

Rassegna

Diabete gestazionale: un'opportunità per prevenire il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari nelle giovani donne

**V. Resi, A. Ghio, C. Lencioni,
A. Bertolotto, L. Volpe, G. Di Cianni**

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Corrispondenza: dott. Graziano Di Cianni, Dipartimento
di Endocrinologia e Metabolismo, AOUP Pisa,
Ospedale Cisanello, via Paradisa 2, 56124 Pisa
e-mail: dicianni@immr.med.unipi.it

G It Diabetol Metab 2010;30:19-26

*Pervenuto in Redazione il 14-12-2009
Accettato per la pubblicazione il 28-01-2010*

Parole chiave: diabete gestazionale, diabete mellito
di tipo 2, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari

Key words: gestational diabetes, type 2 diabetes,
metabolic syndrome, cardiovascular disease

RIASSUNTO

Nelle donne con pregresso diabete gestazionale (pDG), il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 è fortemente aumentato al punto che il DG è ormai considerato uno stadio precoce nella storia naturale del diabete di tipo 2. Negli anni successivi alla gravidanza complicata da DG, queste donne presentano inoltre alterazioni del profilo lipidico, della pressione arteriosa e dei marker legati allo sviluppo della sindrome metabolica e della malattia cardiovascolare. In questa popolazione sono pertanto necessari programmi accurati di follow-up e strategie di prevenzione al fine di ridurre il successivo sviluppo di diabete di tipo 2 e di altre anomalie metaboliche correlate alla malattia cardiovascolare. Questo lavoro revisiona le conoscenze attuali sulle alterazioni metaboliche della gravidanza, sottolineando i meccanismi responsabili dello sviluppo del diabete gestazionale e il *link* tra queste e le complicanze materne a lungo termine. Questo al fine di fornire valide argomentazioni per concepire programmi di follow-up per prevenire il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari in una popolazione sicuramente a rischio di svilupparle in età relativamente giovane.

SUMMARY

Gestational diabetes mellitus: an opportunity to prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in young women
In women with previous gestational diabetes (pGDM), the risk of developing type 2 diabetes is greatly enhanced, to the point that GDM represents an early stage in the natural history of type 2 diabetes. In addition, in the years following the index pregnancy, women with pGDM exhibit an increased cardiovascular risk profile and an increased incidence of cardiovascular disease. This paper will review current knowledge on the metabolic modifications that occur in normal pregnancy, underlining the mechanism responsible for GDM, and the link between these alterations and long-term maternal complications. In women with pGDM, accurate follow-up and prevention strategies (i.e. weight

control and regular physical exercise) are needed to reduce the subsequent development of overt diabetes and other metabolic abnormalities related to cardiovascular disease. Therefore, our paper will provide arguments in favour of performing follow-up programs aimed to modify risk factors involved in the pathogenesis of type 2 diabetes and cardiovascular disease.

Introduzione

Il diabete gestazionale (DG), definito come “un’intolleranza glucidica di ogni grado a esordio o primo riconoscimento durante la gravidanza”, è una complicanza comune della gravidanza, presentandosi nel 4-7% delle donne; esso rappresenta il 90% di tutti i casi di diabete diagnosticati durante le gravidanze¹.

Il tasso di incidenza del DG sta aumentando in tutti i gruppi etnici, insieme all’aumentata prevalenza dell’obesità e del diabete mellito nella popolazione generale. Infatti sia l’obesità sia la familiarità per diabete di tipo 2 rappresentano importanti fattori di rischio per lo sviluppo del DG^{2,3}.

Il DG si associa a un rischio aumentato di complicanze ostetriche, soprattutto correlate all’eccessiva crescita fetale, quali la macrosomia, la distocia di spalla, i parti pretermine e un aumentato tasso di tagli cesarei⁴.

Nonostante la normale tolleranza glucidica nell’immediato post-partum, le donne con pregresso diabete gestazionale (pDG) presentano comunque un rischio molto maggiore per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 e di altre anomalie metaboliche. Queste donne infatti tendono a presentare le caratteristiche tipiche della sindrome metabolica (SM) quali l’ipertensione arteriosa, la dislipidemia e la microalbuminuria, le quali conferiscono loro un rischio maggiore di insulto aterogeno⁵. Le pDG dovrebbero pertanto essere inserite in programmi di follow-up disegnati per assicurare una sorveglianza continua e provvedere possibilmente a una efficace prevenzione del diabete mellito di tipo 2 (DM2) e delle malattie cardiovascolari (*cardiovascular diseases*, CVD).

Questo nostro lavoro esaminerà le evidenze disponibili con particolare attenzione verso l’associazione tra DG, DM2 e CVD. Inoltre analizzeremo le possibili strategie per prevenire queste anomalie nelle donne ad alto rischio, focalizzando la nostra attenzione sulle modifiche dello stile di vita.

Omeostasi glucidica in gravidanza

Per meglio valutare le implicazioni a lungo termine del DG considereremo innanzitutto la fisiologia dell’omeostasi glucidica in gravidanza, sottolineando le modifiche implicate nello sviluppo del DG.

La gravidanza si caratterizza per un complesso processo di adattamento endocrino-metabolico che include in primo luogo una riduzione della sensibilità insulinica, accompagnata da una risposta beta-cellulare incrementata, da un moderato aumento dei valori glicemici postprandiali, oltre che dagli aumentati livelli di acidi grassi liberi circolanti, trigliceridi, cole-

sterolo e fosfolipidi⁶. Questi cambiamenti non riflettono una condizione patologica, piuttosto rappresentano un necessario e indispensabile adattamento dell’organismo per soddisfare le richieste energetiche del feto e preparare l’organismo materno al parto e alla lattazione. Infatti, lo sviluppo di una resistenza insulinica in gravidanza è un evento fisiologico che permette di deviare i substrati energetici materni (glucosio e acidi grassi liberi) ai tessuti fetali⁷.

L’insulino-resistenza che si sviluppa durante la gravidanza è simile a quella che si osserva nel diabete di tipo 2, con una ridotta azione insulinica dovuta principalmente ad alterazioni post-recettoriali che coinvolgono i trasportatori del glucosio e il metabolismo intracellulare nei tessuti insulino-sensibili⁸. Il grado di insulino-resistenza sembra essere influenzato dall’obesità e dalla familiarità per diabete. Infatti, nelle donne obese (BMI > 30 o peso corporeo > 150% rispetto al peso corporeo ideale) l’incidenza del DG è 1,4-20 volte più alta che nelle donne normopeso⁸.

Nelle normali gravidanze, nonostante l’insulino-resistenza, l’omeostasi glucidica è mantenuta da un concomitante incremento compensatorio della secrezione beta-cellulare. L’intolleranza ai carboidrati si sviluppa nel momento in cui la secrezione insulinica non è più in grado di compensare l’insulino-resistenza periferica⁹.

Sebbene i meccanismi specifici nelle alterazioni dell’azione e secrezione insulinica rimangano ancora incerti, un contributo sostanziale è sicuramente dato dalle modifiche endocrine che accompagnano la gravidanza. I cambiamenti nella funzione beta-cellulare avvengono in parallelo allo sviluppo dell’unità feto-placentare e della locale produzione di ormoni, quali gli estrogeni, il progesterone, il cortisolo, la somatotropina umana corionica (*human chorionic somatotropin*, hCS) o il lattogeno placentare (*human placental lactogen*, phPL; prolattina, PRL; *growth hormone*, GH). È stato dimostrato infatti che questi ormoni inducono insulino-resistenza sia *in vivo* sia *in vitro*¹⁰. L’incremento del TNF- α (marker di infiammazione) che si verifica nel terzo trimestre di gravidanza, è il più forte predittore di alterata azione insulinica, ancora più forte degli ormoni gravidici quali il lattogeno placentare e gli steroidi¹¹.

Nelle donne con DG la ridotta utilizzazione insulino-mediata del glucosio e l’inadeguato incremento nella prima fase della secrezione insulinica rappresentano le alterazioni iniziali dell’omeostasi glucidica, e sono responsabili del picco iperglicemico postprandiale e dopo OGTT (*oral glucose tolerance test*). La perdita della prima fase di secrezione insulinica contribuisce all’intolleranza glucidica e all’iperglicemia postprandiale ed è considerata un marker di alterata omeostasi glucidica¹².

Diabete gestazionale: un rischio per il diabete di tipo 2

Sebbene dopo il parto la tolleranza glucidica ritorni normale nella maggioranza delle donne con DG, per molti autori il DG rappresenta uno stadio precoce nella storia naturale del

DM2^{13,14}. La forza dell'associazione tra DG e DM2, insieme alla consapevolezza che molti fattori di rischio (familiarità per diabete, sovrappeso, età avanzata ed etnia) siano gli stessi, suggerisce un *background* genetico comune per entrambe le condizioni.

In questo contesto, un recente lavoro di Lauenborg e coll.¹⁵ ha preso in esame l'associazione tra il DG e 11 loci genetici di suscettibilità per il diabete di tipo 2 recentemente identificati. Gli alleli di rischio per diabete di tipo 2 coinvolti nella ridotta funzione beta-cellulare (CDKAL1, SLC30A8, HHEX/IDE, CDKN2A/2B e IGF2BP2) nello sviluppo di obesità (FTO) o di insulino-resistenza (PPAR γ), sono stati trovati anche in donne con DG o pDG.

Gli stessi autori indicano nel DG la presenza di 2 varianti (rs7903146 e rs12255372) del gene TCF7L2, la cui mutazione a tutt'oggi è quella maggiormente riconosciuta associata allo sviluppo del diabete di tipo 2. L'associazione tra diversi alleli di rischio per DM2 e DG supporta l'ipotesi che le due patologie siano due aspetti della stessa entità.

Il tempo di transizione dal DG al diabete di tipo 2 manifesto può essere ridotto in funzione del numero di gravidanze. In accordo con Peters e coll.¹⁶, una seconda gravidanza si associa a un rischio tre volte maggiore di sviluppare il diabete di tipo 2 nelle donne con un'anamnesi positiva per DG, suggerendo che la reiterazione degli stadi di insulino-resistenza possa accelerare il declino della funzione beta-cellulare. Diversi sono i fattori in grado di contribuire all'evoluzione verso il diabete di tipo 2 franco: familiarità per diabete mellito, diagnosi di DG effettuata prima della 24^a settimana (rischio a 5 anni dell'80%), glicemia a digiuno durante la gravidanza, necessità di ricorrere alla terapia insulinica e il grado di obesità post-partum (Tab. 1).

Le differenze nei criteri di diagnosi del DG da un lato e, dall'altro, il fatto che gli studi di follow-up presenti in letteratura siano stati eseguiti in gruppi etnici diversi e a diversi anni di distanza dal parto, non permettono di stimare la vera prevalenza del diabete di tipo 2 nelle donne con pDG e neppure il tasso di conversione da DG a diabete di tipo 2.

Il primo studio di follow-up eseguito circa 30 anni fa da O'Sullivan riportava che la diagnosi di diabete era presente nel 36% delle donne, 22-28 anni dopo la gravidanza con

DG¹⁷. Nel 2002 Kim e coll.¹⁸, conducendo una revisione sistematica della letteratura degli articoli pubblicati tra il 1965 e il 2001 (20 studi di follow-up, eseguiti tra 6 settimane a 28 anni dopo il parto), riportavano un'incidenza cumulativa del diabete variabile dal 2,6% al 70%. Secondo gli stessi autori l'incidenza cumulativa del diabete di tipo 2 incrementa nei primi 5 anni dopo il parto e raggiunge un plateau dopo 10 anni.

Una successiva metanalisi che ha analizzato sei studi di follow-up controllati¹⁹, ha stimato che il rischio relativo complessivo di sviluppare il diabete di tipo 2 dopo il DG è pari a 6,0. Gli autori, considerando che il 10-31% delle donne con diabete avessero avuto il DG, hanno sottolineato il significato e l'importanza del DG come fattore in grado di influenzare lo stato di salute di una popolazione.

Nella nostra esperienza²⁰ condotta su 160 donne con pDG sottoposte a OGTT dopo 1-3 anni dal parto, la prevalenza del diabete e di un'alterata omeostasi glucidica (ridotta tolleranza ai carboidrati e/o un'alterata glicemia a digiuno) era rispettivamente 3,8% e 19,4%. L'indice di massa corporea pregravidico (BMI), i valori di glicemia a digiuno e a 120' dopo OGTT, sono risultati fattori indipendenti per il diabete post-partum o la ridotta tolleranza glucidica. Da sottolineare che le donne con pDG che risultavano normotolleranti avevano comunque valori glicemici e insulinemici significativamente più elevati a digiuno e dopo carico rispetto ai controlli.

Più recentemente Leanne Bellamy e coll.²¹ hanno pubblicato una metanalisi riferita a una coorte di 20 studi comprendenti 675.455 donne seguite dal 1965 al 2009. In questa popolazione il diabete di tipo 2 era diagnosticato in 10.859 casi di donne con gravidanza complicata da DG. Il rischio di sviluppare il DM2 in donne con pDG risultava 7,5 volte maggiore rispetto alle donne con una normale gravidanza. Gli autori riportano inoltre che il rischio relativo di sviluppare il diabete raddoppia dopo 5 anni, passando da 4,69 nei primi 5 anni a 9,34 in epoca successiva.

Il diabete gestazionale: un rischio per malattie cardiovascolari

Studi di follow-up hanno evidenziato in queste donne un aumento della prevalenza di sindrome metabolica, di disfunzione endoteliale, maggiore insulino-resistenza e livelli più elevati di fattori di rischio cardiovascolare (livelli maggiori di fibrinogeno e proteina C reattiva, livelli minori di colesterolo HDL e adiponectina) rispetto ai risultati ottenuti in gruppi di donne con gravidanza normale (Tab. 2).

Un precoce riscontro di elementi indicativi di uno stato di infiammazione cronica subclinica potrebbe rappresentare, in questa popolazione, un tratto comune che precede lo sviluppo sia di DM sia di CVD e i marcatori di infiammazione potrebbero rappresentare forti predittori di tali patologie²²⁻²⁷. Di conseguenza, la prevalenza della SM dopo una gravidanza complicata da DG risulta significativamente più elevata rispetto alle donne con una normale gravidanza, e questo già nei primi 10 anni di follow-up²⁸⁻²⁹. Verma e coll.³⁰ hanno mostrato che una pregressa storia di DG predice lo sviluppo

Tabella 1 Elementi predittivi di evoluzione da diabete gestazionale a diabete di tipo 2.

Fattori di rischio non modificabili	Fattori di rischio modificabili
<p><i>Durante la gravidanza</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi precoce di DG • Glicemia a digiuno • Risposta glicemica all'OGTT • Necessità di terapia insulinica <p><i>Dopo la gravidanza</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Risposta glicemica all'OGTT (AUC) 	<p><i>Successivi alla gravidanza</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesità e/o incremento ponderale • Terapie farmacologiche • Dieta incongrua • Sedentarietà • Ulteriori gravidanze

Tabella 2 Fattori di rischio cardiovascolare in donne con pregresso DG.

	No DG (n = 633)	pDG (n = 313)	p*
Circonferenza addome (cm)	104 ± 0,7	106,4 ± 1	0,2
Pressione sistolica (mmHg)	127,9 ± 0,8	127,9 ± 1,1	0,07
Pressione diastolica (mmHg)	76,4 ± 0,4	77,1 ± 0,7	0,3
Col HDL (mmol/L)	1,09 ± 0,01	1,09 ± 0,02	1
Col non-HDL (mmol/L)	3,83 ± 0,05	3,95 ± 0,07	0,02
Col LDL (mmol/L)	3,08 ± 0,04	3,21 ± 0,05	0,01
Col tot. (mmol/L)	4,93 ± 0,053	5,05 ± 0,06	0,009
Trigliceridi (mmol/L)	1,669 ± 0,068	1,732 ± 0,09	0,007
Glicemia a digiuno (mmol/L)	8,04 ± 0,15	9,36 ± 0,24	< 0,001
Insulinemia a digiuno (pmol/L)	83,5	102	< 0,001

*I dati si riferiscono alla popolazione studiata da Carr nel 2006 in donne con familiarità positiva per diabete di tipo 2³⁸.

di sindrome metabolica (SM) a un follow-up eseguito circa 4-11 anni dopo il parto e la prevalenza di SM aumenta con il passare degli anni.

Nella nostra esperienza donne con pDG valutate 16 mesi dopo il parto presentano nel 9% dei casi la SM, associata a un grado di infiammazione subclinica dimostrata da più elevati livelli di PRC sensibilizzata³¹ (Fig. 1).

L'osservazione che l'associazione tra infiammazione subclinica e SM si presenti più frequentemente nelle donne con pDG rispetto a quelle con una normale gravidanza, rende plausibile che esse possano essere esposte a un maggior insulto aterogeno³². Infatti, alcuni studi hanno dimostrato una disfunzione vascolare che includeva: alterata vasodilatazione endotelio-dipendente, incrementata rigidità della parete vasale, precoci anomalie della funzione diastolica e della funzione autonoma cardiaca³³⁻³⁶. In un tale contesto, abbiamo osservato che queste donne, relativamente giovani, appena due anni dopo la gravidanza sono già a rischio di un esordio precoce di aterosclerosi subclinica, come indicato dall'incrementato spessore dell'intima-media carotidea³⁶.

Recentemente questa associazione anticipata tra pDG e susseguente malattia cardiovascolare è stata confermata da Shah e coll.³⁷. Gli autori, esaminando una coorte di giovani donne (8191 donne con pDG e 81.262 donne senza) con un follow-up di circa 11,5 anni, hanno valutato che il rischio relativo per eventi cardiovascolari è di 1,71 in pDG e che il rischio incrementato fosse attribuibile al successivo sviluppo di diabete di tipo 2. Questo studio conferma la precedente osservazione di Carr³⁸ il quale, in uno studio retrospettivo di donne in premenopausa con una familiarità positiva per diabete di tipo 2, aveva trovato che le donne con pDG, se comparate a quelle senza DG, presentavano una prevalenza aumentata non solo dei fattori di rischio cardiovascolare, ma anche di eventi cardiovascolari a carico del distretto coronarico.

Il ruolo potenziale dell'incidenza del diabete di tipo 2 nel determinare il rischio cardiovascolare associato a un pregresso DG rimane incerto. Comunque, considerando il lungo

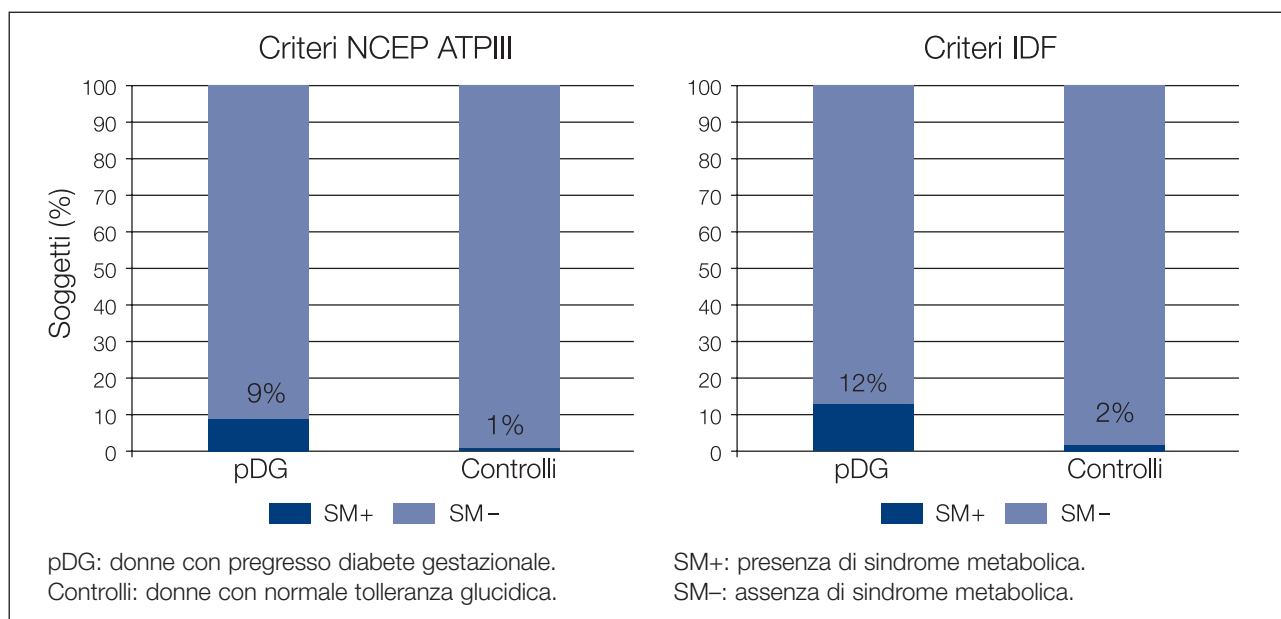


Figura 1 Prevalenza della sindrome metabolica in donne con pregresso diabete gestazionale. La figura riporta la prevalenza della sindrome metabolica (SM) stimata secondo i criteri NCEP ATP III (2001) e IDF (2005). Lo studio è stato eseguito su 166 donne con pDG 16 mesi dopo il parto. Per entrambi i criteri le donne con pDG mostrano una maggiore incidenza di SM³¹.

periodo generalmente richiesto per lo sviluppo della malattia cardiovascolare nel diabete di tipo 2, sembra improbabile che il diabete preceda l'esordio della patologia cardiovascolare nelle donne con pDG. Probabilmente il diabete di tipo 2 e la malattia cardiovascolare si sviluppano in parallelo in questo gruppo di pazienti.

Pertanto la gravidanza offre un'importante opportunità di valutare il rischio di malattie metaboliche e cardiovascolari, e potrebbe essere considerato come un evento in grado di svelare una preesistente suscettibilità, che risulta maggiore nelle donne che sviluppano il DG.

Prevenzione del diabete di tipo 2 e della malattia cardiovascolare

L'American Diabetes Association (ADA) raccomanda che le donne con DG siano rivalutate dopo 6-10 settimane dal termine della gravidanza al fine di rilevare possibili persistenti anomalie glicemiche¹. Quelle che risultano avere un'alterata glicemia a digiuno o una ridotta tolleranza glucidica dovrebbero ripetere l'OGTT dopo un anno. Mentre quelle che risultano normotolleranti alla prima valutazione dopo il parto, dovrebbero eseguire un OGTT a intervalli regolari ogni 2 anni. Inoltre, in concomitanza dell'OGTT dovrebbero essere rivalutati anche i marker di sindrome metabolica quali la circonferenza addome, la pressione arteriosa e il profilo lipidico (Fig. 2).

Sebbene le raccomandazioni a eseguire il follow-up nelle donne che hanno avuto un DG siano ben definite, ci sono ancora numerosi dati in letteratura che documentano una perdita di follow-up nel post-partum^{39,40}. Una mancata o

ancora scarsa sensibilizzazione al problema della prevenzione del diabete di tipo 2 in una popolazione relativamente giovane, mobile, che sottostima il proprio rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 e la difficoltà nell'aderire alla dieta e all'esercizio fisico non permette di avere un alto tasso di follow-up post-partum che rimane ancora intorno al 50%⁴¹.

È ormai ben noto, come dimostrato da importanti studi eseguiti in varie regioni del mondo⁴²⁻⁴⁴, che le modifiche dello stile di vita possano ridurre il rischio di progressione verso il diabete manifesto. Anche gli interventi farmacologici, per esempio quelli con la metformina⁴², sembrano ridurre la progressione verso il diabete. Nella sottopopolazione di donne arruolate nel *diabetes prevention program* (DPP) con pDG, si aveva una riduzione del 53,4% dello sviluppo di diabete di tipo 2 con le modifiche dello stile di vita rispetto al gruppo placebo⁴⁵. Considerando le limitazioni di questo studio, dovute al fatto che la storia di DG era autoripportata dalle pazienti e che la diagnosi di DG non era stata validata, questi risultati potrebbero non essere considerati conclusivi. Altri studi su questo argomento non sono per il momento disponibili. Pertanto dovrebbero essere elaborati degli studi post-partum con programmi di dieta ed esercizio fisico nelle donne con una storia di DG, al fine di determinarne il beneficio potenziale e per valutare la strada più efficace per ottenere delle modifiche nello stile di vita.

Diversi studi clinici randomizzati sono stati specificatamente studiati per la prevenzione del diabete con interventi farmacologici in donne con una pregressa storia di DG; Buchanan e coll. nello studio TRIPOD (*trogli tazone in the prevention of diabetes*)⁴⁶ hanno stimato una riduzione del rischio di sviluppare diabete del 55% in donne che ricevevano il troglitazo-

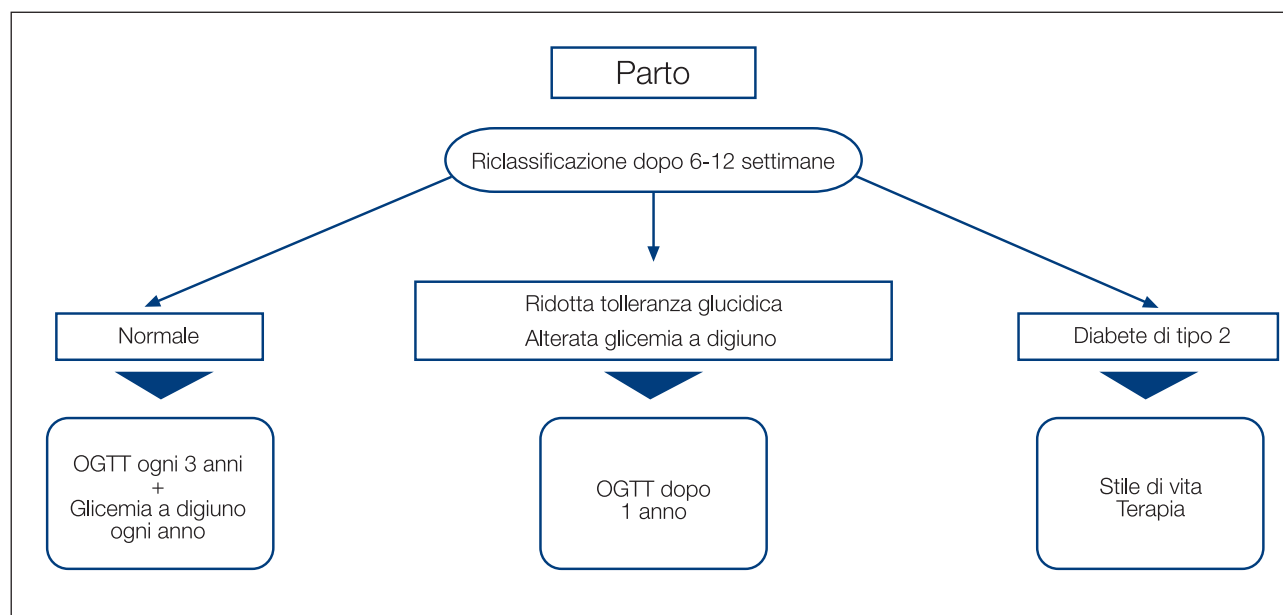


Figura 2 Follow-up del diabete gestazionale. Programma di follow-up per la prevenzione del diabete di tipo 2 in donne con pregresso diabete gestazionale secondo le indicazioni ADA 2009. L'OGTT (oral glucose tolerance test) va eseguito con 75 grammi di glucosio in 2 ore.

ne, rispetto a quelle che ricevevano il placebo. Inoltre esse riportavano un miglioramento della sensibilità insulinica che persisteva anche 8 mesi dopo la sospensione del trattamento. Nello studio PIPOD (*pioglitazone in prevention of diabetes*)⁴⁷ venivano arruolate donne che avevano completato il precedente studio, senza aver sviluppato il diabete di tipo 2; e in quelle trattate con pioglitazone la riduzione del rischio per lo sviluppo del diabete di tipo 2 era oltre il 60% (Tab. 3). Le donne con una storia di DG arruolate nel DPP e trattate con metformina hanno avuto una riduzione del 50% del rischio per diabete. Nello stesso studio, comunque, il trattamento con metformina è stato associato a una riduzione del rischio per diabete del 14% nelle donne senza pregresso DG⁴⁸.

Prospettive future

Esistono diverse opportunità per la prevenzione del diabete di tipo 2 e delle malattie cardiovascolari nelle donne con una storia di DG, come per esempio l'educazione sulla consapevolezza del rischio, l'implementazione verso uno stile di vita più salutare e un eventuale approccio farmacologico. Sebbene il DG rappresenti un fattore di rischio per diabete di tipo 2 ben noto, molte donne sembrano non essere consapevoli di questo incrementato rischio. Sono perciò chiaramente necessari interventi che mirino a incrementare la consapevolezza e l'accettazione del proprio rischio personale di sviluppare il diabete di tipo 2. Inoltre, considerando che non soltanto le donne con DG presentano un rischio per malattia cardiovascolare, ma anche quelle con una lieve intolleranza glucidica, a maggior ragione dovrebbero essere elaborate delle campagne di educazione pubblica per tutte le donne affette da qualsiasi grado di intolleranza glucidica durante la gravidanza⁴⁹.

Dovrebbero essere inoltre elaborati studi post-partum in donne con pDG con programmi di diete e attività fisica per valutarne il beneficio potenziale e il modo più efficace per ottenere delle modifiche dello stile di vita in questa popolazione.

Inoltre, considerando che l'allattamento al seno si associa a una riduzione dell'incidenza del diabete di tipo 2 sia nelle

donne con una storia di DG sia nella popolazione generale⁵⁰, promuovere l'allattamento al seno, la dieta e l'esercizio fisico potrebbe ridurre il rischio di diabete materno. Diversi studi clinici randomizzati hanno valutato specificatamente la prevenzione del diabete in questa popolazione utilizzando farmaci che migliorano la sensibilità insulinica^{46,49}. Sebbene i risultati di questi studi siano promettenti, deve essere sottolineato che questi farmaci utilizzati non sono stati ancora approvati per la prevenzione del diabete.

In conclusione, a tutte le donne con pregresso DG dovrebbe essere offerto un regolare controllo della loro tolleranza glucidica, del loro profilo lipidico, del peso corporeo e della pressione arteriosa, disegnando specifici programmi di prevenzione a lungo termine finalizzati a migliorare lo stato di salute di giovani donne.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. *Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care 2007;30(suppl. 1):S4-47.
2. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. *Trends in the prevalence of pre-existing diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005*. Diabetes Care 2008;31:899-904.
3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS et al. *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001*. JAMA 2003;289:76-9.
4. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. *Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population*. Obstet Gynecol 1997;90:869-73.
5. Buchanan TA, Xiang AH. *Gestational diabetes mellitus*. J Clin Invest 2005;115:485-91.
6. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. *Intermediate metabolism in normal pregnancy and in pregnancy complicated by gestational diabetes*. Diab Metab Res Rev 2003;19:259-70.
7. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J et al. *Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM*. Diabetes 2000;49:603-10.
8. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. *Obesity and pregnancy: complications and cost*. Am J Clin Nutr 2000;71(suppl. 5):1242S-8S.
9. Buchanan TA. *Pancreatic β -cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:989-93.
10. Sorenson RL, Brelje TC, Roth C. *Effects of steroid and lactogenic hormones on islets of Langerhans: a new hypothesis for the role of pregnancy steroids in the adaptation of islets to pregnancy*. Endocrinology 1993;133:2227-34.

Tabella 3 Prevenzione del diabete di tipo 2 in donne con pregresso diabete gestazionale – studi di intervento.

Studio	N. casi	Tipo di intervento	Riduzione diabete vs placebo (%)
DPP	350	Metformina Stile di vita	50,4 53,4
PIPOD	89	Pioglitazone	61,9
TRIPOD	266	Troglitazone vs placebo	55

DPP: *diabetes prevention program*⁴⁸; PIPOD: *pioglitazone in prevention of diabetes*⁴⁷; TRIPOD: *troglitazone in the prevention of diabetes*⁴⁶.

11. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE et al. *TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy.* Diabetes 2002;51:2207-13.
12. Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. *Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes.* Diabetes 1999;48:848-54.
13. Ben Haroush A, Yogev Y, Hod M. *Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes.* Diabet Med 2004;21:103-13.
14. Cho YM, Kim TH, Lim S, Choi SH, Shin HD, Lee HK et al. *Type 2 diabetes-associated genetic variants discovered in the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes in the Korean population.* Diabetologia 2009;52:253-61.
15. Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Pedersen O et al. *Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes.* J Clin Endocrinol Metab 2009;94:145-50.
16. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. *Long term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus.* Lancet 1996;347:227-30.
17. O'Sullivan JB. *Gestational diabetes: factors influencing the rates of subsequent diabetes.* In: Sutherland HW, Stowers JM, eds. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn.* New York: Springer-Verlag 1979, pp. 425-35.
18. Kim C, Newton K, Knopp R. *Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes.* Diabetes Care 2002;25:1862-8.
19. Cheung NW, Byth W. *Population health significance of gestational diabetes.* Diabetes Care 2003;26:2005-9.
20. Lencioni C, Volpe L, Miccoli R, Cucurru I, Chatzianagnostou K, Ghio A et al. *Early impairment of β -cell function and insulin sensitivity characterizes normotolerant Caucasian women with previous gestational diabetes.* Nut Metab Cardio Dis 2006;16:485-93.
21. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis.* Lancet 2009;373:1773-9.
22. Marshall W, Carpenter MD. *Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease.* Diabetes Care 2007;30(suppl. 2):S246-50.
23. Bo S, Valpreda S, Menato G, Bardelli C, Botto C, Gambino R et al. *Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? Atherosclerosis 2007;194:72-9.*
24. Kousta E, Efstathiadou Z, Lawrence NJ, Jeffs JA, Godsland IF, Barrett SC et al. *The impact of ethnicity on glucose regulation and the metabolic syndrome following gestational diabetes.* Diabetologia 2006;49:36-40.
25. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher-Todesca D et al. *Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus.* Diabetes Care 2004;27:1721-7.
26. Di Benedetto A, Russo GT, Corrado F, Di Cesare E, Alessi E, Nicocia G et al. *Inflammatory markers in women with a recent history of gestational diabetes mellitus.* J Endocrinol Invest 2005;28:34-8.
27. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell GF, Skali-Ounis N, Seely EW. *Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus.* J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3983-8.
28. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K et al. *The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population.* JCEM 2005;90:4004-10.
29. Albareda M, Caballero A, Badell G, Rodríguez-Espinosa J, Ordóñez-Llanos J, de Leiva A et al. *Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy.* Metabolism 2005;54:1115-21.
30. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. *Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3227-35.
31. Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, Ghio A, Cucurru I, Pellegrini G et al. *C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes.* Diabetes Metab Res Rev 2007;23:135-40.
32. Volpe L, Di Cianni G, Lencioni C, Cucurru I, Benzi L, Del Prato S. *Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease.* J Endocrinol Invest 2007;30:873-9.
33. Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A. *Abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy: association with endothelial dysfunction.* Diabetes Care 2002;25:560-4.
34. Hannemann MM, Liddell WG, Shore AC, Clark PM, Tooke JE. *Vascular function in women with previous gestational diabetes mellitus.* J Vasc Res 2002;39:311-9.
35. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A et al. *Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes.* Diabetes Care 1998;2:2111-5.
36. Volpe L, Cucurru I, Lencioni C, Napoli V, Ghio A, Fotino C et al. *Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus.* Diabetes Care 2008;31(5):e32.
37. Shah BR, Retnakaran R, Booth G. *Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus.* Diabetes Care 2008;31:1668-9.
38. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K et al. *Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history.* Diabetes Care 2006;29:2078-83.
39. Clark HD, van Walraven C, Code C, Karovitch A, Keely E. *Did publication of a clinical practice guideline recommendation to screen for type 2 diabetes in women with gestational diabetes change practice? Diabetes Care 2003;26:265-8.*
40. Rumbold AR, Crowther C. *Guideline use for gestational diabetes mellitus and current screening, diagnosis and management practices in Australian hospitals.* Aust N Z J Obstet Gynaecol 2001;41:86-90.
41. Schaefer-Graf UM, Klavehn S, Hartmann R, Kleinwechter H, Demandt N, Sorger M et al. *How do we reduce the number of cases of missed postpartum diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus? Diabetes Care 2009;32:1960-4.*
42. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.* N Engl J Med 2002;346:393-403.
43. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.* N Engl J Med 2001;344:1343-50.
44. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Quing IGT and diabetes study.* Diabetes Care 1997;20:537-44.
45. Ratner RE. *Prevention of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes.* Diabetes Care 2007;30(suppl. 2):S242-5.
46. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J et al. *Preservation of pancreatic beta-cell function and*

- prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk Hispanic women.* Diabetes 2002; 51:2796-803.
47. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C et al. *Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes.* Diabetes 2006;55:517-22.
48. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X et al. *Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions.* J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4774-9.
49. Retnakaran R, Shah BR. *Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study.* CMAJ 2009;181:371-6.
50. Taylor JS, Kacmar JE, Nothnagle M, Lawrence RA. *A systematic review of the literature associating breastfeeding with type 2 diabetes and gestational diabetes.* J Am Coll Nutr 2005;24: 320-6.