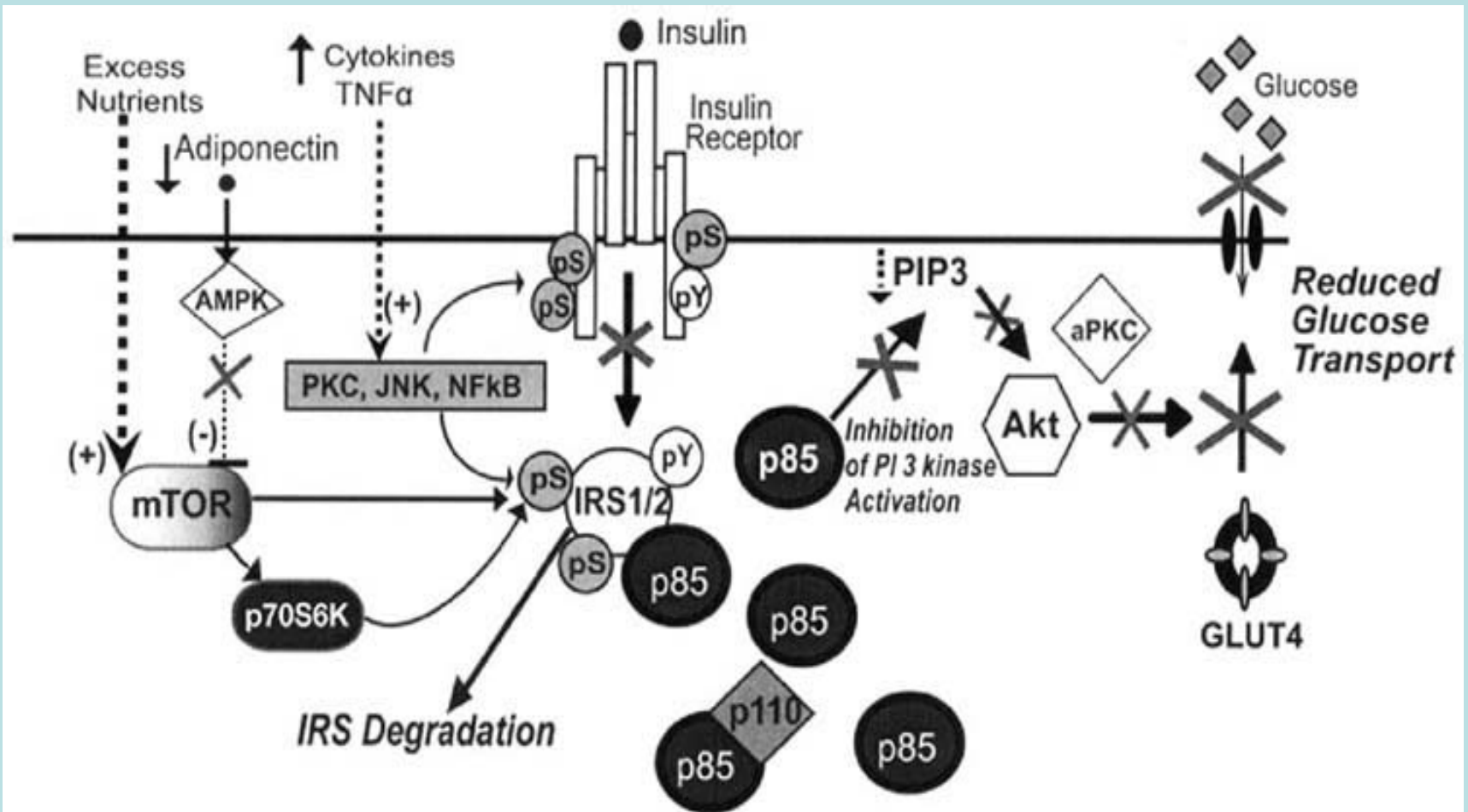
Association of GDM with obese vs normal maternal BMI



Νοσογόνος παχυσαρκία στην εγκυμοσύνη και Διαβήτης κύησης



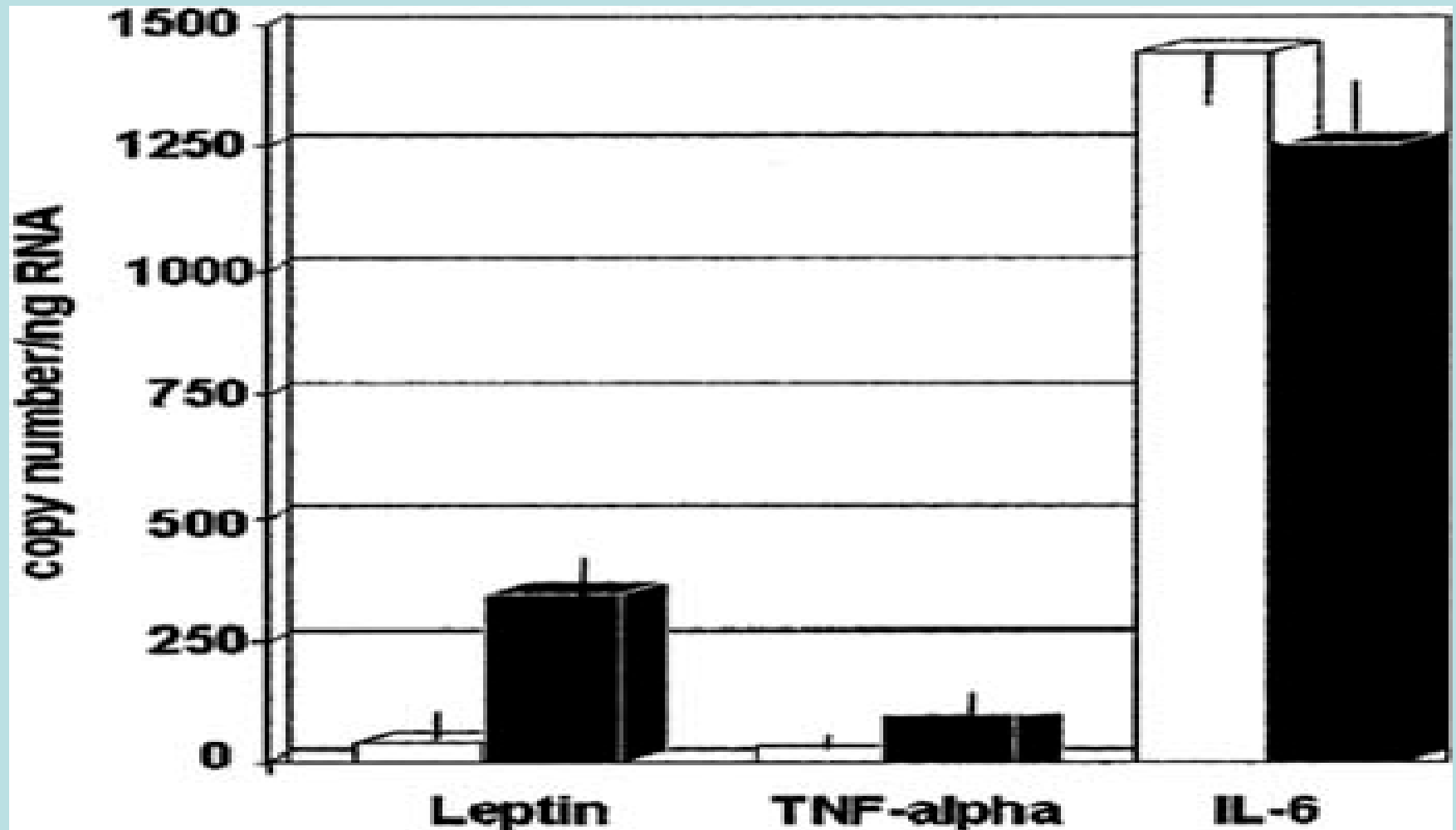
Reduced muscle IS in 3rd trimester GDM



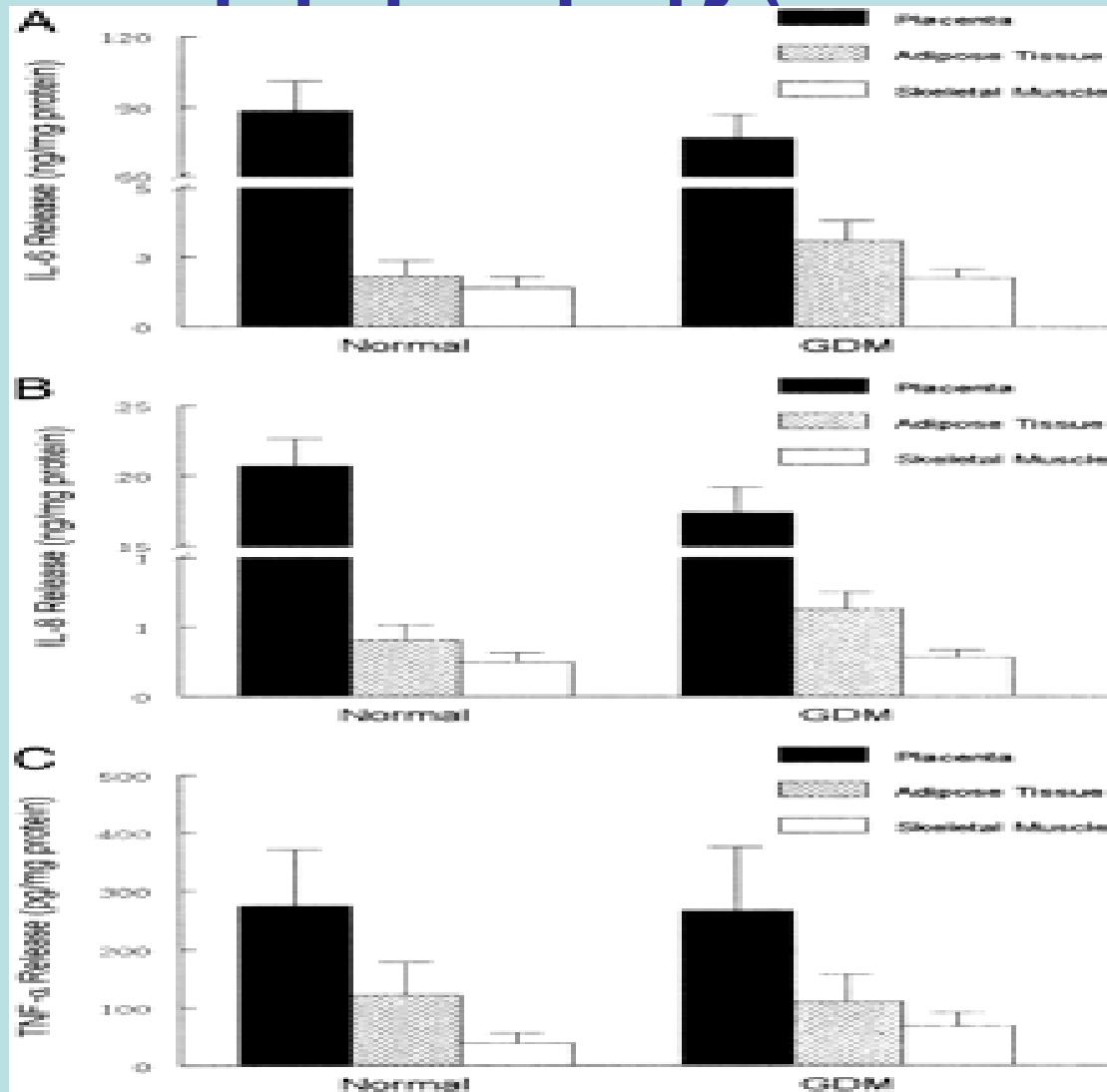
Παραγωγή κυττοκινών στην εγκυμοσύνη

	Adipocyte	SVF	Placenta
TNF- α	+	+	+
IL-6	+	+	+
IL-1b		+	
IL-8	+	+	+
IL-1Ra	+	+	+
IL-10	+	+	+
Leptin	+	0	+
Adiponectin	+	0	—
Resistin	0	+	+
MCP-1	+	+	+
MIF	+	+	+
VEGF	+	+	+
PAI-1	+	+	+
Cathepsin S	+	+	+

Placental Expression of cytokines in GDM vs controls



Πλακουντας και παραγωγη προφλεγμονωδων κυττοκινων στο Διαβητη κυησης (JCEM 2004)



Decreased placental exchange of important nutrients, such as amino acids has been demonstrated in IUGR both in vivo and in vitro

*Eur J Obstet Gynecol
Reprod Biol 2003*

It s been hypothesized that the placenta may function as a nutrition sensor matching fetal growth rate to available nutritional resources by altering placental transport function thus explaining fetal growth restriction and possibly growth enhancement in pregnancies with Gestational Diabetes

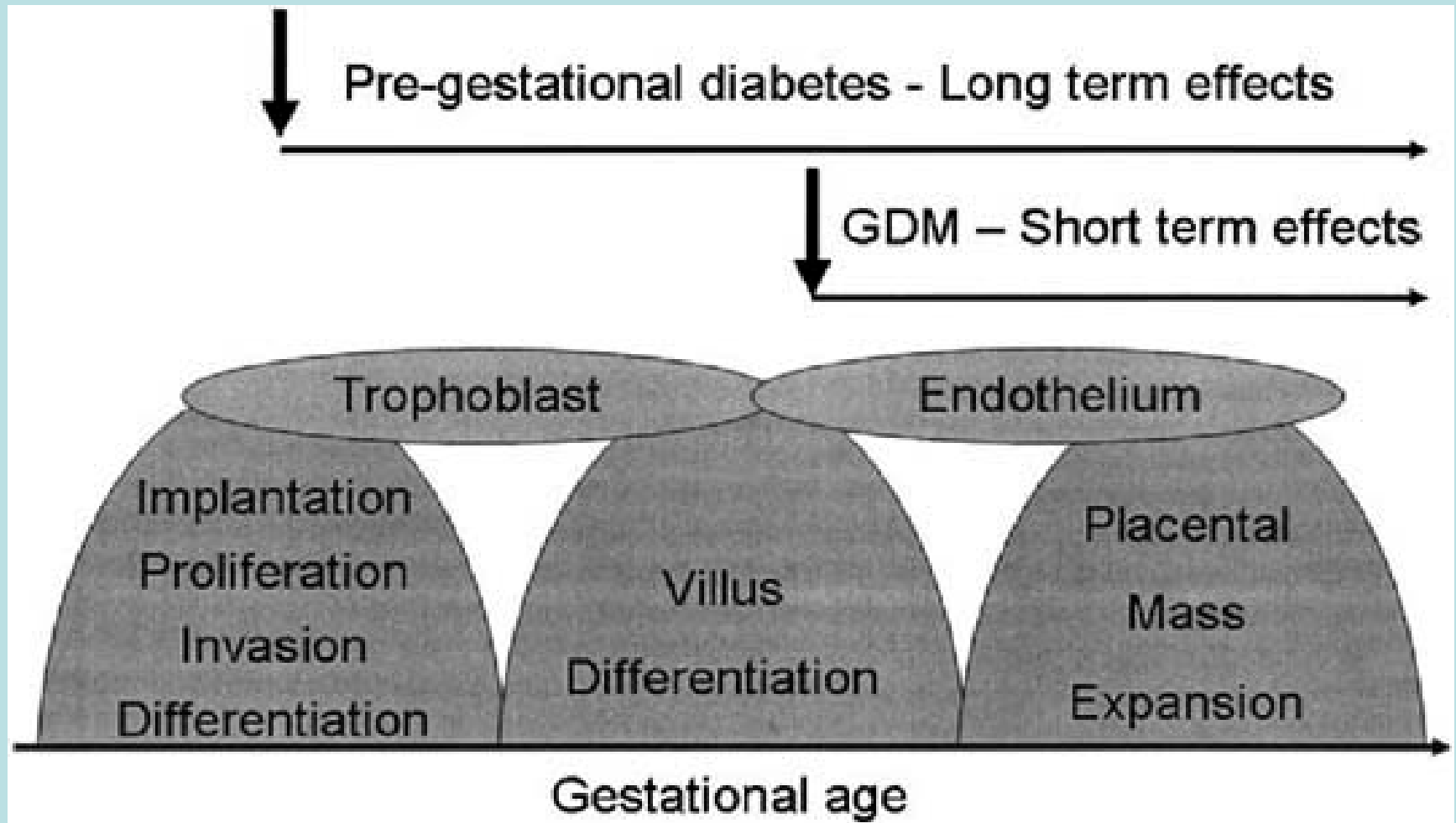
Placental dysfunction in IUGR is associated with decreased secretion of PGH and IGF1 both important determinants of fetal growth

Mc Intyre et al. JCEM

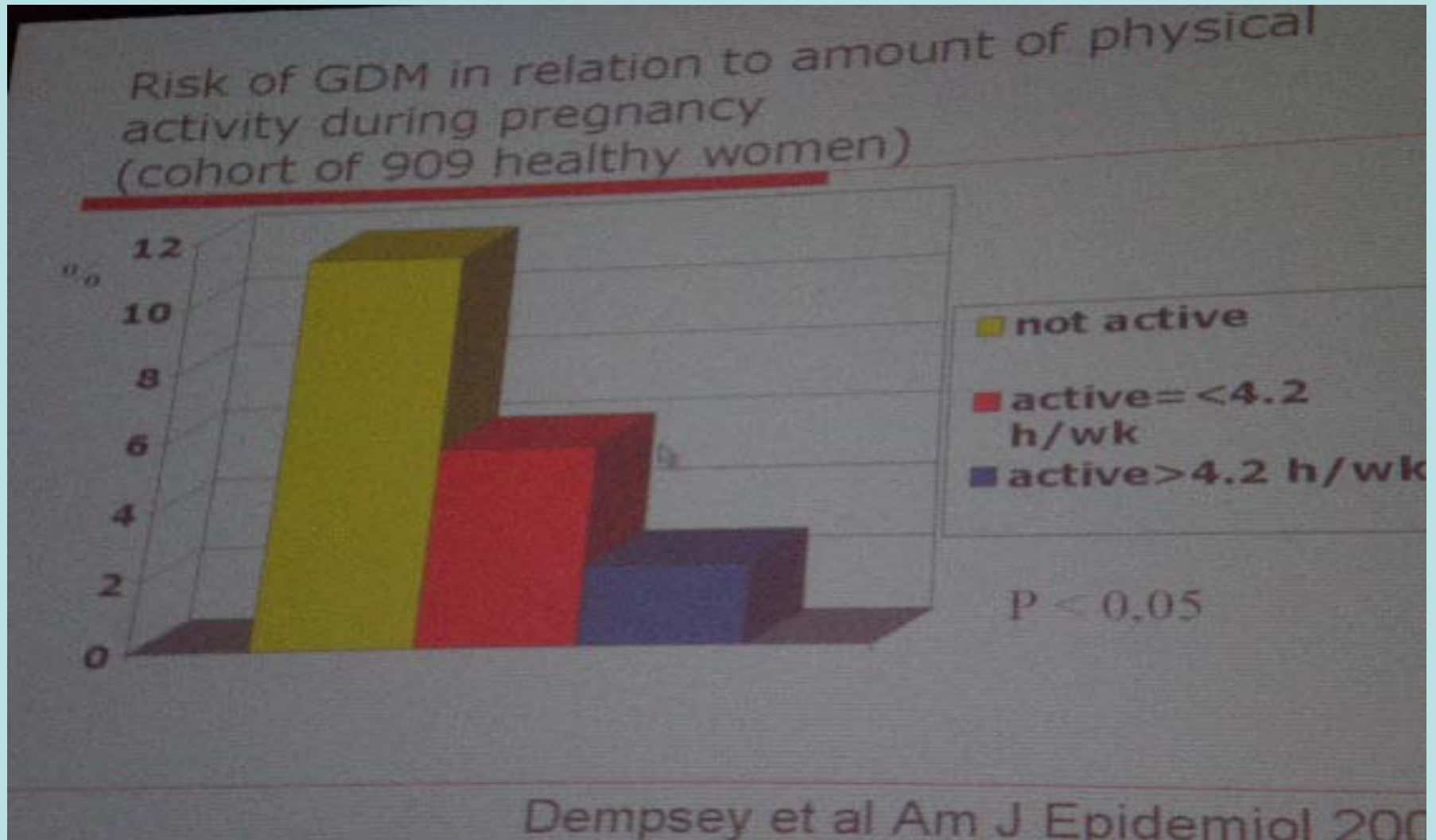
2000

The failure of the placenta to match fetal requirements leads to a number of fetal adaptations (fetal programming) including increased risks of developing cardiovascular and metabolic disorders in adult life

GDM effects on placenta



Ασκηση και κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη κύησης στην εγκυμοσύνη



Screening

GDM risk assessment: Should be ascertained at the first prenatal visit

Low risk: Blood glucose testing not routinely required if *all* of the following characteristics are present:

- Member of an ethnic group with a low prevalence of GDM

- Not known diabetes in first-degree relatives

- Age <25 years

- Weight normal before pregnancy

- Weight normal at birth

- No history of abnormal glucose metabolism

- No history of poor obstetric outcome

Average risk: Perform blood glucose testing at 24–28 weeks using either:

One-step procedure: Diagnostic oral glucose tolerance test performed on all subjects.

High-risk: Perform blood glucose testing as soon as feasible, using the procedures described above if one or more of these are present:

Severe obesity (BMI>30)

Previous pregnancy history of macrosomia (>4.5kg)

Strong family history of type 2 diabetes

Previous history of: GDM, impaired glucose metabolism or glucosuria

**Διαγνωση Διαβητη κύησης -Oral glucose load
(4th and 5th international workshops conferences on GDM)
Δεδομένα προ της μελετης HAPO**

100-g glucose

75-g glucose

Fasting [‡]	95 mg/dl	5.3 mmol/l	95 mg/dl	5.3 mmol/l
1-h [‡]	180 mg/dl	10.0 mmol/l	180 mg/dl	10.0 mmol/l
2-h [‡]	155 mg/dl	8.6 mmol/l	155 mg/dl	8.6 mmol/l
3-h [‡]	140 mg/dl	7.8 mmol/l	—	—

Διάγνωση Διαβήτη κύησης

- Η χρήση μέτρησης σακχάρου νηστείας με μηχανάκι σακχάρου στερείται ειδικότητας και χρησιμοποιείται μόνο ενδεικτικά
- Το 100γρ OGTT test έχει σαν μειονεκτήματα την χαμηλή ειδικότητα, κακή επαναληψιμότητα και πολλές αιμοληψίες.

NICE guidelines (UK)

- 75gr OGTT 2hr test for screening
- Offer 75 gr OGTT at 18 weeks in previous GDM and repeat at 28 weeks if normal
- Do 75gr OGTT at 24-28weeks if high risk pregnancy with no history
- Aim for 64-106 mg/dl FPG and 1hr PPG <140mg/dl

HAPO study

***Με στόχο το Consensus στη Διάγνωση
σχεδιάστηκε η μελέτη HAPO
2000-2008***

Hyperglycemia and **A**dverse **P**regnancy **O**utcome

*Υπεργλυκαιμία και Ανεπιθύμητη Εκβαση στην
Εγκυμοσύνη*

Πολυκεντρική Πολυεθνική Μελέτη των NIH

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 8, 2008

VOL. 358 NO. 19

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

The HAPO Study Cooperative Research Group*

CONCLUSIONS

Our results indicate strong, continuous associations of maternal glucose levels below those diagnostic of diabetes with increased birth weight and increased cord-blood serum C-peptide levels.

Υπόθεση της μελέτης HAPO

BACKGROUND

It is controversial whether maternal hyperglycemia less severe than that in diabetes mellitus is associated with increased risks of adverse pregnancy outcomes.

- ◆ Μελέτη παρατήρησης
- ◆ Τυφλή (μέχρι το όριο διάγνωσης ΣΔΚ)
- ◆ 15 κέντρα σε 9 χώρες
- ◆ Εντάχθηκαν 25.505 έγκυες σε 7 χρόνια
- ◆ Προϋπολογισμός – 20 εκατομμύρια US \$

75 gr, 2-h OGTT στις 24-32 εβδομάδες

Δείγματα νηστείας, 1 h και 2 h

Φλεβικό πλάσμα, μέθοδος οξειδάσης της γλυκόζης

Βάρος γέννησης > 90^η θέση για την ηλικία της εγκυμοσύνης

- Πρώτη καισαρική τομή

Υπογλυκαιμία του νεογνού

C-πεπτίδιο του ομφαλίου > 90^η θέση

Δευτερογενή αποτελέσματα μελέτης HAPO

Τοκετός πριν την 37^η εβδομάδα
Δυστοκία ώμων ή τραυματισμός
στον τοκετό

Ανάγκη για εντατική νεογνολογική
φροντίδα

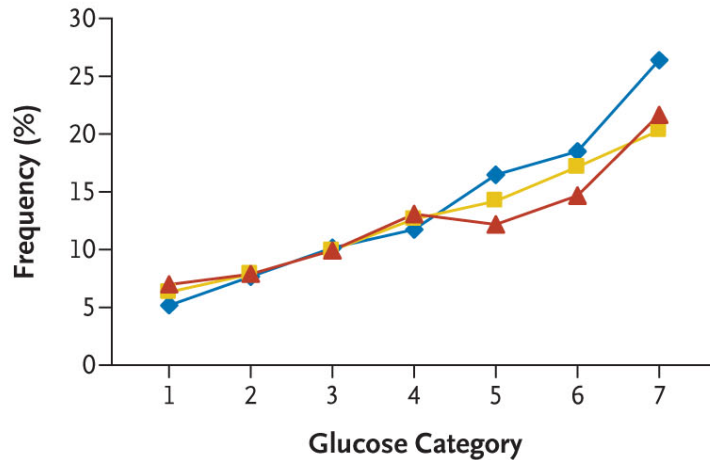
Υπερχολερυθριναιμία

Προεκλαμψία

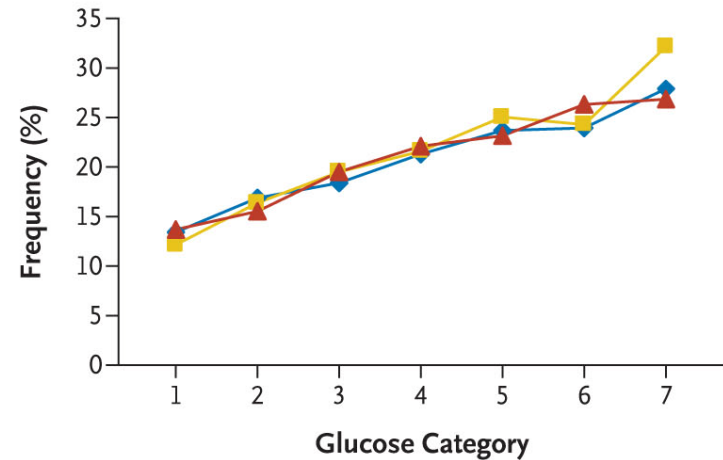
Αποτελέσματα της ΗΑΡΟ

—◆— Fasting glucose —■— 1-Hr glucose —▲— 2-Hr glucose

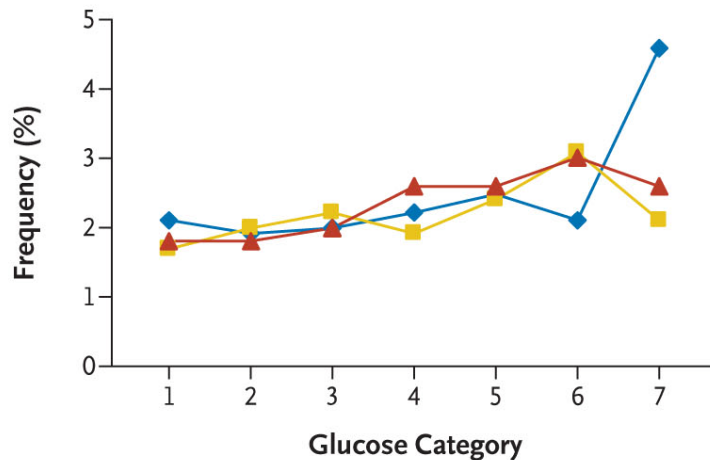
A Birth Weight >90th Percentile



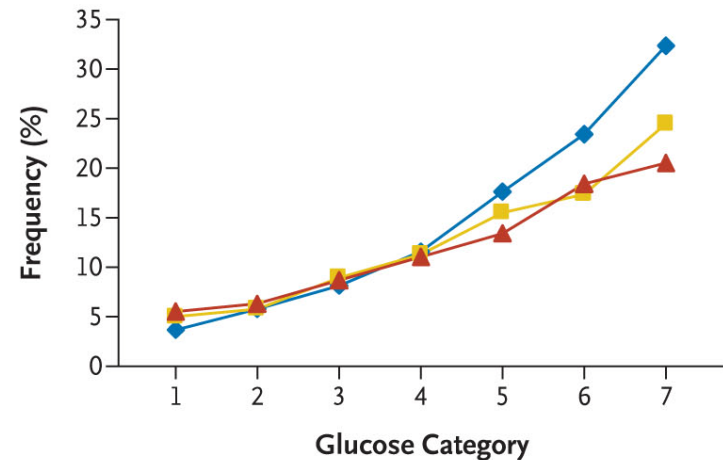
B Primary Cesarean Section



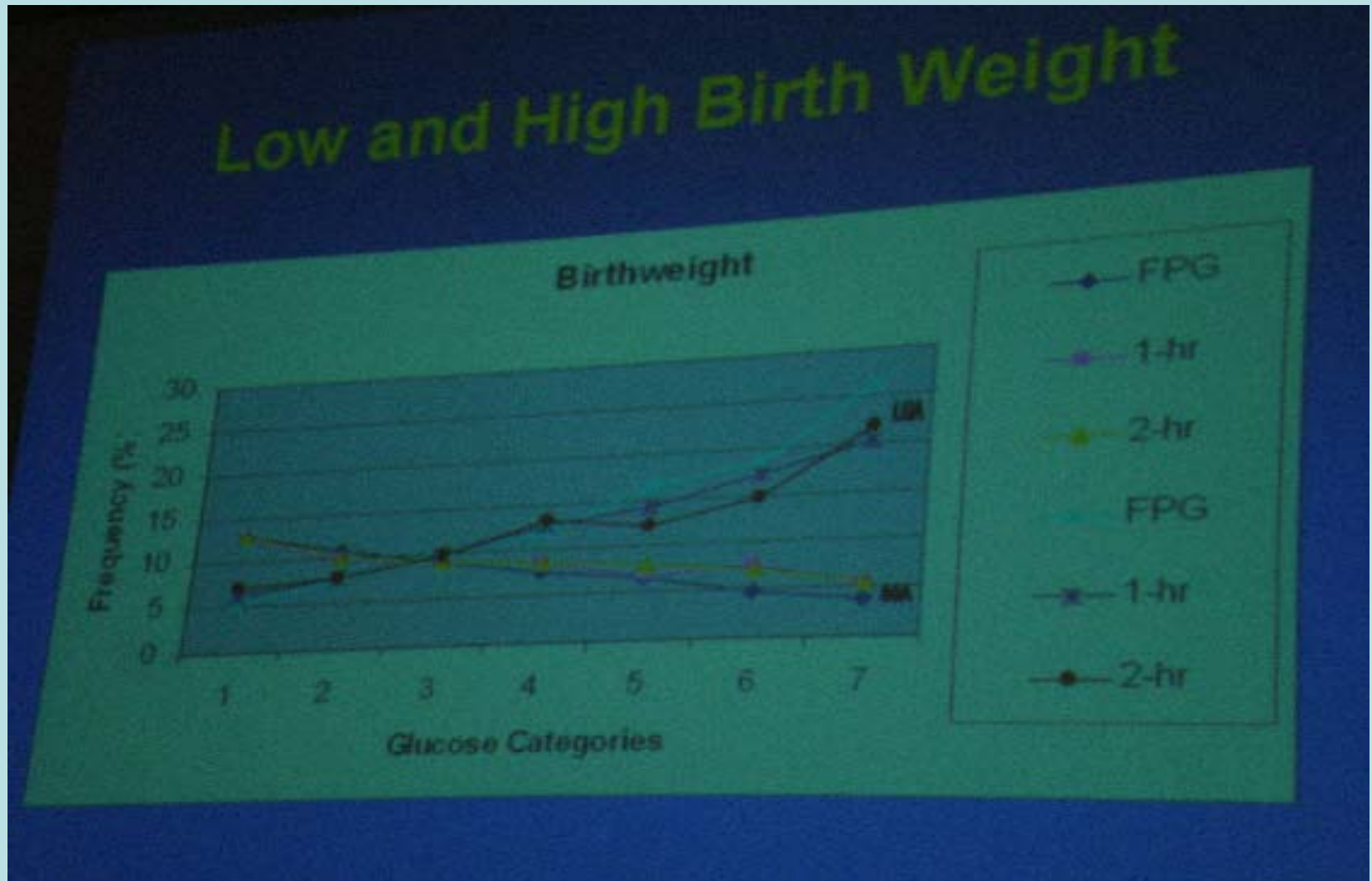
C Clinical Neonatal Hypoglycemia



D Cord-Blood Serum C Peptide >90th Percentile



Σάκχαρο και διαταραχή βαρους γεννησης



Προεκλαμψία και σάκχαρο στην κύηση

Pre-eclampsia & Maternal Glucose Categories					
Fasting PG		One Hour PG		Two Hour PG	
< 75 ^{mmHg}	3.0%	< 105 ^{mmHg}	3.1%	< 90 ^{mmHg}	3.4%
75 – 79	3.3%	106 – 131	3.9%	91 – 108	4.0%
80 – 84	4.4%	132 – 155	5.6%	109 – 125	5.1%
85 – 89	6.8%	156 – 171	5.9%	126 – 139	6.4%
90 – 94	9.7%	172 – 193	6.8%	140 – 157	6.4%
95 – 99	9.8%	194 – 211	7.0%	158 – 177	7.5%
≥ 100 ^{mmHg}	14.6%	≥ 212 ^{mmHg}	6.6%	≥ 178 ^{mmHg}	7.3%
All	4.6%	All	4.8%	All	4.8%

Πρώωρος τοκετός και σάκχαρο κύησης

Pre-term Delivery (< 37 weeks)

Fasting PG		One Hour PG		Two Hour PG	
< 75*	7.4%	≤ 105**	5.9%	≤ 90***	6.0%
75 – 79	6.3%	106 – 131	6.1%	91 – 108	6.1%
80 – 84	6.5%	132 – 155	7.1%	109 – 125	6.8%
85 – 89	7.0%	156 – 171	7.3%	126 – 139	7.3%
90 – 94	8.7%	172 – 193	9.1%	140 – 157	9.6%
95 – 99	7.3%	194 – 211	11.5%	158 – 177	10.8%
> 100*	12.3%	≥ 212**	10.7%	≥ 178***	13.7%
All	6.9%	All	6.9%	All	6.9%

* <4.2 - ≥5.6 mmol/L ** ≤5.6 - ≥11.6 mmol/L *** ≤5.0 - ≥9.9 mmol/L

Συμπεράσματα μελέτης

Consensus Conference
Pasadena, 10 -11 June 2008

- Γλυκόζη νηστείας
έλεγχος
 - < 80 mg/dl (5.0 mmol/L) - Αρνητικός
 - > 90 mg/dl (5.6 mmol/L) - ΣΔΚ
 - 80-90mg/dl - κανε καμπυλη 75γρ
- Τιμές γλυκόζης στην OGTT
 - Νηστείας - 90mg/dl
 - 1-h - 172mg/dl
 - 2-h - 140mg/dl
- 75 gr. OGTT

Ελεγχος-παρακολούθηση

- Σακχαρα νηστείας και μεταγευματικά 1 ωρας
- Βυθοσκοπήση στους διαβητικούς
- Κρεατινίνη και ουρα 24ωρου για μικροαλβουμίνη

Υπερηχογραφική παρακολούθηση

 Τα έμβρυα, ανάλογα με τη βάρους τους χωρίζονται:

- α)** έμβρυα που βρίσκονται μεταξύ 5ης και 95ης εκ. θέσης
- β)** έμβρυα κάτω από την 5η εκατοστιαία θέση
- γ)** έμβρυα πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση

Μεγάλα έμβρυα για την ηλικία κύησης

Large – for Gestational – Age (LGA)

✚ Έμβρυα πάνω από 95η εκατοστιαία θέση

✚ Μακροσωμία: πάνω από 4.500gr

LGA

● Έλεγχος ανάπτυξης
εμβρύου στο τρίτο τρίμηνο
γίνεται με:

- ✓ Αμφιβρεγματική
διάμετρο
- ✓ Περίμετρο της κεφαλής
- ✓ Περίμετρο της κοιλίας
- ✓ Μήκος του μηριαίου

Υπερηχογραφικά κριτήρια 3^ο τριμήνο

LGA

ΣΔ

Υδραμνιο

Θεραπεία

- Διαιτα το 80% περιττου
- Περπατημα 30λεπτα καθημερινα
- Αντιδιαβητικα δισκια (γλιβενκλαμιδη, μετφορμινη μονο) –υπο ερευνα
- Ινσουλινη (Regular, Mixtard, aspart, lispro)
- Αντλια ινσουλινης

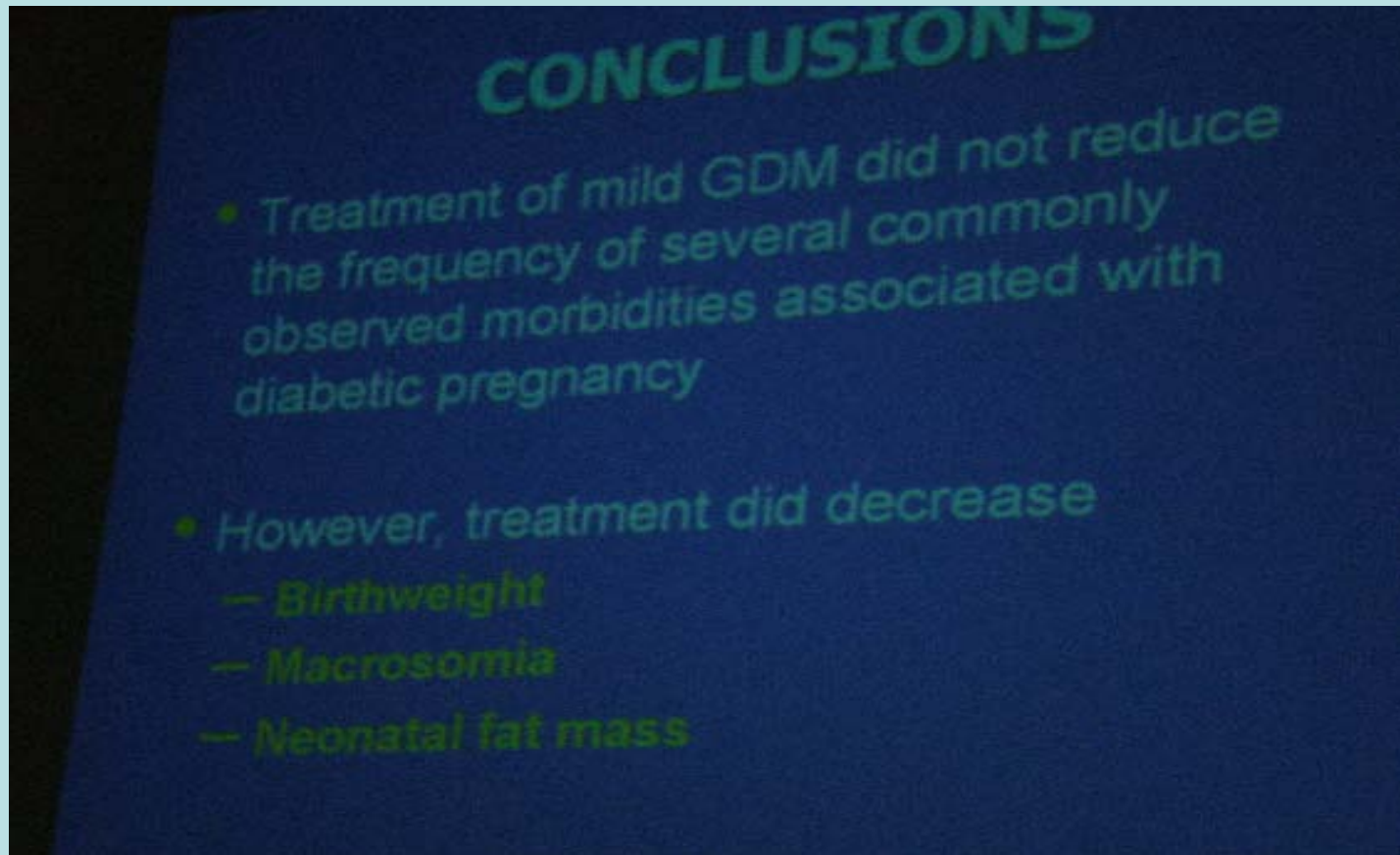
Θεραπεία και οφέλη στην κύηση

Treatment of GDM Reduces Adverse Outcome*

OUTCOME	ROUTINE CARE (N = 510)	INTERVENTION (N = 490)	P
Birth Weight	3482 ± 890	3338 ± 881	< .001
LGA	23%	13%	< .001
Macrosomia	21%	10%	< .001
SGA	7%	7%	ns
Pre-eclampsia	18%	12%	0.02
SD	3%	1%	0.07

*Crowther CA, et al. NEJM 352:2477-86, 2005

Τα κυριότερα οφέλη της αγωγής στην κύηση



Διαιτολόγιο

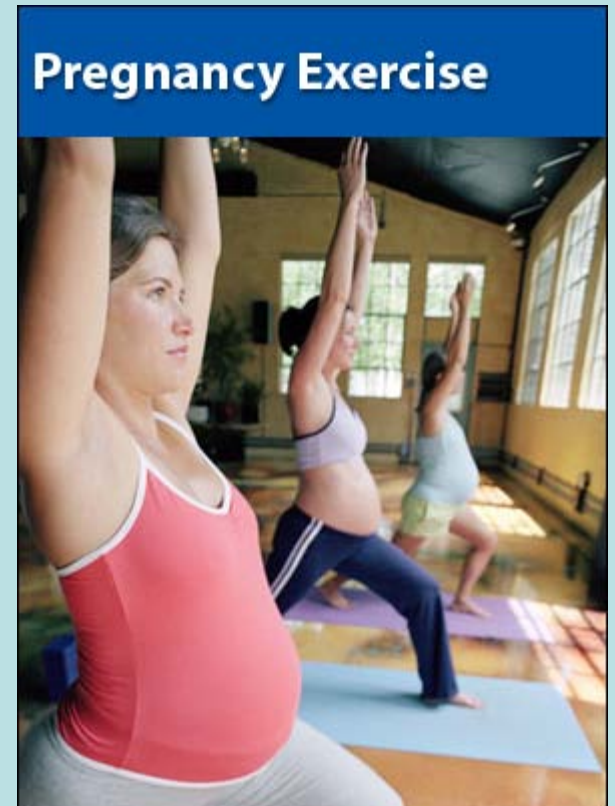
πρωινό: 10% των συνολικών
θερμίδων
μεσημεριανό: 30%
βραδυνό: 30%
σνακς: 30% -

BMI <22: 40 kcal/kg
BMI 22 to 27: 30 kcal/kg
BMI 27 to 29: 24 kcal/kg
BMI > 30: 12 -15 kcal/kg

- Υδατάνθρακες: 45-65% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων
- Πρωτεΐνες: 5-20%
- Λίπος: <30% (κεκορεσμένα λιπαρά <10%)
- Φυτικές ίνες: 25-50γρ/ 1000 θερμίδες

3 γεύματα και 3 σνακ

Ασκηση και εγκυμοσυνη



Επί αστοχίας επίτευξης των γλυκαιμικών στόχων

(15-30% των γυναικών με ΣΔΚ)

Φαρμακευτική αγωγή

A) Ινσουλίνη

**B) Αντιδιαβητικά δισκία
(μετφορμίνη, γλιβενκλαμίδα)**

Μελέτη της μεταφορμίνης

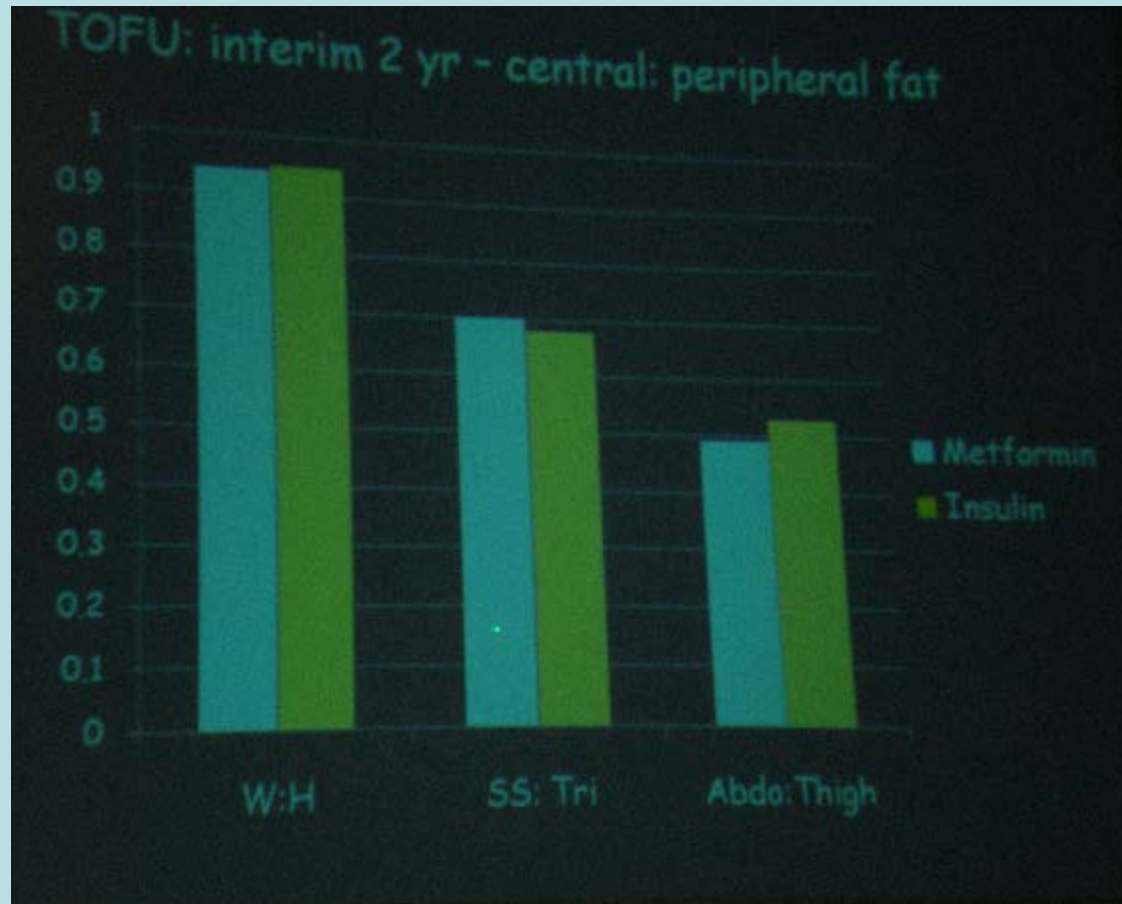
Η πιο “λογική” εναλλακτική λύση, αντί της ινσουλίνης, για την ρύθμιση της σακχαραιμίας επί ΣΔ Κύησης

Η μεταφορμίνη περνά τον πλακούντα σε σημαντικό βαθμό. Τα επίπεδά της στην εμβρυϊκή κυκλοφορία είναι περίπου τα ημίσεια εκείνων στην μητρική κυκλοφορία.

Μετφορμίνη και επιπλοκές σε σύγκριση με την ινσουλίνη

	Metformin N=363	Insulin N=370	p
Composite outcome	32.0%	32.2%	0.95
Recurrent <2.6mmol/l	15.2%	18.6%	0.21
Respiratory distress	3.3%	4.3%	0.47
Phototherapy	8.0%	8.4%	0.85
Birth trauma	4.4%	4.6%	0.90
Apgar <7 at 5 min.	0.8%	0.3%	0.37
Prematurity <37 wks'	12.1% *	7.6%	0.04
Delivery gestation	38.3 ± 1.4	38.5 ± 1.3	0.02

Μετφορμίνη και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού



Γλιβενκλαμιδη στην κυηση

- Σουλφονουλουρία 2^{ης} γενιάς
- Μικρή διαπλακουντιακή μεταφορά
(in vitro πειραματικά μοντέλα & κλινικές μελέτες)
MB 494 D αλλά συνδέεται κατά 99.8% με αλβουμίνη
- Δεν “περνά” στο γάλα

Τι είναι η αντλία

Μία μικρή ηλεκτρομηχανική εξωτερική συσκευή, τροφοδοτούμενη από μπαταρίες, η οποία μπορεί να παρέχει στον οργανισμό διά μέσου ενός λεπτού καθετήρα, υποδόρια μικρές ποσότητες (ανά 3 λεπτά) ινσουλίνης διαφορετικού ρυθμού ανά ώρα (βασικός ρυθμός) και επίσης παρέχει μεγαλύτερες ποσότητες ινσουλίνης για την κάλυψη των γευμάτων (bolus).

	<u>Animas</u>		<u>Deltec</u>	<u>Disetronic</u>	<u>MiniMed</u>	
Model	<u>IR-1000</u> PA, US		<u>Cozmo</u> MN, US	<u>H-Tron Plus</u> MN, Swiss	<u>508</u> CA, US	<u>Paradigm</u> CA, US
						
Dimensions	3.5 x 2.2 x 0.71 in, 89 x 56 x 18mm		3.2 x 1.8 x 0.94 in, 80 x 47 x 24 mm	3.3 x 2.1 x 0.75 in, 84 x 54 x 19mm	3.4 x 1.9 x 0.8 in, 86 x 48 x 20mm	3 x 1.9 x 0.77 in, 76 x 48 x 20mm
Volume	5.47 ci 89.7 cc		5.06 ci 83 cc	5.26 ci 86.2 cc	5.43 ci 89.0 cc* *	4.39 ci 73.0 cc
Weight	98 gr		75 gr	98 gr	98 gr	89 gr
Reservoir Size & Connection	315u plastic, Luer lock		300u plastic, Luer lock	315u pl or gl, Luer lock	300u pl, Luer lock	176 or 300u pl, proprietary
Colors	charcoal		blue, black	clear, blue, white	pearl, emerald, onyx, sapphire,	purple, smoke, blue, clear
Basal Increment	0.05 u		0.05 u	0.1 u	0.1 u	0.05 u
Total Basals	12/day		48/day	24/day	48/day (12 in pre-2002 models)	48/day
Basal Profiles	4		4	1	3	3
Basal Delivery	every 3 min.		every 3 min	every 3 min.	varies, 0.6 u/hr = every 10 min	varies, 0.6 u/hr = every 10 min
Bolus Increments	0.1 visual, 0.5, 1.0 audio		0.05, 0.1 visual, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0 visual or audio	0.5 u audio (0.1 to 1.0 adjustable)	0.1 u visual, 0.5 or 1.0 remote	0.1 visual, 0.5 or 1.0 visual or audio, remote extra

Αντλία-Βασικός ρυθμός



Accu-Chek Combo system



Μετρητής σακχάρου
Αυτόματος υπολογισμός δόσεων ινσουλίνης
Αμφίδρομη επικοινωνία μετρητή αντλίας με
δυνατότητα να ενεργοποιούνται όλες οι
λειτουργίες της ασύρματα

Πλεονεκτήματα των αντλιών ινσουλίνης

- Μείωση υπογλυκαιμιών
- Καλύτερη μεταβολική ρύθμιση
- Μικρότερες διακυμάνσεις

Ενδείξεις της αντλίας

- **ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ**
- Πτωχή ρύθμιση
- Συχνές υπογλυκαιμίες
- Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία
- Φαινόμενο της αυγής
- Μεγάλη ινσουλινοευαισθησία
- Ακανόνιστος τρόπος ζωής
- Επιπλοκές

Κυριες επιπλοκες σε αρρυθμιστο σακχαρο στην εγκυμοσυνη

- Μακροσωμια/IUGR
- Τραυμα στη γεννα
- Καισαρικη
- Θανατος στη γεννα
- Νεογνικη υπογλυκαιμια

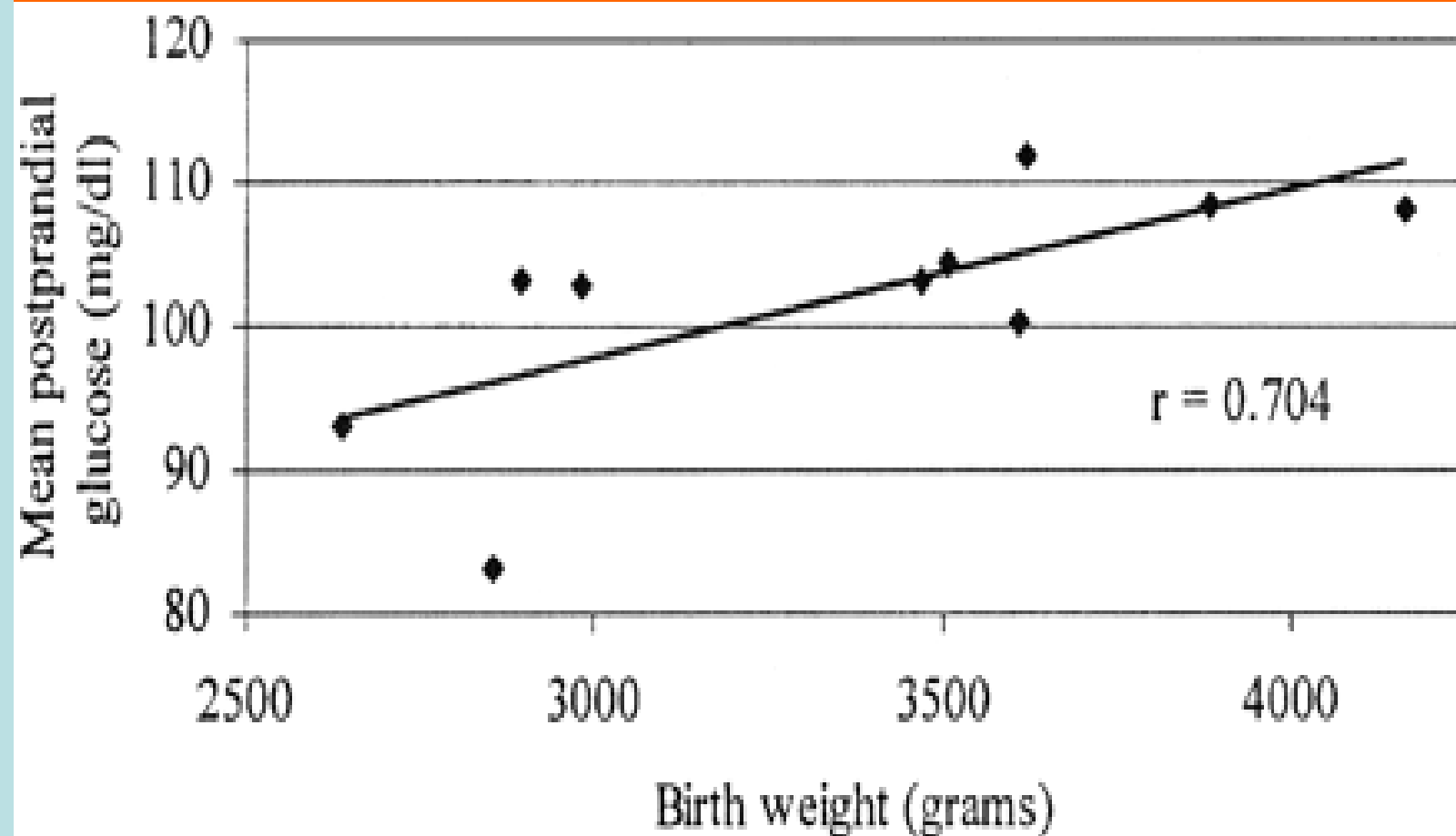
Fetal growth and body composition in infants from GDM pregnancies



Fetal growth and body composition in infants from GDM pregnancies

Neonatal Body Composition in GDM			
	GDM (n = 195)	NGT (n = 220)	p-value
Weight (g)	3398±550	3337±549	0.26
Fat Free Mass (g)	2962±405	2975±408	0.74
Fat Mass (g)	436±206	362±198	0.0002
Body Fat (%)	12.4±4.6	10.4±4.6	0.0001
Tricep (mm)	4.7±1.1	4.2±1.0	0.0001
Subscapular (mm)	5.4±1.4	4.6±1.2	0.0001
Flank (mm)	4.2±1.2	3.8±1.0	0.0001
Thigh (mm)	6.0±1.4	5.4±1.5	0.0001
Abdomen (mm)	3.5±0.9	3.0±0.8	0.0001

Catalano, AJC

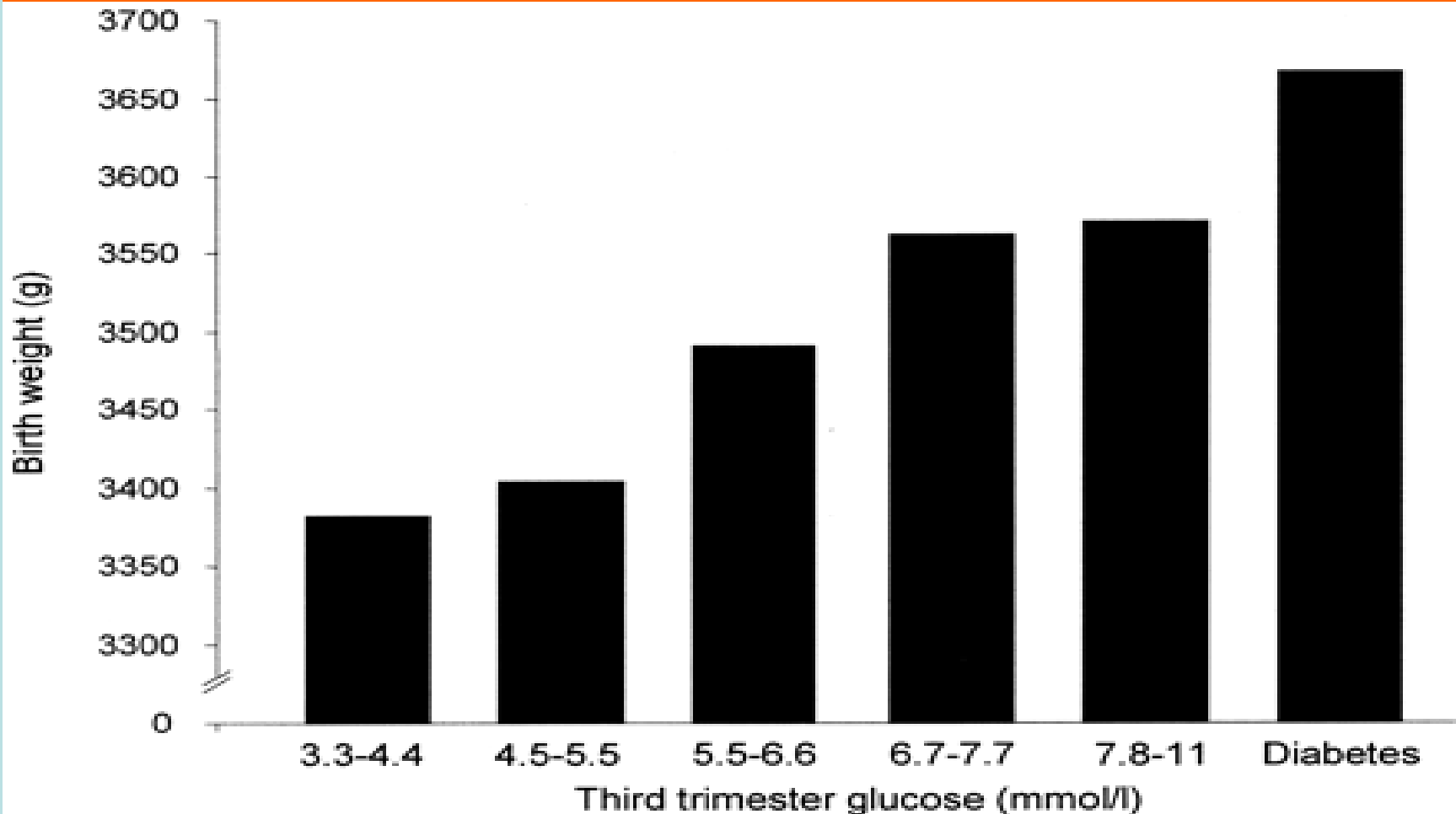


Source: Diabetes Care © 2006 American Diabetes Association, Inc.

Σακχαρο νηστείας 3^{ου} τριμήνου και βαρος γεννησης

Medscape®

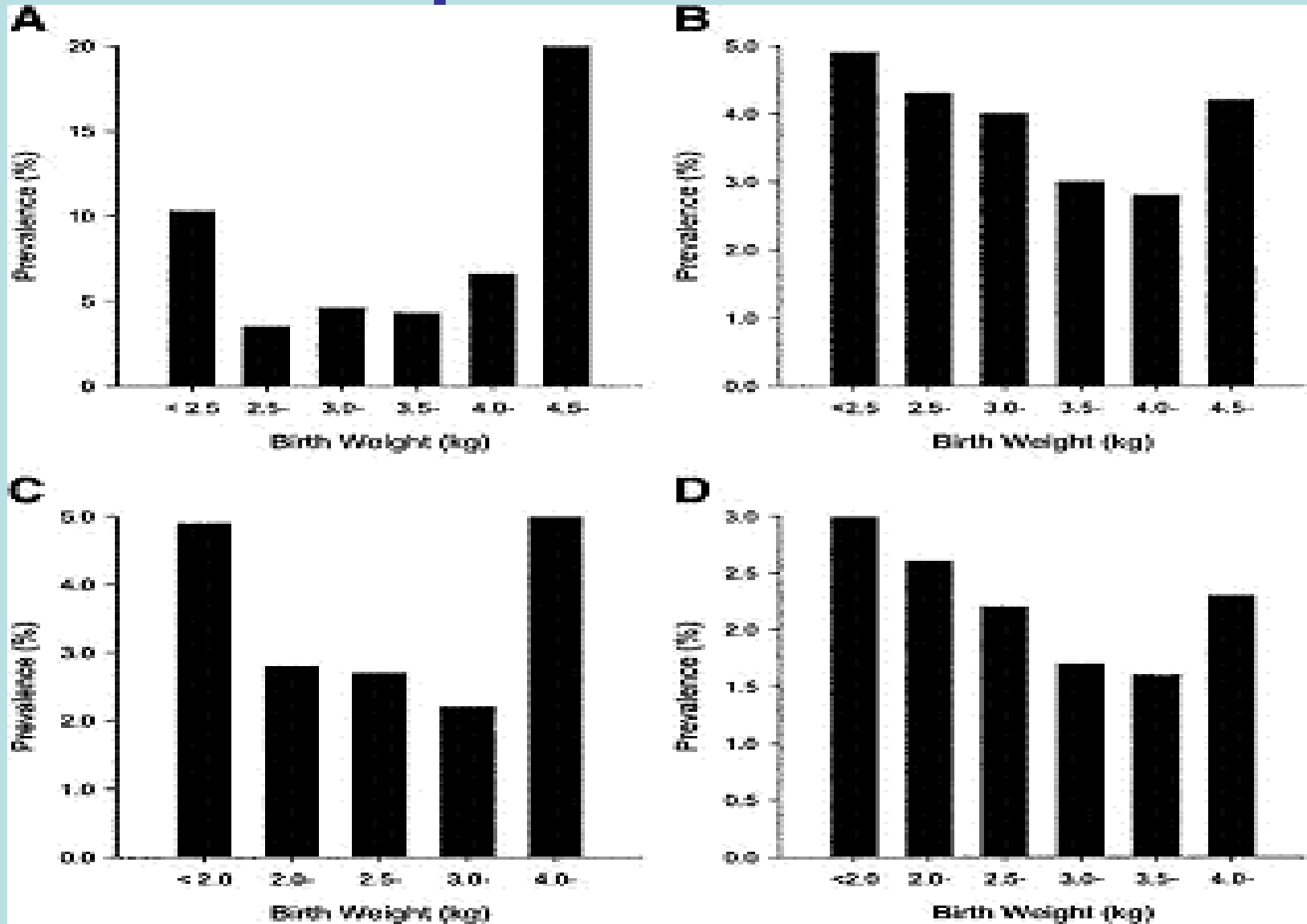
www.medscape.com



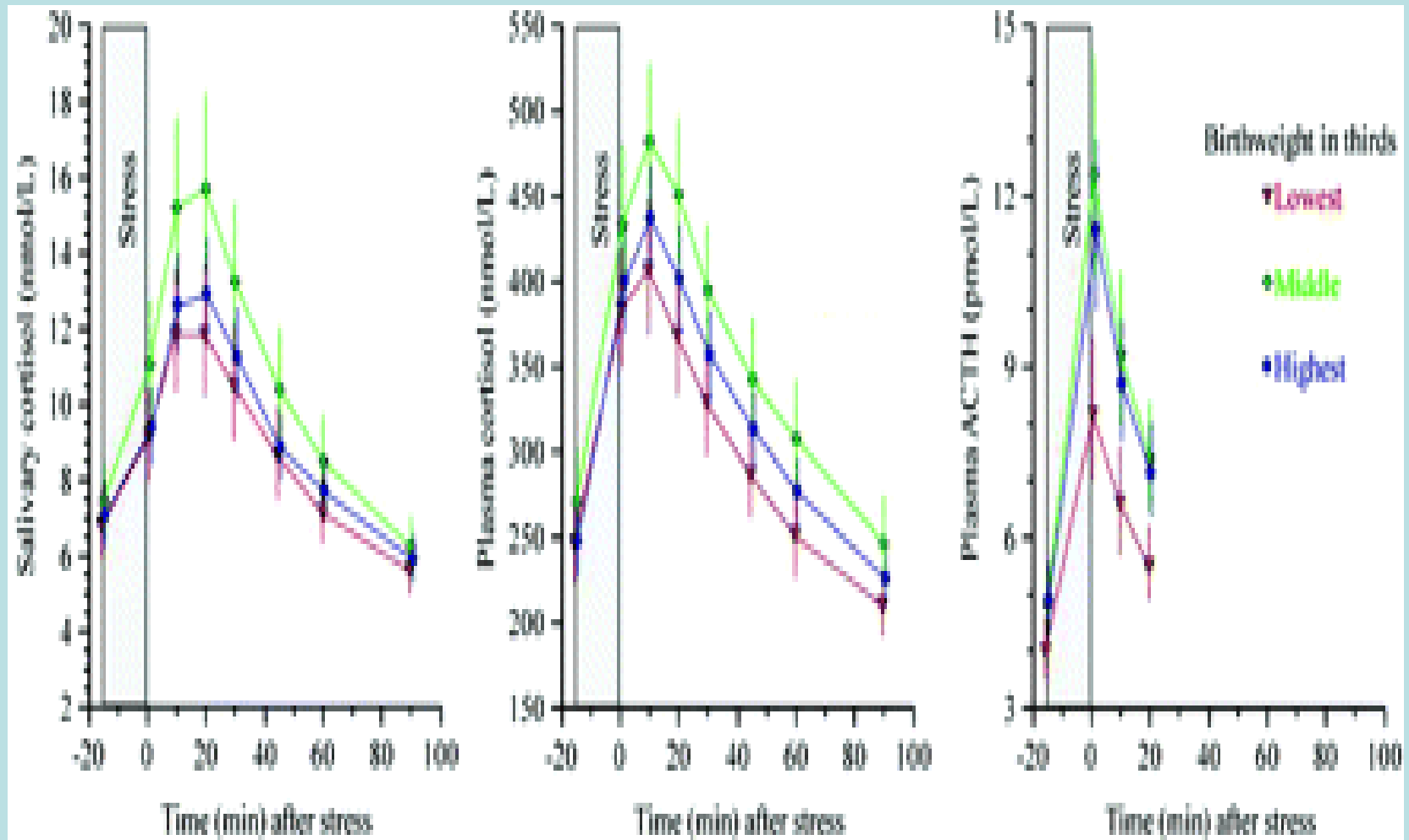
Source: Diabetes © 2006 American Diabetes Association, Inc.

Επιπτώσεις του Διαβητη κυησης στην ενηλικο ζωη

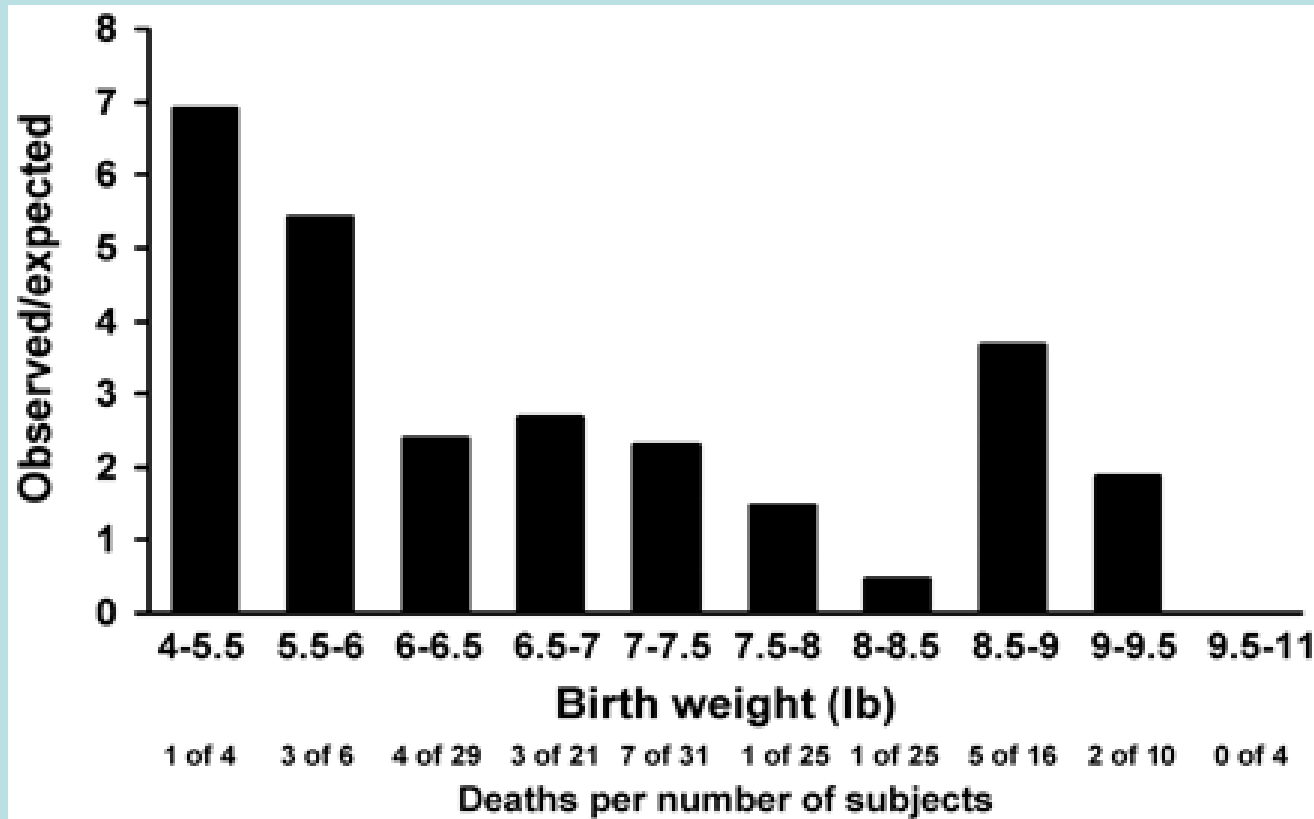
Birth weight and GDM prevalence



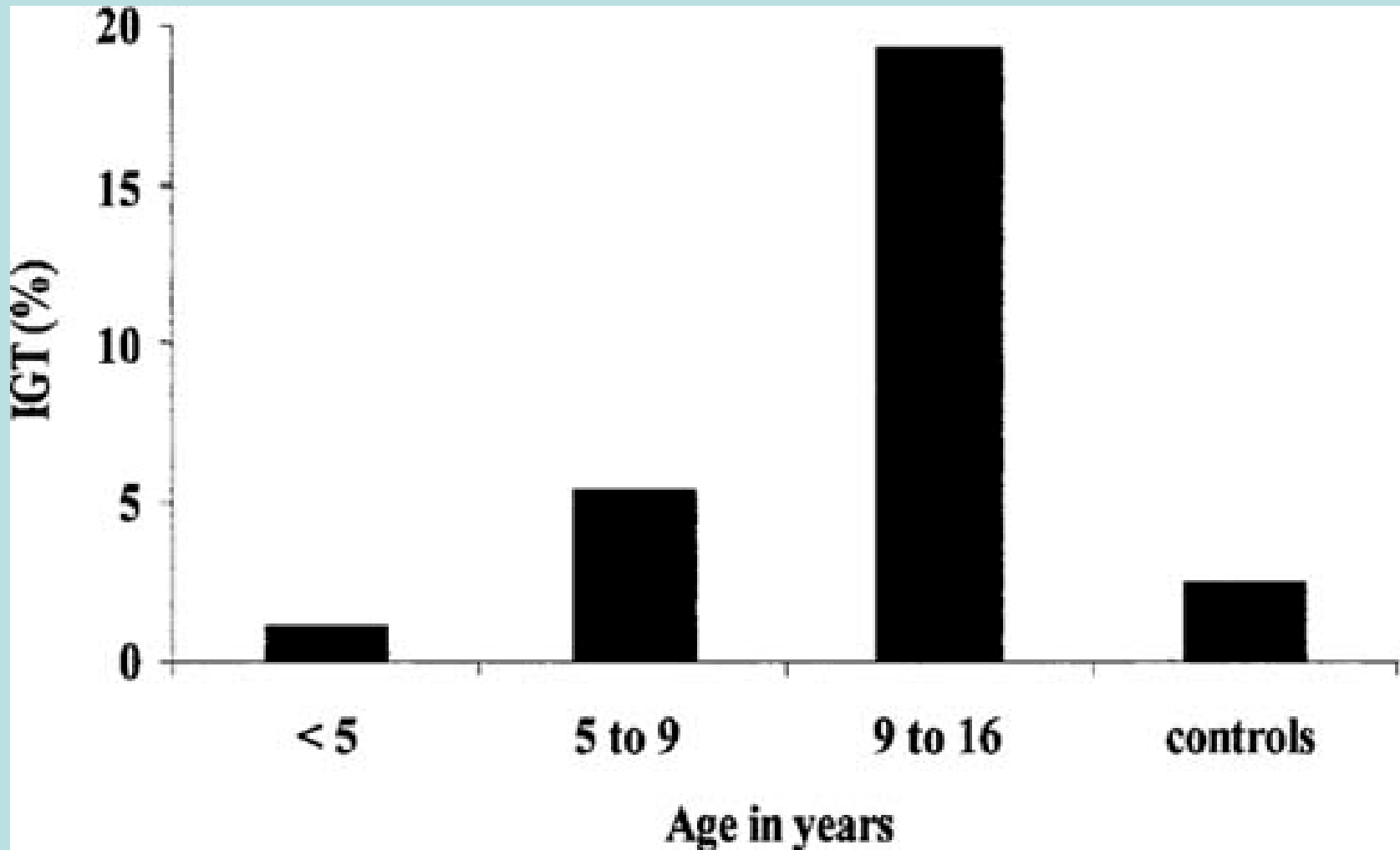
Birth weight and HPA axis



Birth weight and overall postpartum mortality

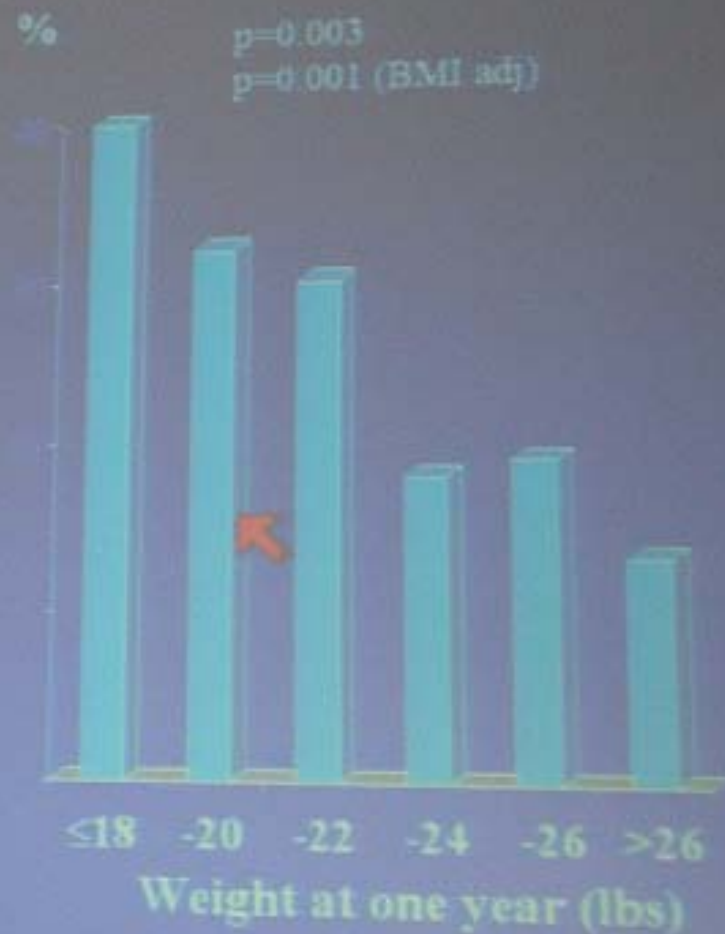


Prevalence of Diabetes in offsprings of GDM pregnancies



Weight and Type 2 diabetes

Hertfordshire men aged 60-71 (n=370)

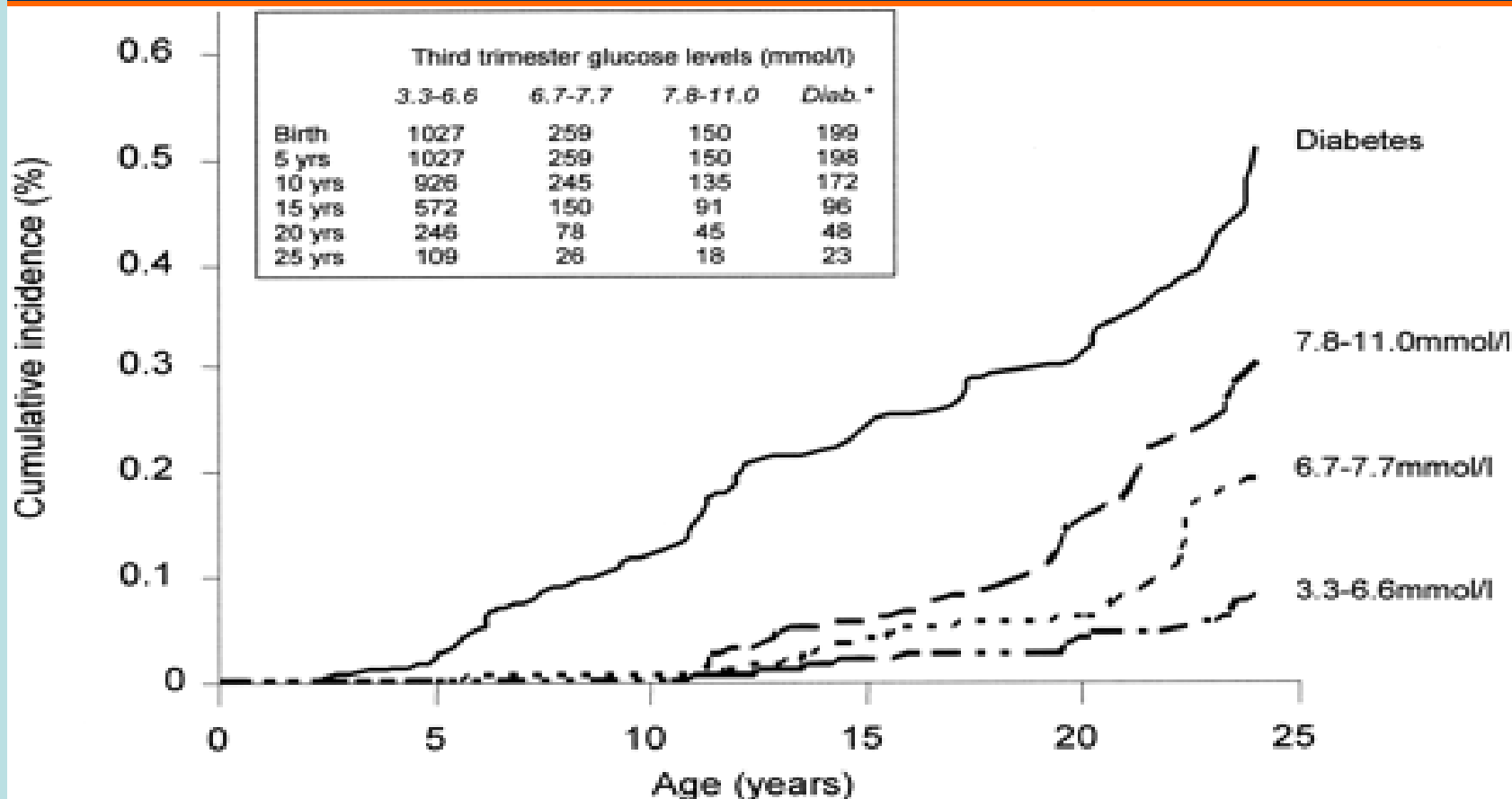


Hales CN et al BMJ 1991;303:1019-22

3rd trimester OGTT and T2DM incidence

Medscape®

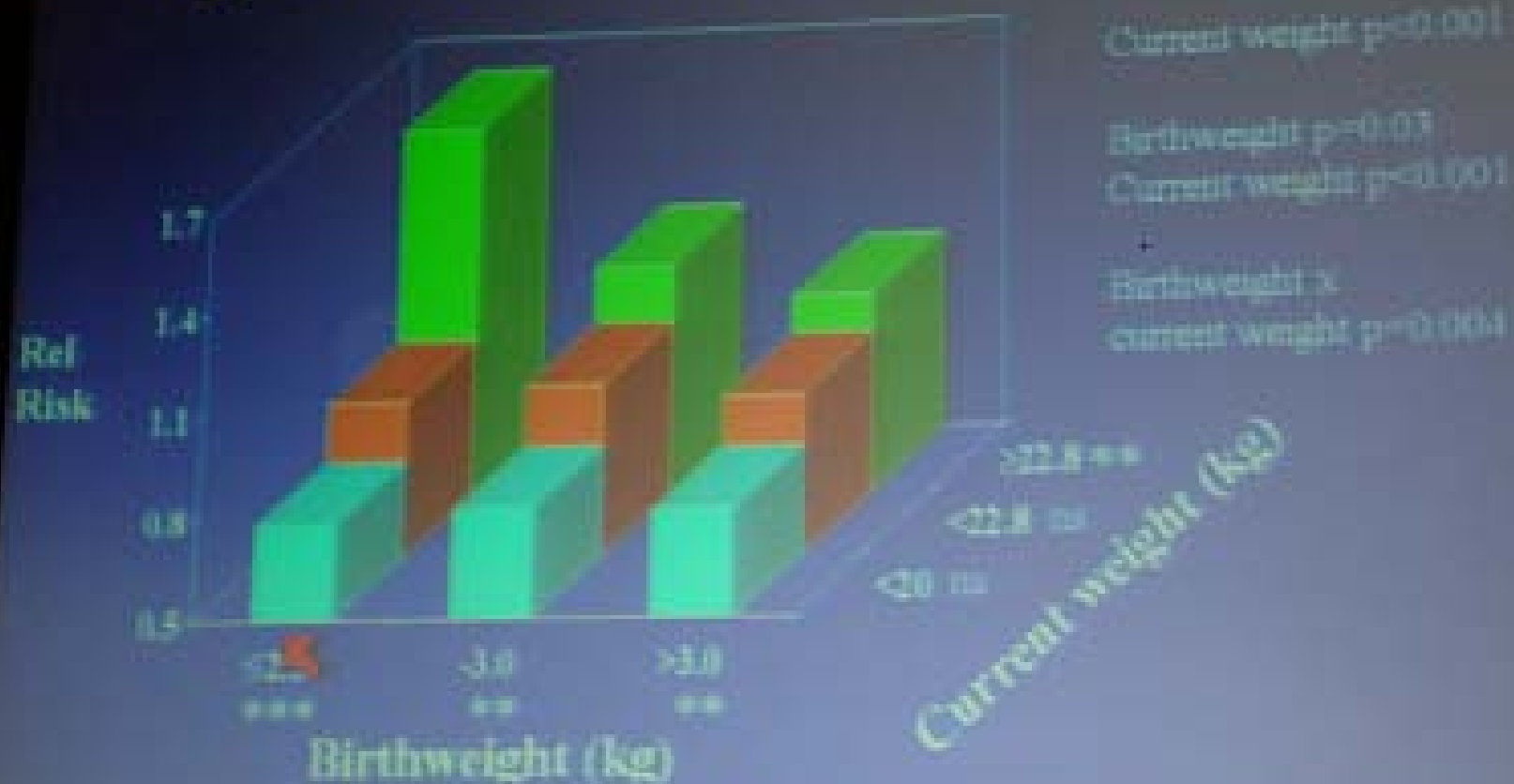
www.medscape.com



Source: Diabetes © 2006 American Diabetes Association, Inc.

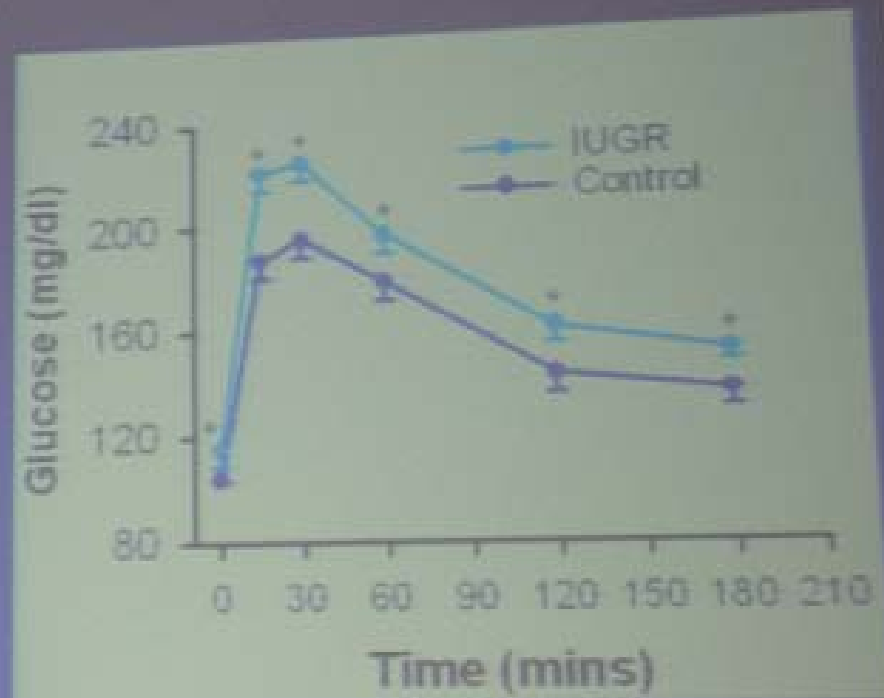
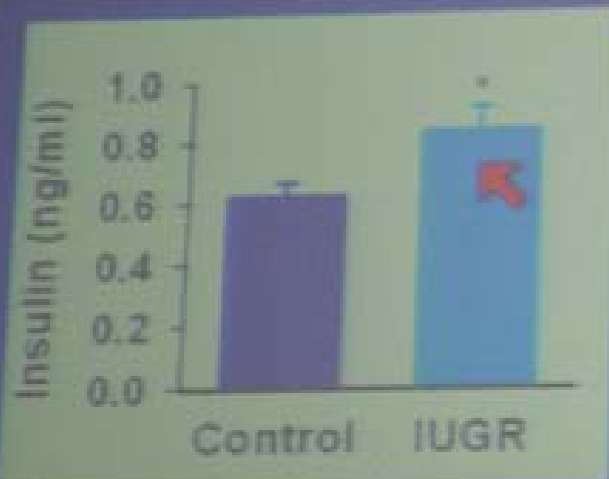
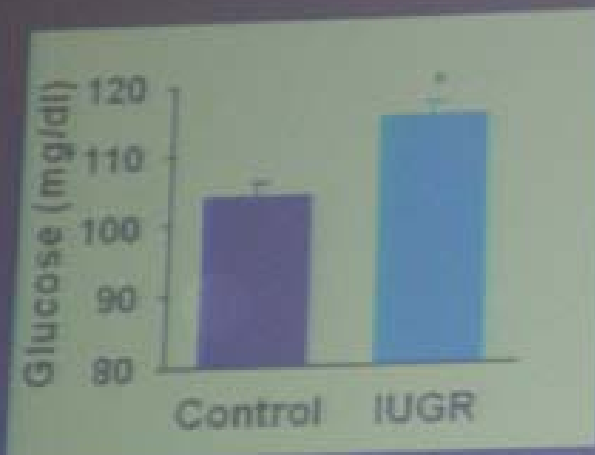
Birthweight and Insulin Resistance (HOMA)

8-year-old children, Pune, India (n=477)



Bendalekar A et al Diabetes 2000;48:2422-9

Glucose and Insulin 9 Month Male Offspring



Adipogenesis: Increased Cell Size

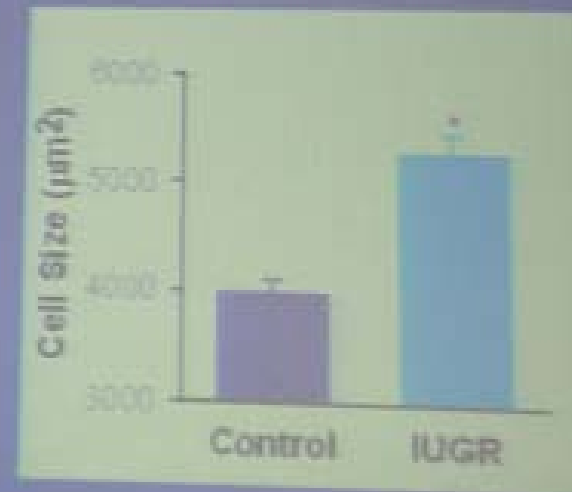
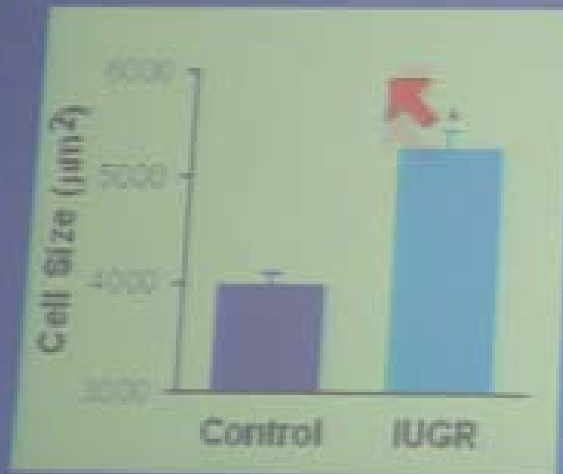
3 Weeks

9 Months

CONTROL

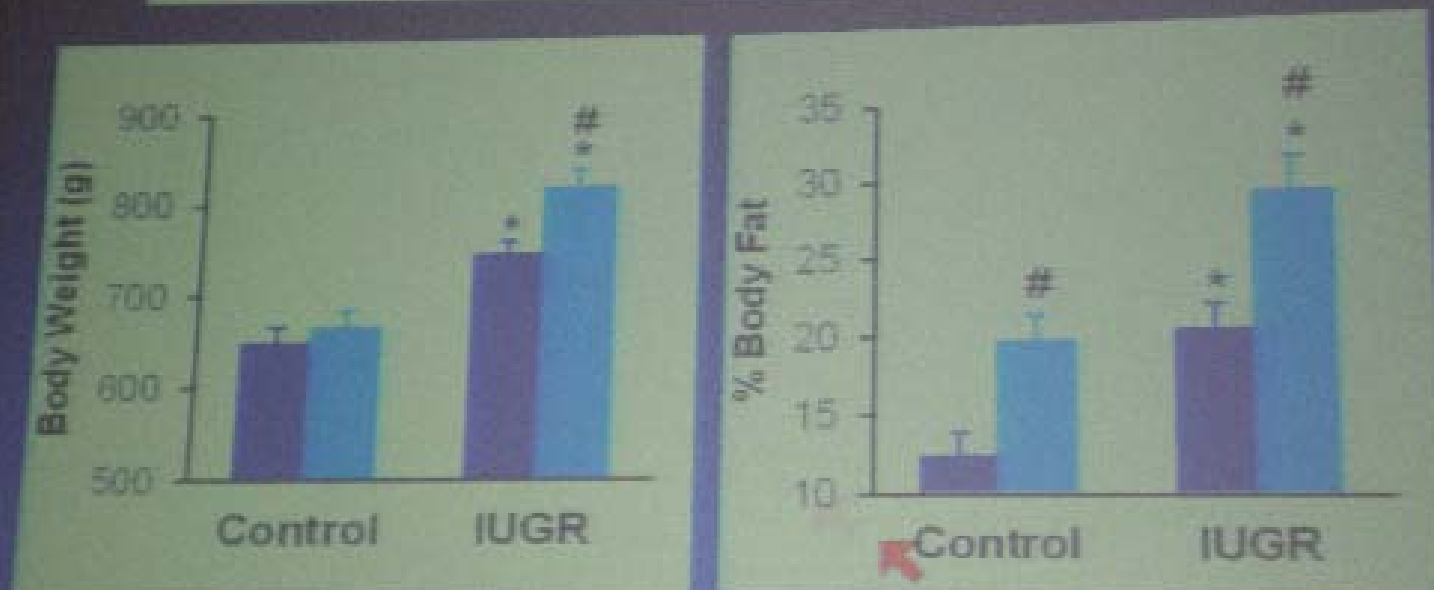


IUGR



Effects of Cafeteria Diet

Regular Lab Chow Cafeteria

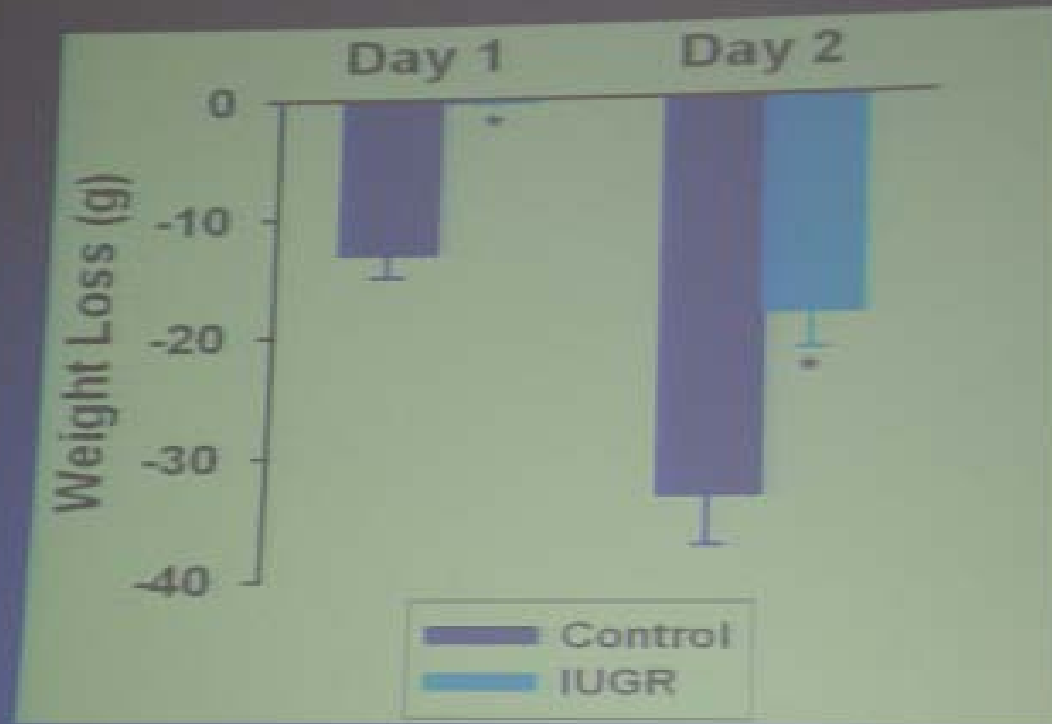


IUGR: FR/AdLib

* vs Control; # vs cafeteria diet

IUGR and decreased weight loss response to sibutramine

Response to Sibutramine: Body Weight



* $P < 0.001$ vs control

SUMMARY

