



Come prevenire/ritardare lo
sviluppo di Diabete Mellito
nelle donne con pregresso
Diabete Gestazionale:
il ruolo dell'attività fisica



V Convegno Nazionale
Centro Studi e Ricerche
Firenze 18-20 novembre 2010

MAURIZIO DI MAURO

CENTRO DIABETOLOGICO
POLICLINICO UNIVERSITARIO
CATANIA

Benefici dell'esercizio fisico

Miglioramento del controllo glicemico

Riduzione peso e del tessuto adiposo

Incremento della sensibilità insulinica

Controllo delle dislipidemia

Aumento della capacità aerobica massima

Migliorato adattamento cardio-respiratorio allo sforzo

Benefici dell'esercizio fisico

Riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2

Miglioramento funzionalità muscolare

Aumento la densità ossea

Riduzione Cancro del colon

Diabete tipo 1

Physical activity and metabolic factors

	Inactive	Occasional	Light	Moderate	Mod.Vigorous/ Vigorous	p
Heart rate, beats/min	74.1	73.3	72.8	72.2	70.7	<.09
SBP,mm Hg	147.1	146.8	146.1	146.2	145.5	<.003
DBP,mm Hg	84.6	83.8	83.0	83.3	82.7	<.001
HDL-C,mmol/l	1.12	1.13	1.14	1.14	1.16	<.007
TG,mmol/l	1.76	1.79	1.73	1.73	1.68	<.001
Insulin,pmol/l	94	86	82	80	79	<.001
Glucose,mmol/l	5.42	5.42	5.42	5.42	5.47	=.36

Diabete Gestazionale

È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2.

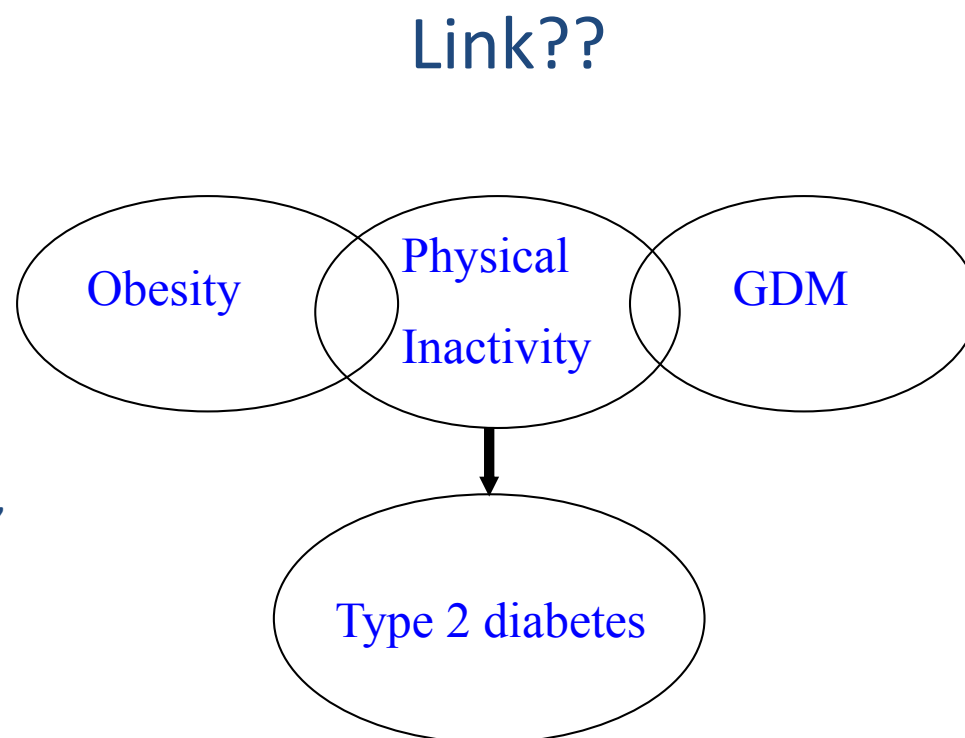
Viene diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi spesso a distanza di anni con le caratteristiche del diabete tipo 2.



Gestational Diabetes Mellitus

Background

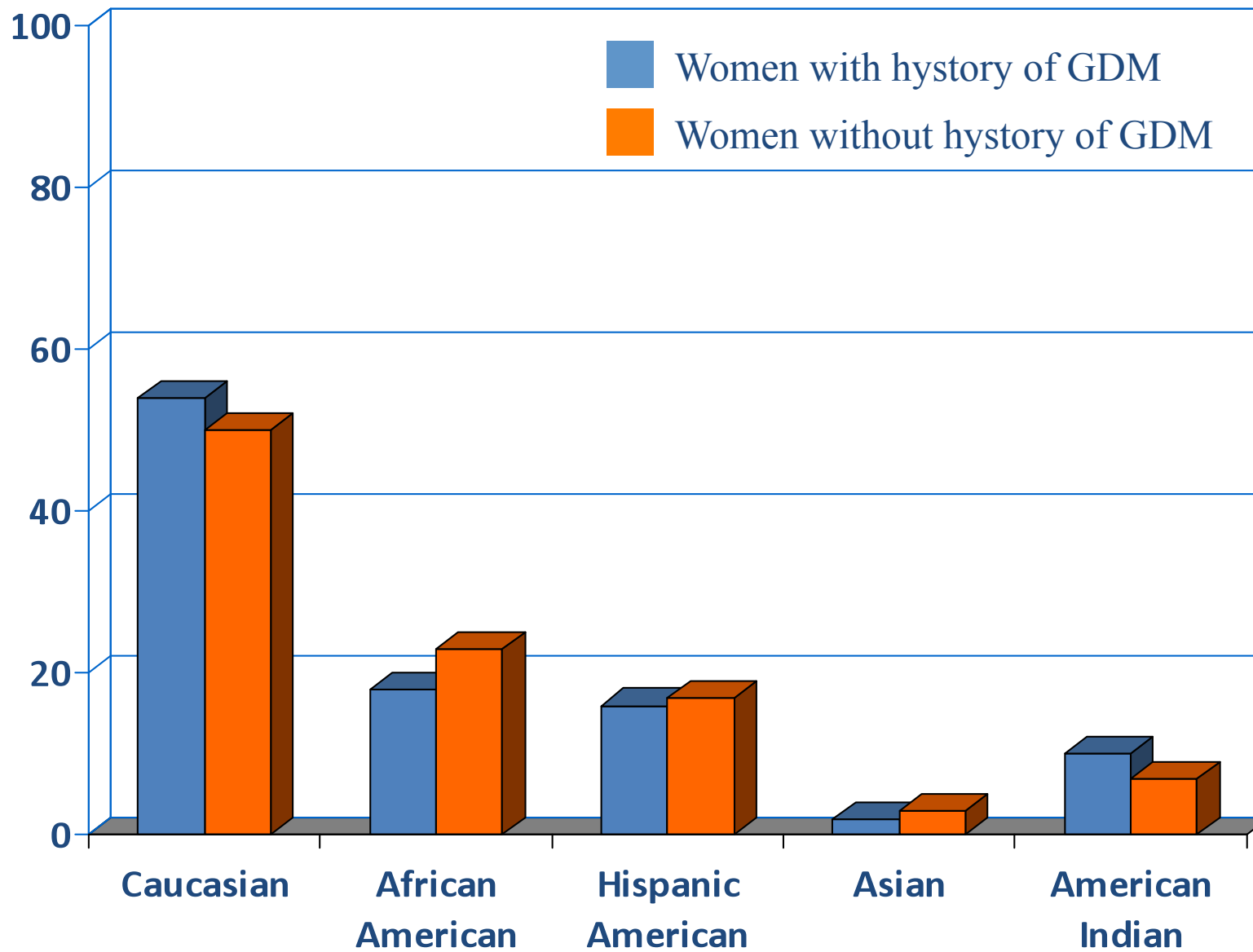
- 7-14% of all pregnancies are complicated by GDM¹
- More common in²:
 - African Americans
 - American Indians
 - Hispanic Americans
 - women with a family history of diabetes
- 50% of women with GDM will develop type 2 diabetes within 5-10 years³
- Excessive weight gain and maternal obesity increases the risk of pregnancy complications, GDM, fetal macrosomia, birth anomalies, and cesarean deliveries^{4,5}
- Medical Nutrition Therapy and Exercise are primary treatment interventions⁶



Adapted from Mottola MF⁶

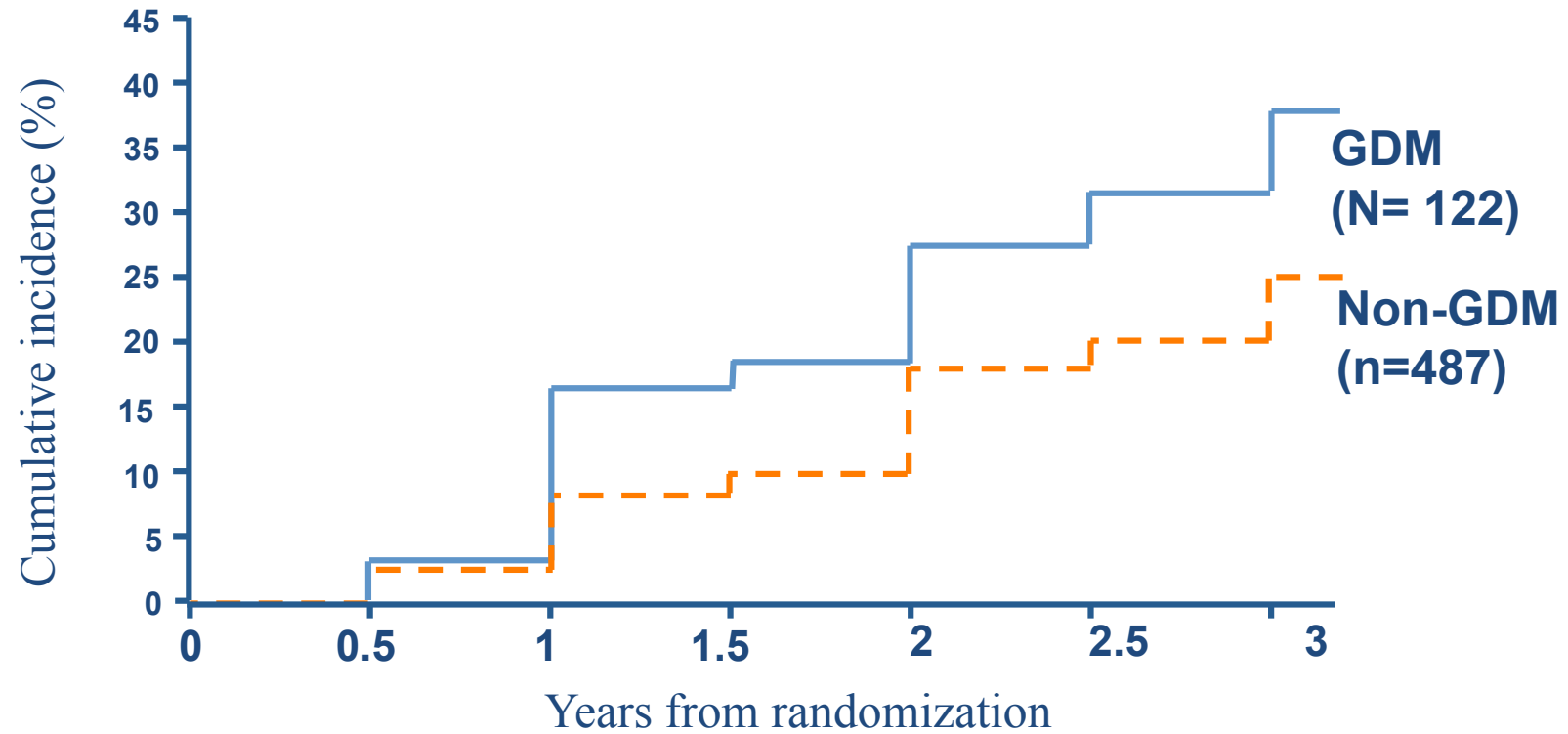
¹*Diabetes Care.* 2002;25(1):S94-6, ²Kim C et al. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1862-8, ³Ratner RE et al., J, ³Johnson et. al. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:254-258, ⁴Watkins et al. *Pediatrics* 2003;111:1152-1158, ⁵Metzger BE et al. *Diabetes Care.* 2007;30:S251-60, ⁶Mottola MF. *Curr Sports Med Rep* 2007;6:381-6

Diabetes Prevention Program

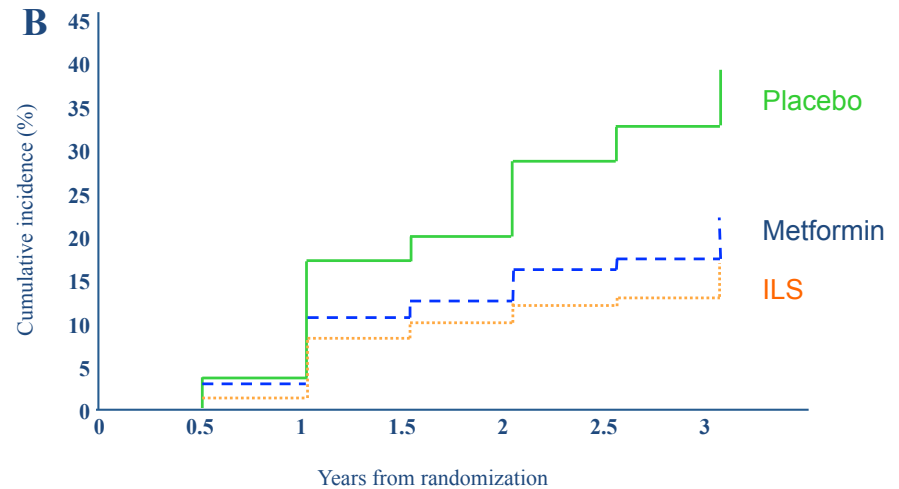
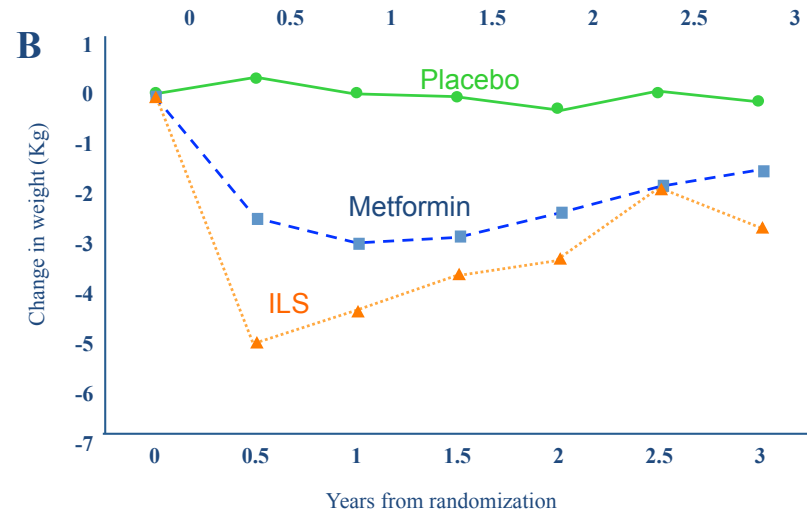
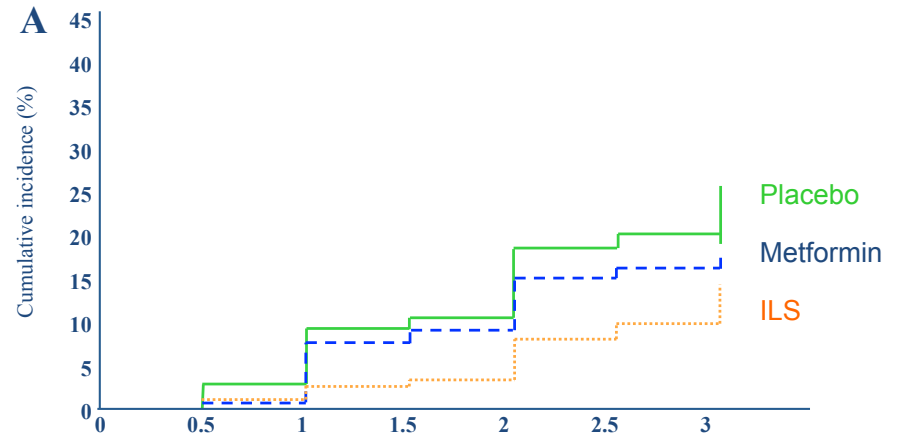
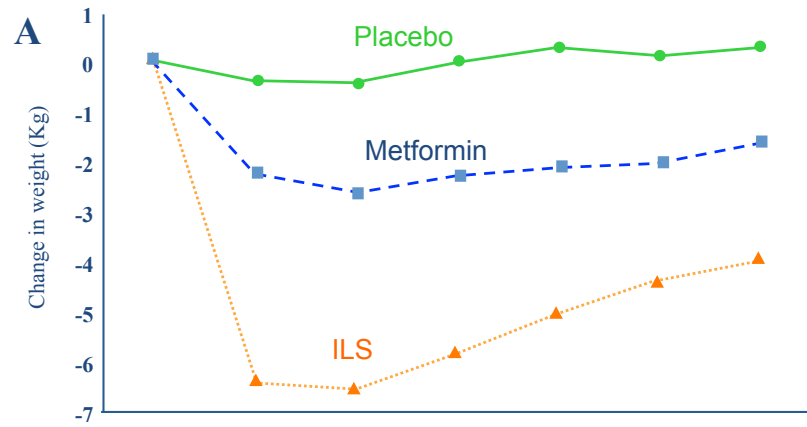


Ethnic representation of parous women with and without a history of GDM randomized into the DPP.

Diabetes Prevention Program



Diabetes Prevention Program



Change in weight and cumulative incidence of diabetes during DPP by randomized treatment group.

Panel A, Women without a history of GDM

Panel B, women with a history of GDM

Diabete Gestazionale

Donne

- Pre-eclampsia
- Parto pretermine
- Parto cesareo
- Morbilità perinatale
- IGT
- Diabete tipo 2

Bambini

- Distocia di spalla
- Distress respiratorio
- Macrosomia
- Malformazioni
- Mortalità perinatale
- Obesità, IGT, Diabete

Modificazioni Metaboliche

- **Metabolismo Glucidico**

 - Riduzione della sensibilità insulinica**

 - Aumento della risposta β -cellulare**

 - Modesto aumento delle glicemie postprandiali**

- **Metabolismo Lipidico**

 - Alterazione dei livelli circolanti di FFA,**

 - Trigliceridi, Colesterolo, Fosfolipidi**

 - (Produzione di corpi chetonici “digiuno accelerato”)**

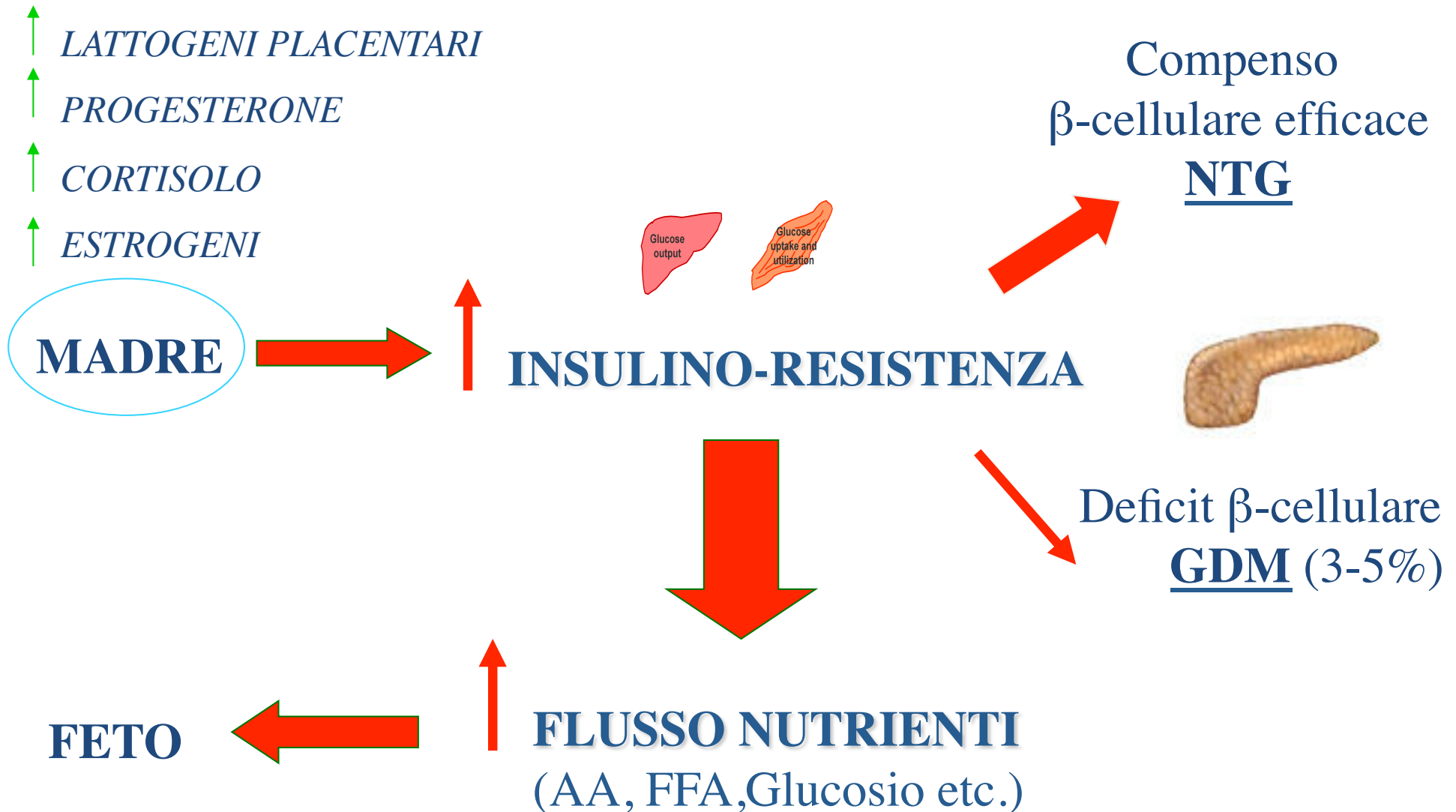
- **Metabolismo Proteico**

 - Diminuzione degli AA circolanti**

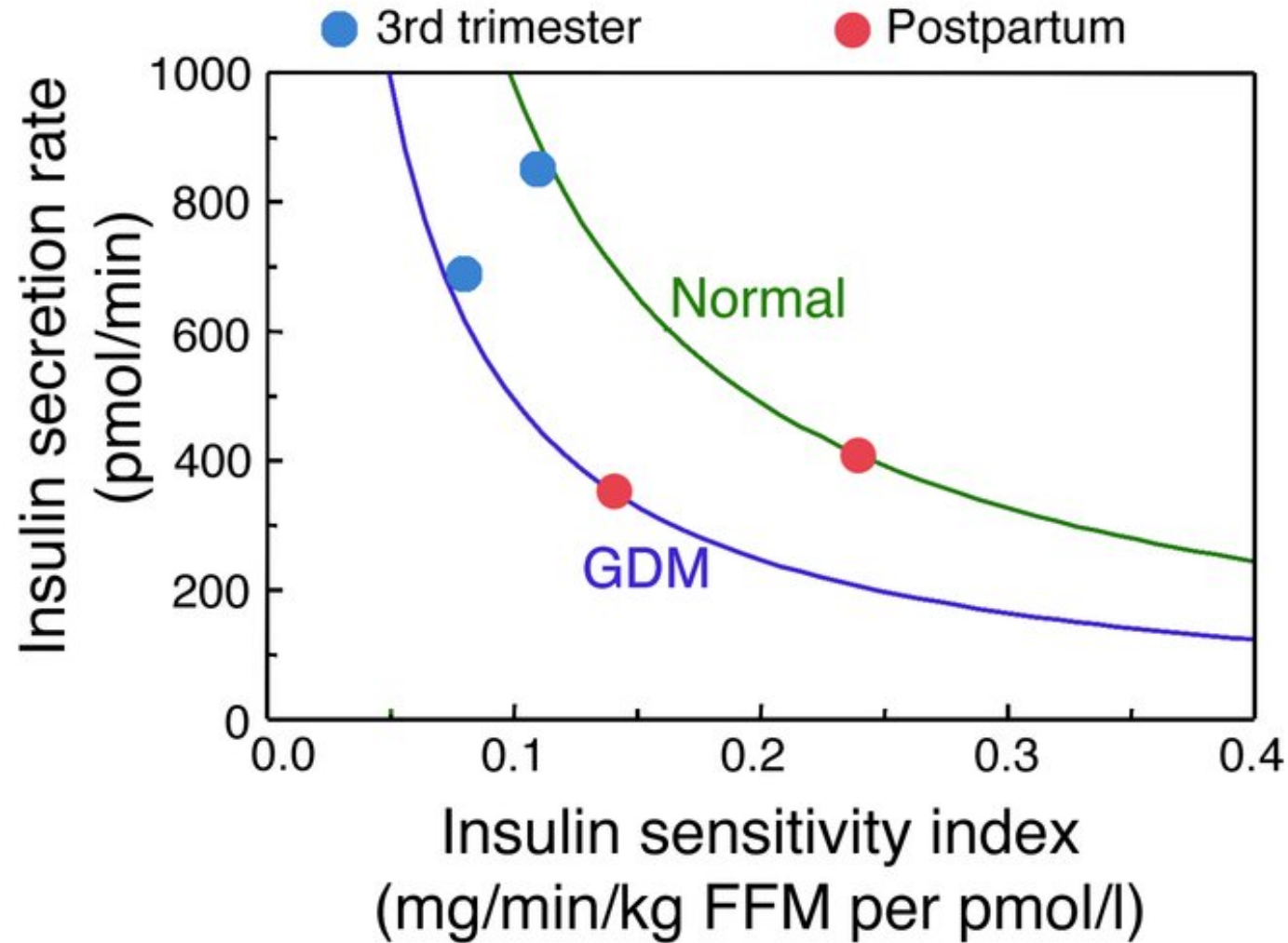
Hormones associated with modification in insulin secretion and action

Estrogens	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin concentration ↑ Insulin binding
Progesterone	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Glucose transport ↓ Insulin binding ↓ Suppression hepatic neoglucogenesis
Cortisol	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin resistance ↓ Phosphorylation of insulin receptor ↓ IRS-1
Hormon placental lactogen (hPL,Gh,PRL)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Insulin sensitivity ↑ Insulin secretion ↑ Insulin synthesis ↑ Utilization and glucose oxidation ↑ cAMP metabolism ↑ β-cell number ↑ β-cell mass
Leptin	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin resistance (?)
Glucagon	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin resistance

Modificazioni Metaboliche in Gravidanza



B-cell Defect in GDM



Diabete Gestazionale

↑↑ Insulino-resistenza



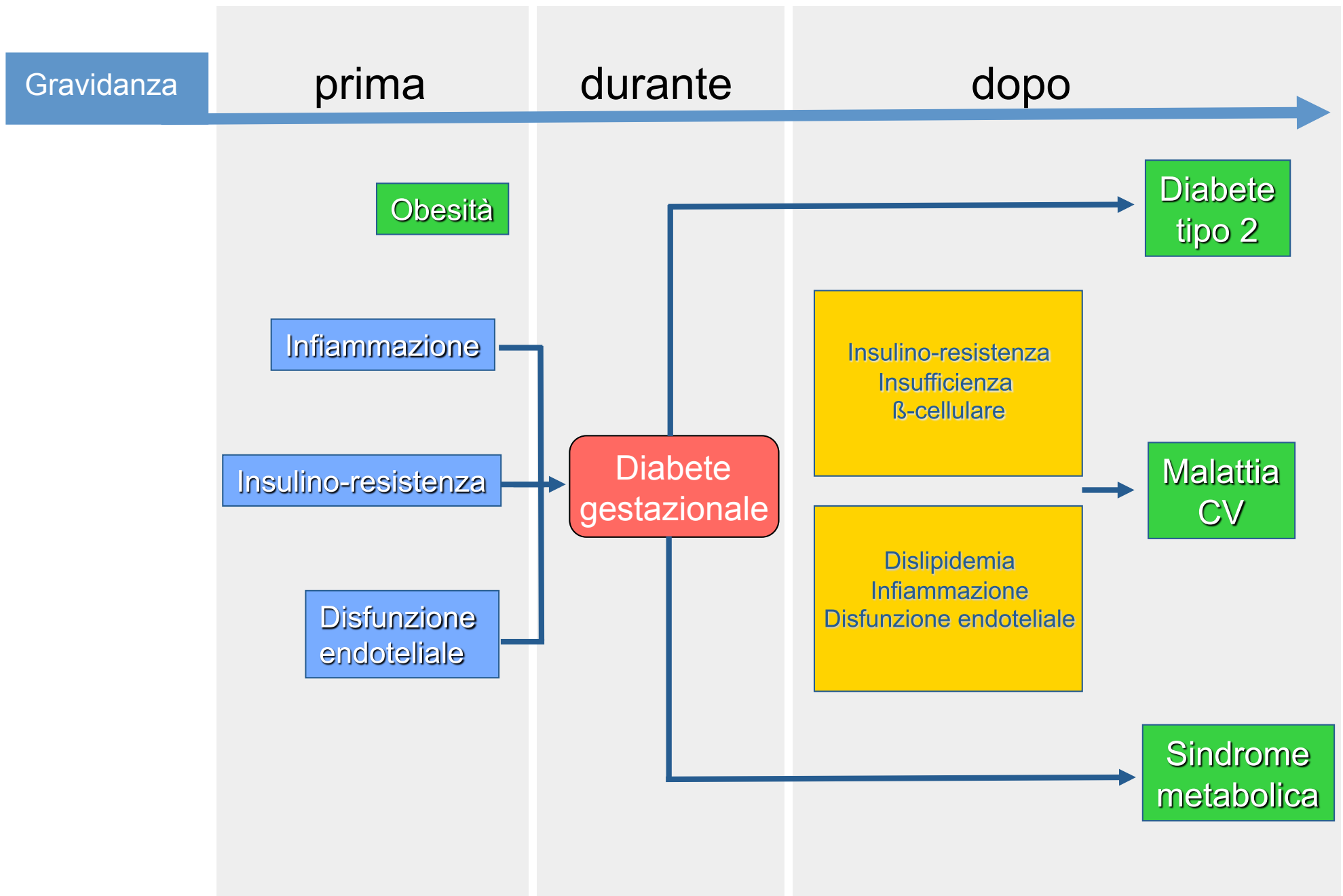
↑ Compensazione metabolica



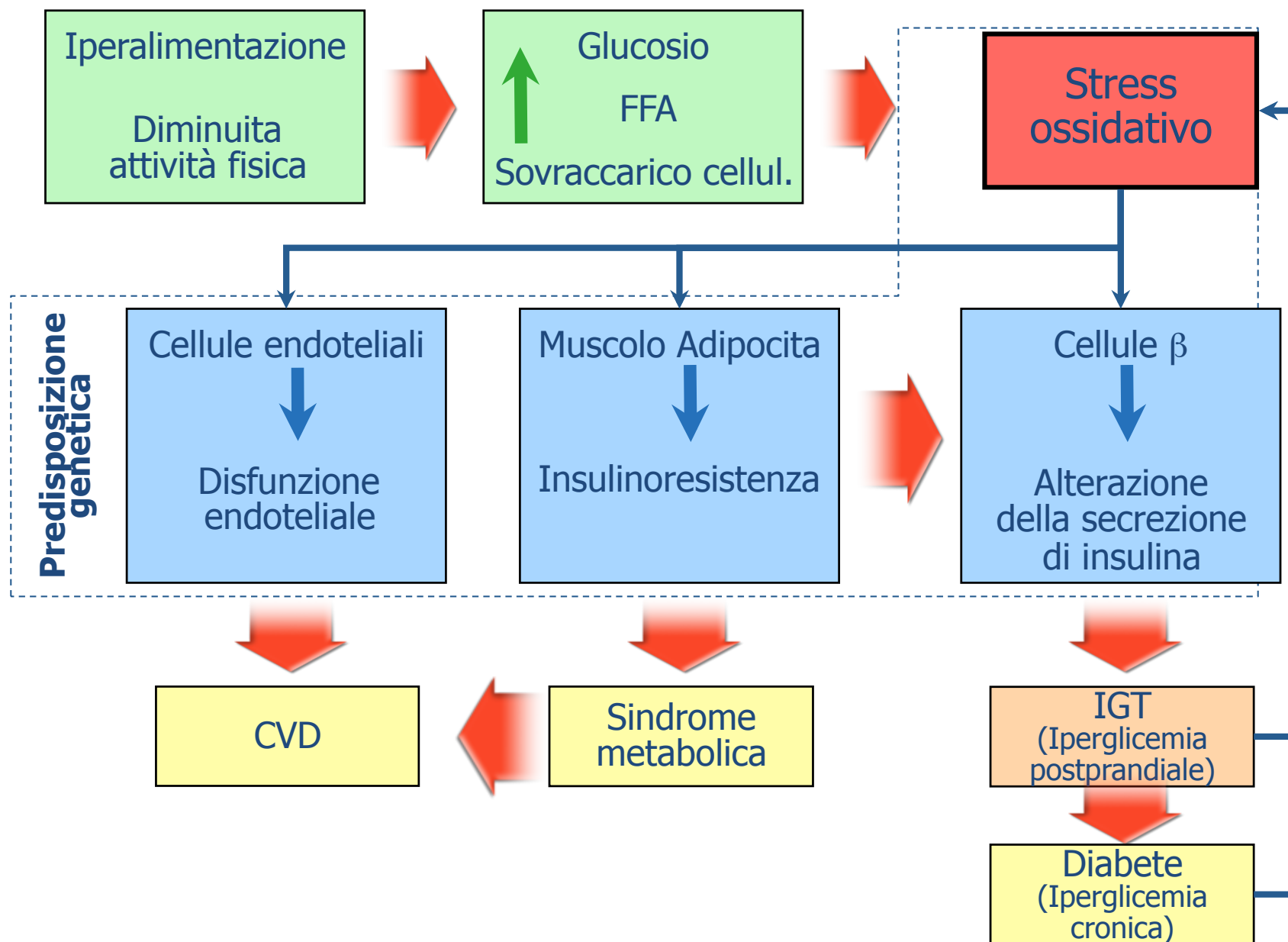
Iperglicemia materna



↑ Crescita e sviluppo fetale



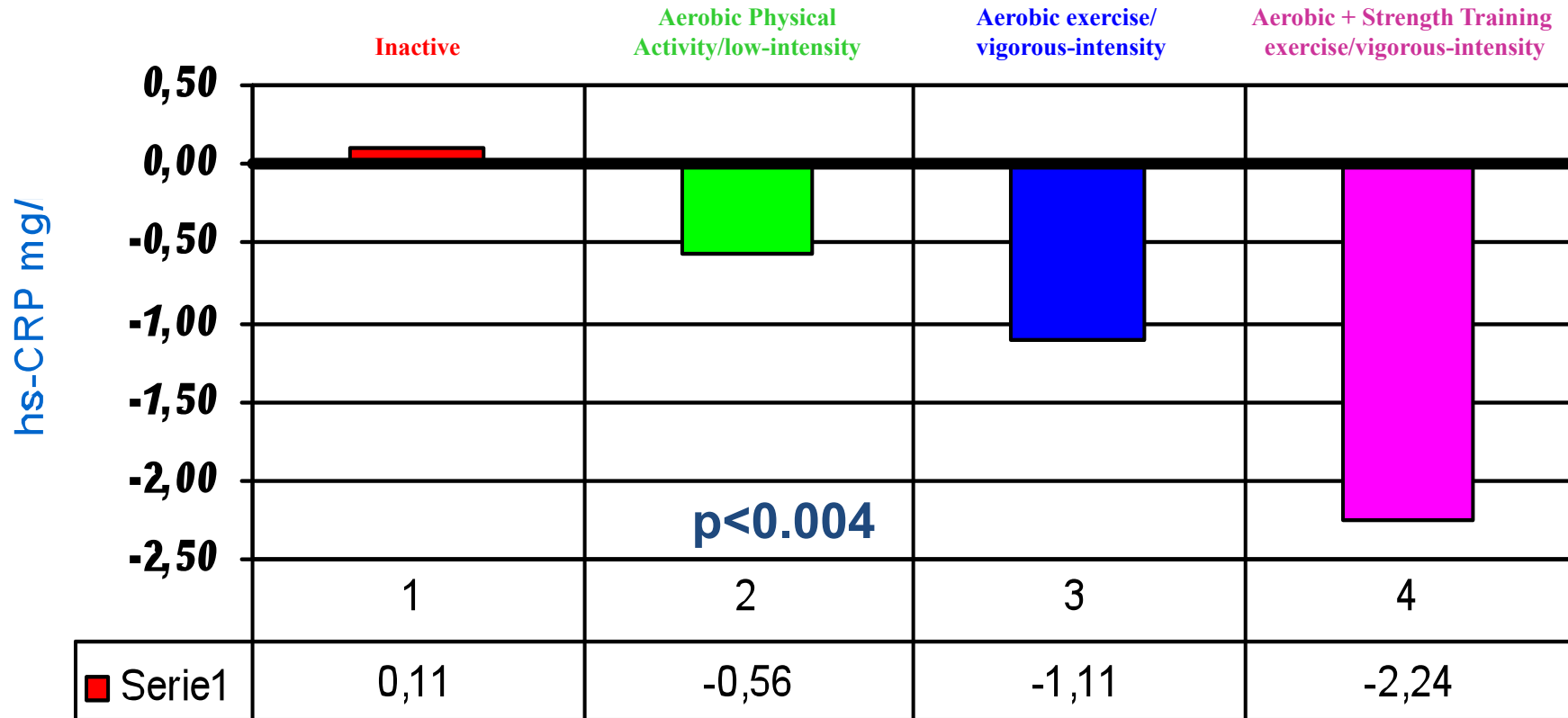
Storia naturale del diabete tipo 2



Quale l'effetto dell'Attività Fisica
nel ridurre tali fattori di rischio?

Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss

EXERCISE TRAINING and hs-CRP



+3%

- 15%
64%

- 32%

-

Conclusion

Chronic Exercise training reduce CRP levels by multiple mechanisms, including:

↑ Insulin sensitivity (HOMA-IR)

↓ Fat % (BIA), Visceral fat (Waist Circumference)

Cosa ci dice la letteratura?

Fattori confondenti

- Ostacoli all'attività fisica (sintomi della gravidanza, le responsabilità di custodia dei bambini, impegni di lavoro)
- Randomizzazione inadeguata
- Difficoltà a sviluppare programmi di A.F. accessibili (frequenza, intensità, durata, modalità)
- Scarsa compliance per il programma di Attività Fisica

Attività fisica e GDM

- **Riduzione rischio di GDM**
- Prevenire o ritardare la terapia insulinica
- Prevenzione della pre-eclampsia
- Prevenzione obesità materna post natale

A case-control study of maternal recreational physical activity and risk of GDM

Dempsey JC et al. Diabetes Res Clin Pract 2004

- A.F. ricreativa < 1 anno prima della gravidanza
↓ 51% rischio GDM
- A.F. ricreativa < 20^a settimana gravidanza
↓ 48% rischio GDM
- Entrambe ↓ 60% rischio diGDM

Prevention of Gestational Diabetes

Feasibility issues for an exercise intervention in obese pregnant women

LEONIE K. CALLAWAY, FRACP, PHD^{1,2}
 PAUL B. COLDITZ, FRACP, FRCPC, PHD^{3,4}
 NUALA M. BYRNE, PHD^{5,6}
 BARBARA E. LINGWOOD, MSC, PHD^{3,4}

INGRID J. ROWLANDS, PHD⁷
 KATIE FOXCROFT, RN⁸
 H. DAVID MCINTYRE, FRACP⁹
 FOR THE BAMBINO GROUP*

The intervention group received an individualized exercise program with an energy expenditure (EE) goal of 900 kcal/week, while the control group received routine obstetric care. The primary out-

DIABETES CARE, VOLUME 33, NUMBER 7, JULY 2010

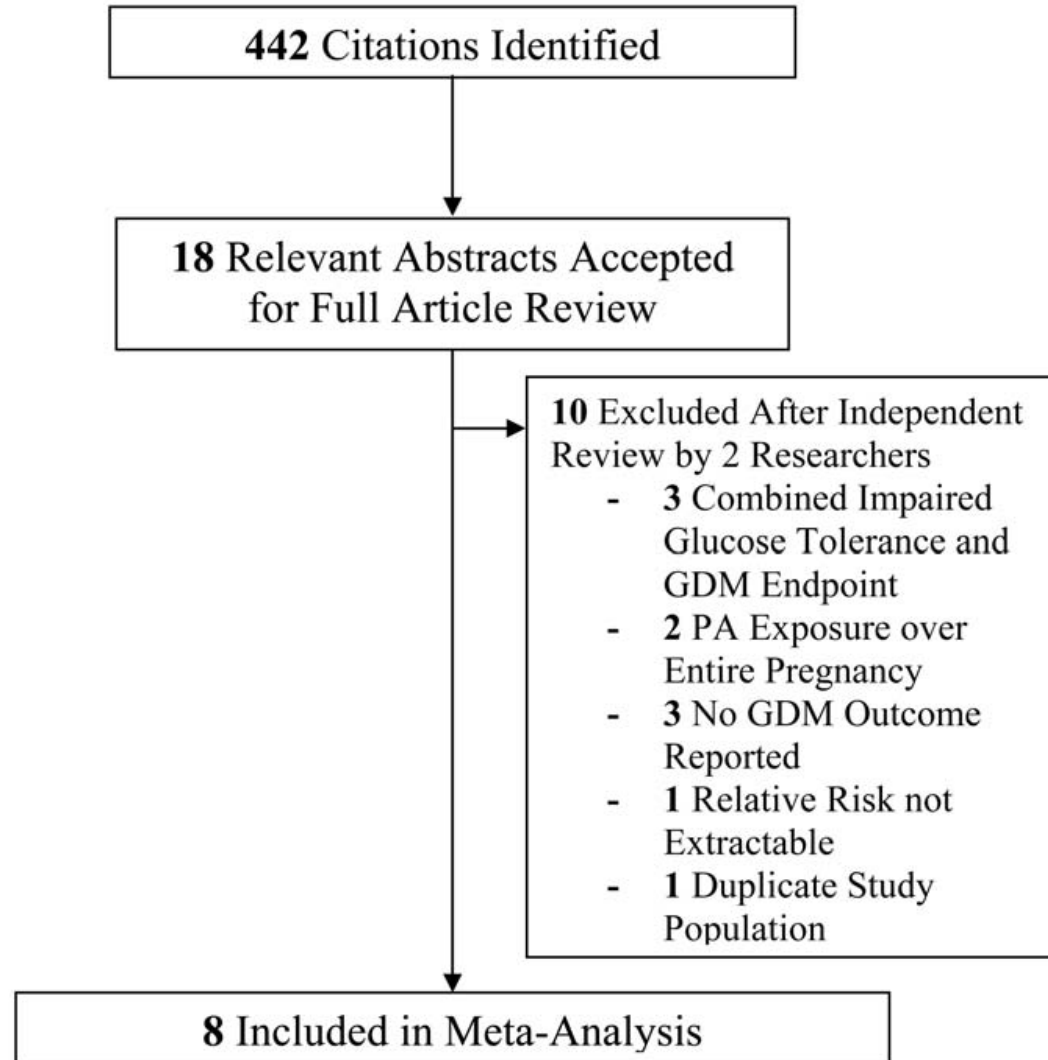
Table 1—Physical activity and metabolic outcomes at various time points for women in the control group and exercise intervention group

	12 weeks			20 weeks			28 weeks			36 weeks		
	Control	Intervention	P	Control	Intervention	P	Control	Intervention	P	Control	Intervention	P
n	25	25		19	21		19	22		16	19	
MET h/week [median (IQ range)]	6.7 (7.5 ²)	9.7 (10.12)	0.23	9.9 (22.5)	16.9 (22.2)	0.16	7.5 (14.1)	15.0 (11.2)	0.067	2.8 (9.0)	9.6 (11.0)	0.05
>900 kcal/week [n (%)]	7 (28%)	10 (40%)	0.37	9 (47%)	15 (71%)	0.12	8 (42%)	16 (73%)	0.04	5 (31%)	10 (53%)	0.2
HOMA-IR [mean (SD)]	2.49 (1.04)	2.74 (1.72)	0.73	2.21 (1.0)	2.13 (1.68)	0.40	3.53 (1.96)	2.89 (1.27)	0.11	3.82 (3.0)	3.04 (1.84)	0.18
Fasting insulin [mean (SD)]	12.42 (5.06)	13.76 (8.94)	0.74	11.42 (4.68)	10.95 (4.52)	0.37	16.78 (7.85)	14.67 (5.85)	0.17	20.28 (10.8)	14.59 (8.51)	0.05
Fasting glucose [mean (SD)]	4.46 (0.47)	4.47 (0.39)	0.55	4.33 (0.40)	4.28 (0.44)	0.35	4.67 (0.54)	4.38 (0.48)	0.03	4.29 (0.66)	4.18 (0.47)	0.29
GDM [n (%)]	0 (0%)	3 (12%)	0.07				3 (16%)	5 (23%)	0.57			

L'HOMA-IR non è il modo più sensibile per la valutazione dell'AF sull'IR

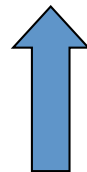
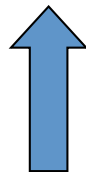
Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis

Tobias et al. Diabetes Care, September 2010

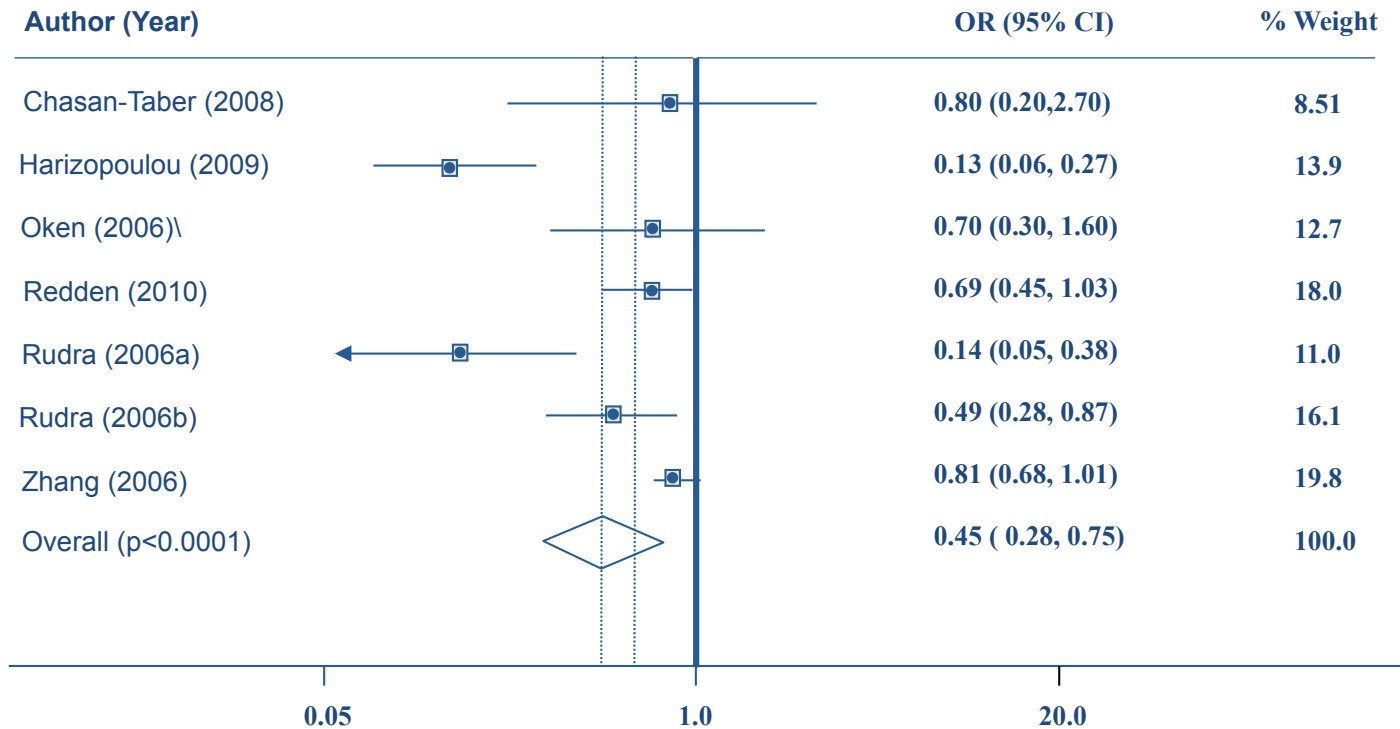


Pre-pregnancy physical activity

Author (Year)	Chasan-Taber (2008)	Dempsey (2004)a	Dempsey (2004)b	Harizopoulou (2009)	Oken (2006)	Redden (2010)	Rudra (2006)		Zhang (2006)
Study Design	Prospective Cohort	Prospective Cohort	Retrospective Case-Control	Cross-Sectional Survey	Prospective Cohort	Cross-Sectional Survey	Prospective Cohort	Retrospective Case-Control	Prospective Cohort
Total Subjects (N)	1,006	909	521	160	1,805	8,608	897	688	21,765
Cases of GDM (n)	33	42	155	40	91	808	42	216	1,428
Country of Study	US	US	US	Greece	US	US	US	US	US
Study Population	Latina Pregnancy Study	OMEGA Study	The Alpha Study	Hospital-based participants	Project Viva	Pregnancy Risk Assessment and Monitoring System (PRAMS)	OMEGA Study	Alpha Study	Nurses' Health Study II
Pre-Pregnancy Meta-Analysis	√	--	--	√	√	√	√	√	√
Early Pregnancy Meta-Analysis	√	√	√	√	√	--	--	--	--
Total Activity Measure	Energy Expenditure (KPAS Score 4-20)	Energy Expenditure (MET-Hours/Week)	Energy Expenditure (MET-Hours/Week)	Energy Expenditure (MET-Hours/Week)	Frequency (Hours/Week)	Frequency (Days/Week)	Energy Expenditure (MET-Hours/Week)	Energy Expenditure (MET-Hours/Week)	Energy Expenditure (MET-Hours/Week)

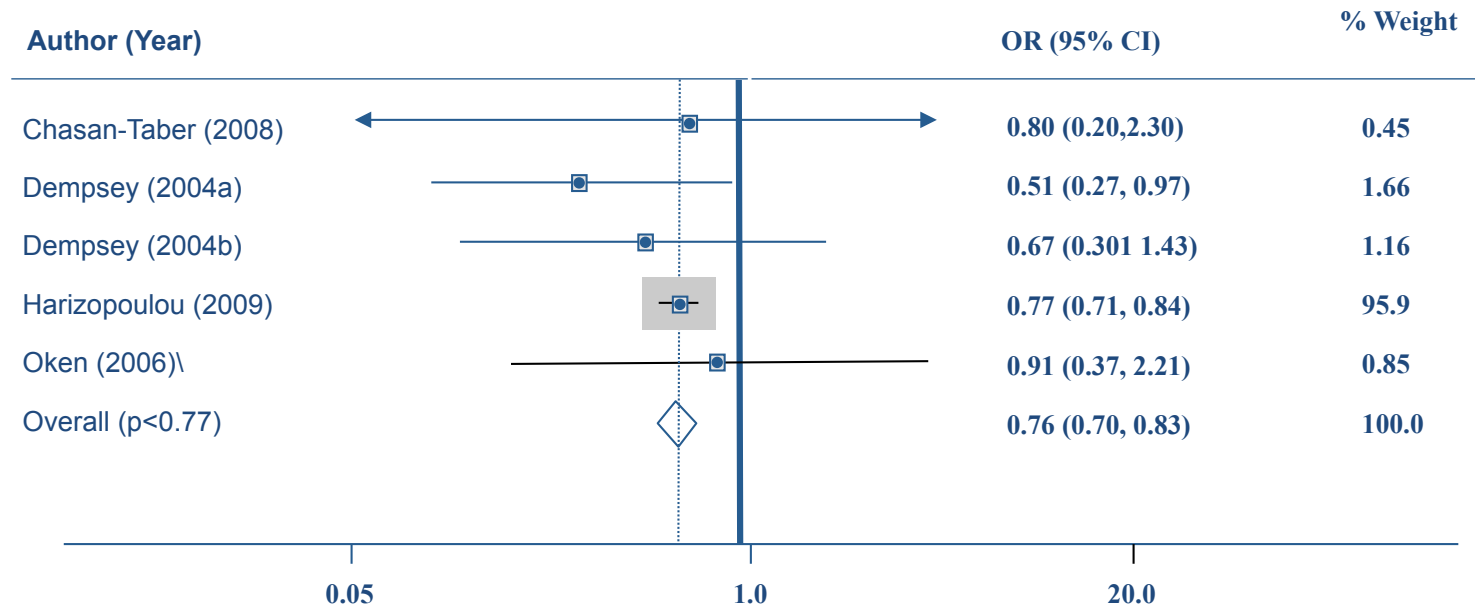


Pre-pregnancy physical activity



Riduzione del rischio di GDM = 55 %

Early pregnancy physical activity



Riduzione del rischio di GDM = 24 %

GDM

- Maggiori livelli di attività fisica prima della gravidanza o all'inizio della gravidanza sono associati ad un rischio significativamente più basso di sviluppare GDM

Attività fisica e GDM

- Riduzione rischio di GDM
- **Prevenire o ritardare la terapia insulinica**
- Prevenzione della pre-eclampsia
- Prevenzione obesità materna post natale

Tabella 2 <i>Studi che hanno valutato gli effetti dell'attività fisica sul controllo glicemico.</i>							
Autori	N. soggetti	Durata dello studio	Esercizio				Obiettivo metabolico raggiunto
			Tipo	Intensità	Durata	Frequenza	
Jovanovic-Peterson (20)	19	6 settimane	Ergometrico del braccio	50% VO _{2max}	20'	3 volte/settimana	Sì
Bung (21)	41	6-7 settimane	Cyclette	50% VO _{2max}	45'	3 volte/settimana	Sì
Garcia Petterson (24)	20	Giorno di controllo e dello studio	Camminata	2,25 km/ora	60'	Sessione singola	Sì
Brankstone (22)	32	4-6 settimane	Esercizio di resistenza fatto a circuito	Fino a F.C. ≤140 battiti/minuto	Varia	3 volte/settimana	Sì
Avery (23)	12	3 giorni	Cyclette	A riposo 35% VO _{2max} 55% VO _{2max}	30'	Sessione singola	Sì
Avery (26)	33	6 settimane	Aerobico, moderatamente intenso, parzialmente fatto a casa	70% F.C. max*	30'	3-4 volte/settimana	No
Lesser (25)	6	2 giorni	Cyclette	60% VO _{2max}	30'	Sessione singola	No

*F.C. max: frequenza cardiaca massima stimata per l'età, calcolata secondo la formula: 220 battiti/minuto – età (anni) × 0,70

Attività fisica e GDM

- Riduzione rischio di GDM
- Prevenire o ritardare la terapia insulinica
- **Prevenzione della pre-eclampsia**
- Prevenzione obesità materna post natale

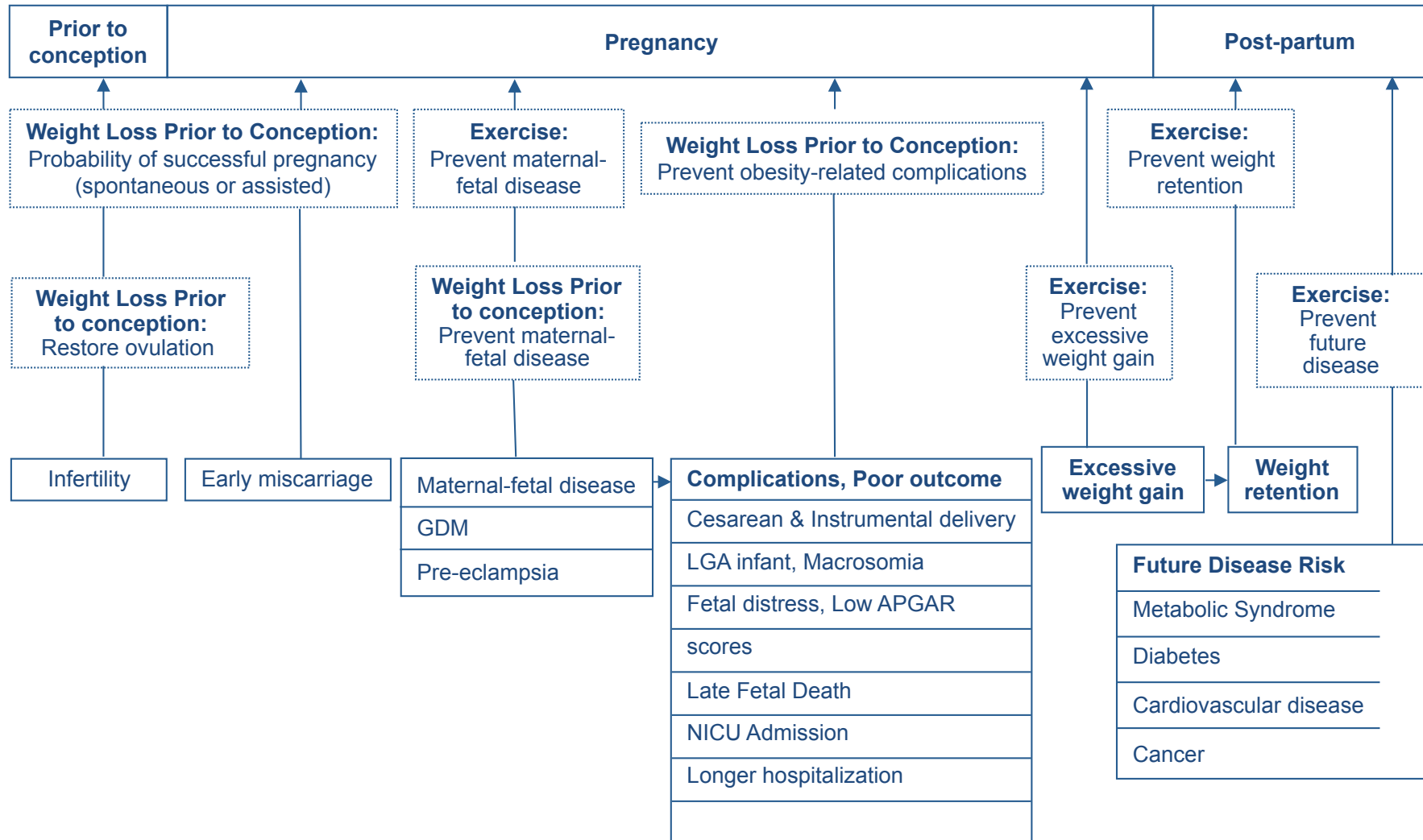
Epidemiological studies examining the relationship between physical activity and pre-eclampsia risk

Authors	Subjects	Methods	Conclusions
Saftlas et al. (2004)	2422 NPW, 172 women with GH, 44 women with PE	Interview concerning occupational and LTPA prior to 16 weeks gestation	Any LTPA reduced the risk of PE (aOR = 0.66)
Sorensen et al. (2003)	201 preeclamptic women without HELLP, 356 NPW controls	Post-partum interview; self-reported PA used to calculate weekly energy expenditure during the first 20 weeks of pregnancy and the year prior to conception	Any PA in the first 20 weeks of pregnancy decreased PE risk by 34%; light/moderate PA reduced risk by 24%; vigorous PA reduced risk by 54%; maximal intensity and number of sessions per week inversely related to PE risk
Irwin et al. (1994)	5605 active-duty US Navy personnel, including women with GH ($n = 244$), mild ($n = 182$) and severe ($n = 33$) PE, eclampsia ($n = 7$), unspecified hypertension ($n = 28$)	Diagnosis and occupation determined from database; occupations classified according to physical activity exposure	Nulliparous women: high levels of occupational lifting significantly reduced PE risk (RR = 0.68); non-significant trend towards reduced PE risk among women whose jobs required more standing, lifting, exertion, and industrial machinery use; parous women: moderate occupational exertion and lifting increased PE risk
Marcoux et al. (1989)	Women with PE ($n = 152$) and GH ($n = 251$), 505 NPW controls	Post-partum interview and questionnaire	The RR of PE decreased as hours of PA per week increased; inverse relationship between the RR of PE and maximal LTPA intensity.

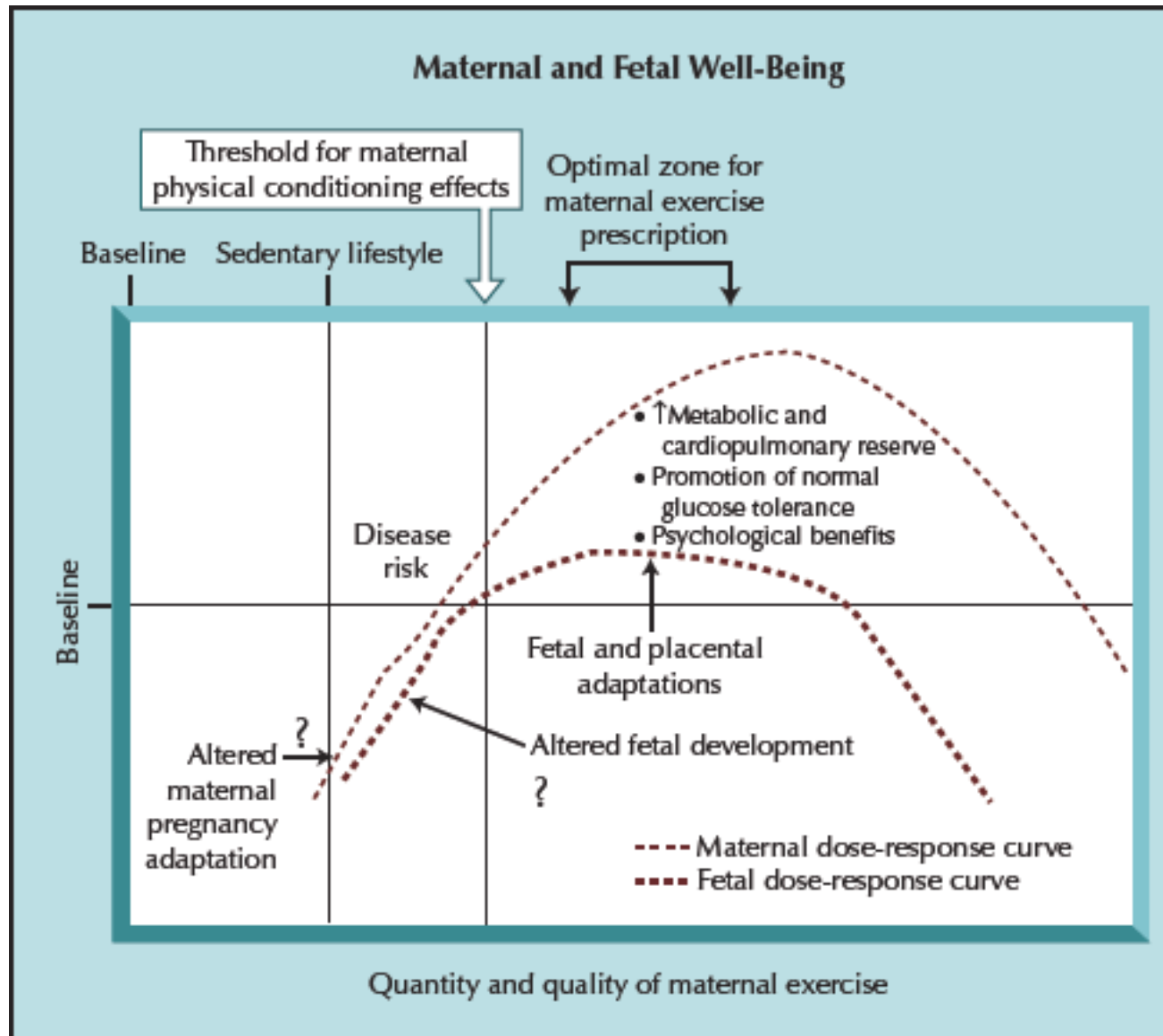
Attività fisica e GDM

- Riduzione rischio di GDM
- Prevenire o ritardare la terapia insulinica
- Prevenzione della pre-eclampsia
- **Prevenzione obesità materna post natale**

Reproductive risks associated with obesity and benefits of exercise prior to conception, during pregnancy, and post-partum



Attività fisica minima necessaria a mantenere o ottenere benefici per la salute durante la gravidanza. Uno stile di vita sedentario e l'inattività fisica mettono la madre e il feto a rischio di malattia attraverso un alterato adattamento materno alla gravidanza (Wolfe et al. 2003)



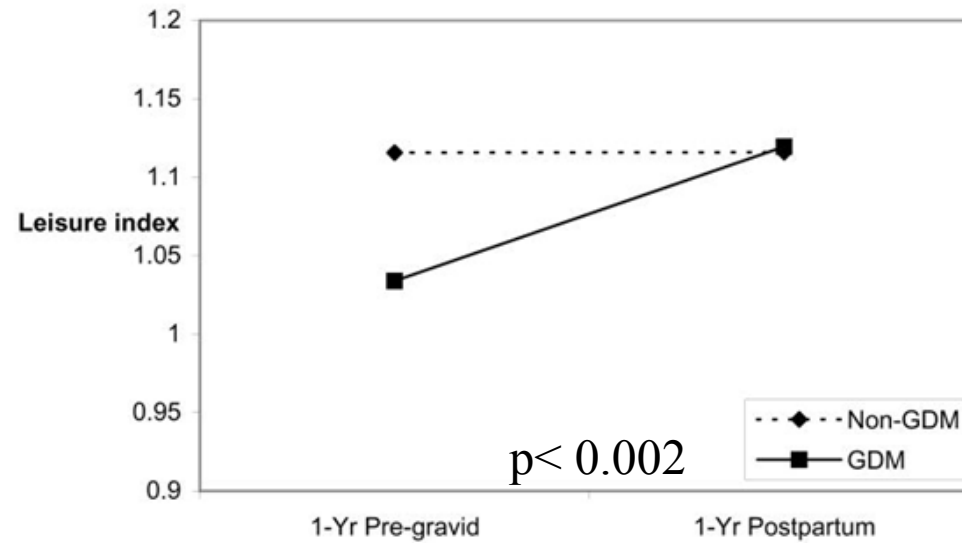
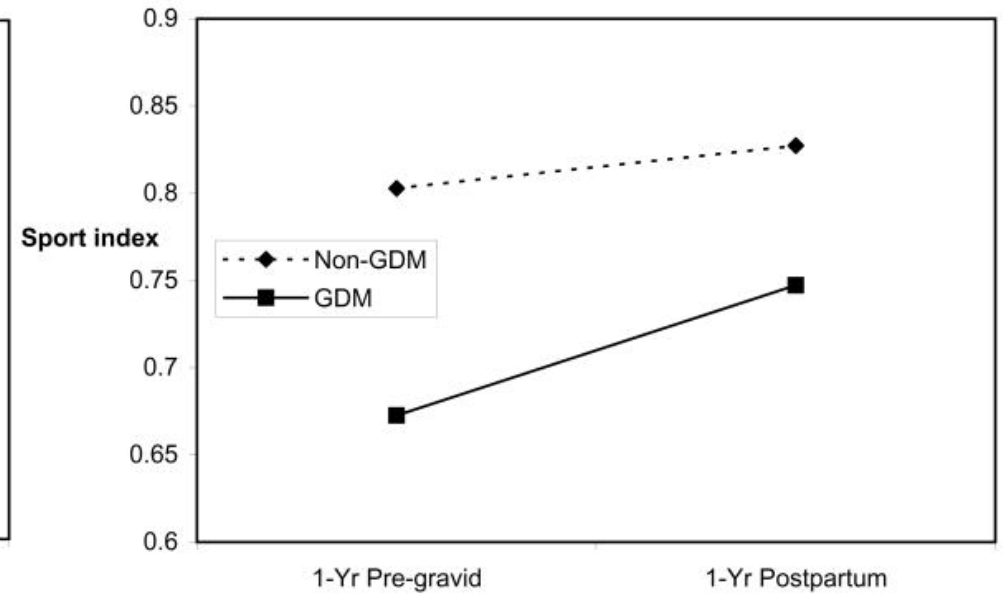
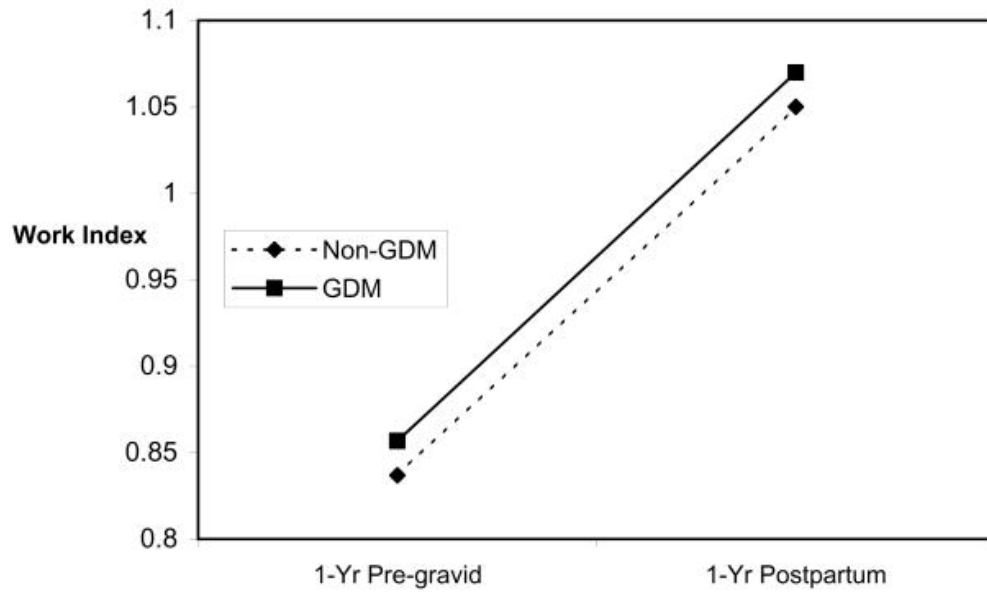
Characteristics of study participants, stratified by presence (n=58) or absence (n=180) of GDM, on assessment on 3 occasions: (i) prior to antepartum OGTT, (ii) at 3-months postpartum, and (iii) at 1-year postpartum

	Non-GDM (n=180)	GDM (n=58)	p
<i>Baseline Characteristics</i>			
Age (yrs)	34.4 [4.2]	33.9 [4.0]	0.444
Weeks' gestation at OGTT (wks)	30.0 [28 – 32]	29.0 [27 – 31]	0.041
Family history of DM (%)	46.1	55.2	0.231
Parity:			0.679
Nulliparous (%)	48.5	45.3	
One or more (%)	51.5	54.7	
Smoking exposure:			0.189
Never (%)	63.9	72.4	
Remote (%)	35.0	25.9	
Current (%)	1.1	1.7	
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	23.6 [21.5–27.5]	25.3 [22.3–30.3]	0.040
Pre-gravid physical activity:			
Work index	2.3 [1.9–2.8]	2.4 [2.0–2.9]	0.472
Sport index	2.3 [1.8–3.0]	2.0 [1.5–2.5]	0.010
Leisure-time index	3.0 [2.8 – 3.3]	3.0 [2.5–3.3]	0.013
Working outside of home (%)	92.2	91.4	0.837
<i>3-months Postpartum</i>			
Months postpartum	3.1 [2.9–3.6]	3.0 [2.9–3.4]	0.505
BMI (kg/m ²)	25.9 [23.4–30.0]	27.0 [23.7–31.0]	0.177
Waist circumference (cm)	84.5 [79.0–93.0]	89.7 [81.0–96.5]	0.043
Physical activity:			
Sport index	2.0 [1.8–2.5]	1.8 [1.5–2.0]	0.016
Leisure-time index	3.3 [2.8–3.3]	2.8 [2.5–3.0]	0.001
<i>1-year Postpartum</i>			
Months postpartum	12.2 [11.6–13.1]	12.1 [11.6–13.0]	0.398
BMI (kg/m ²)	24.6 [22.0–28.5]	26.7 [22.5–30.5]	0.137
Waist circumference (cm)	84.0 [77.2–91.4]	87.1 [80.0–94.5]	0.070
Physical activity:			
Work index	3.0 [2.5–3.4]	3.1 [2.6–3.5]	0.302
Sport index	2.5 [1.8–3.0]	2.0 [1.5–2.6]	0.078
Leisure-time index	3.3 [2.8–3.5]	3.3 [2.8–3.5]	0.957
Working outside of home (%)	40.8	29.3	0.119

Gestational Diabetes and postpartum Physical Activity: Evidence of lifestyle change one year after delivery

Retnakaran R. et al., Obesity 2010

Characteristics of study participants, stratified by presence (n=58) or absence (n=180) of GDM, on assessment on 3 occasions: (i) prior to antepartum OGTT, (ii) at 3-months postpartum, and (iii) at 1-year postpartum



Linee Guida-Esercizio Fisico in Gravidanza

Raccomandazioni Conservative (ACOG 1985)

Durante la Gravidanza

Per donne attive: ridurre gli abituali livelli di esercizio

Per donne inattive: non iniziare esercizio fisico

Razionale

L' esercizio incrementa la temperatura corporea durante l' embriogenesi incrementando il rischio di malformazioni congenite

Shifting del sangue ossigenato e dell' energia alla muscolatura materna sottraendolo allo sviluppo del feto con disturbi della crescita

Rischio di lesioni muscolo-scheletriche materne

Danni Feto-placentari

Studi più recenti

ACOG – SOGC – CSEP - EBM 2008

- Sia l' esercizio Aerobico che di forza in gravidanza non conducono ad un aumento di:
- Parto prematuro
- Complicazioni post-gravidanza
- Anormale crescita Fetale
- Avversi outcomes neonatali

Studi Recenti

ACOG – SOGC – CSEP - EBM 2008

Rischi di non praticare esercizio fisico durante la gravidanza

- Ridotta fitness cardiovascolare e muscolare
- Eccessivo aumento di peso materno
- Diabete Gestazionale
- Ipertensione gravidanza-indotta
- Sviluppo di varici
- Trombosi venosa Profonda
- Dispnea
- Lombalgia
- Peggior accettazione dei cambiamenti fisici indotti dalla gravidanza

Linee Guida Permissive

ACOG – SOGC – CSEP - EBM 2003

Le Linee-Guida sono evidence-based

Shift dalla restriction to permission:

Durante la Gravidanza

- Per donne attive: Continuare l' esercizio Fisico
- Per donne inattive: iniziare esercizio fisico
- Tutte le donne in gravidanza senza controindicazioni dovrebbero fare esercizio aerobico e di forza

Attività fisica e Diabete Gestazionale

- Ruolo potenziale nel prevenire il diabete gestazionale e gli outcomes relativi di salute
- Ottimizzare la crescita e lo sviluppo del feto durante la gravidanza
- Ridurre al minimo il rischio che la madre sviluppi il diabete dopo la gravidanza

Attività fisica e Diabete Gestazionale

- Dovrebbe essere basata sul rischio ostetrico individuale (Canadian Diabetes Association)
- Le donne maggiormente attive prima della gravidanza hanno una bassa prevalenza di GDM
- Programmi di Attività Fisica non del tutto chiari nel controllo glicemico materno al fine di prevenire o ritardare la terapia insulinica
- Mancano indicazioni precise di programmi di Attività Fisica per ottenere i migliori risultati in donne con GDM

Conclusioni

- L'esercizio fisico moderato nel corso di una gravidanza normale è sicuro ed efficace
- Le donne sono più motivate a cambiare stile di vita sano durante la gravidanza
- La riduzione del peso gioca un ruolo positivo negli outcomes materno e fetale
- La gravidanza è il momento più opportuno per apportare modifiche dello stile di vita





Grazie per l'attenzione



MAURIZIO DI MAURO

**CENTRO DIABETOLOGICO
POLICLINICO UNIVERSITARIO
CATANIA**