

La riduzione della concentrazione di glucosio nella gravidanza non complicata da diabete

F. SINATRA, G. MAMMANA

RIASSUNTO: La riduzione della concentrazione di glucosio nella gravidanza non complicata da diabete.

F. SINATRA, G. MAMMANA

La concentrazione plasmatica di glucosio si riduce nel corso del primo trimestre di gravidanza. Ciò è dovuto principalmente a fattori metabolici e ormonali materni oltre che alla utilizzazione del glucosio da parte del feto. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare il grado di variazione della concentrazione plasmatica di glucosio nel corso della gravidanza non complicata da diabete. Sono state reclutate 123 donne per analizzare le concentrazioni plasmatiche di glucosio, a digiuno, tra la 6^a e la 10^a settimana, tra la 20^a e la 24^a settimana e tra la 32^a e la 36^a settimana. Differenze statisticamente significative sono state osservate tra le donne di età gestazionale compresa tra la 6^a e la 10^a settimana di amenorrea e quelle di età gestazionale compresa tra la 32^a e la 36^a settimana ($P \geq 0.001$). Invece, non si è riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa nella variazione dei livelli glicemici tra 6-10 settimane e 20-24 settimane e tra 20-24 settimane e 32-36 settimane di gestazione. Queste osservazioni sottolineano che la concentrazione di glucosio nel plasma diminuisce nel primo periodo di gravidanza come conseguenza dell'adattamento materno alla nuova condizione sia metabolica che ormonale.

SUMMARY: The reduction of plasma glucose concentration in non diabetic pregnancy.

F. SINATRA, G. MAMMANA

Plasma glucose concentration decreases during the first trimester of pregnancy. That's due to metabolic and hormonal maternal factors principally, besides to utilization of glucose by fetus. The goal of this study was to evaluate the grade of variation of plasma glucose concentration during non diabetic pregnancy. In our study we included 123 women and fasting plasma glucose levels were measured from 6th to 10th weeks, from 20th to 24th weeks and from 32th to 36th weeks. Significant differences were observed in women with gestational age from 6 to 10 weeks and in women with gestational age from 32 to 36 weeks after the last menstrual period ($P \geq 0.001$). Instead, the variation of glucose levels from 6-10 to 20-24 gestational weeks and from 20-24 to 32-36 gestational weeks has not showed statistically significant differences. The conclusions of these observations are that glucose plasma concentration decreases during the first period of pregnancy in consequence of maternal adaptation to new hormonal and metabolic condition.

KEY WORDS: Glucosio - Gravidanza non complicata da diabete.
Glucose - Non diabetic pregnancy.

Introduzione

I dati riportati in letteratura dimostrano che la concentrazione di glucosio nel plasma diminuisce nella donna gravida nel corso delle prime settimane di gestazione. Durante la gravidanza normale, il metabolismo materno si modifica per fornire un adeguato nutrimento sia alla madre che all'unità feto-placentare in via di sviluppo. Questo fenomeno è dovuto all'aumento dell'utilizzazione del glucosio per via della crescita fetale, particolarmente accentuato nel terzo trimestre di gravidanza. L'obiettivo del nostro studio

è stato quello di determinare il grado di variazione della concentrazione di glucosio nel plasma materno nel corso della gravidanza non complicata da diabete. Inoltre sono state prese in considerazione altre possibili variabili quale l'età e il body mass index (BMI) per valutare la possibilità di altre relazioni.

Soggetti e metodi

Lo studio è stato realizzato dal gruppo di ricerca di gravidanza a rischio del Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Scienze Ginecologiche dell'Università degli Studi di Catania. Il presente studio è stato condotto nell'arco di 15 mesi (gennaio 2004-marzo 2005). Nello studio sono state reclutate donne che afferivano al nostro stesso centro e che venivano seguite per tutta la durata della gravidanza.

Centoquarantaquattro donne gravide, volontarie, di età compresa fra 17 e 35 anni, utenti al Servizio di gravidanza a rischio del Dipartimento, sono state arruolate per partecipare allo studio. Sono stati utilizzati i seguenti criteri di esclusione: donne con diabete gestazionale o preeclampsia o altre patologie ostetriche, donne che avevano un parente di primo grado con diabete mellito, mancata assunzione di folati a partire dalla 12^a settimana di gestazione, donne che non avevano un'alimentazione regolare, alterato funzionamento renale, malattie croniche, trattamento con farmaci antifolato (antiepilettici, metotrexate, etc.), gravidanze gemellari, età materna superiore ai 40 anni, origini etniche non caucasiche. Le fumatrici e/o le donne che abusavano di farmaci, inoltre, sono state escluse dallo studio.

Sono state sottoposte ai prelievi di sangue tutte le donne reclutate, in stato di digiuno, per analizzare le concentrazioni plasmatiche di glucosio, tra 6 e 10 settimane, tra 20 e 24 settimane e tra 32 e 36 settimane. Tutte le donne gravide fra la 24^a e la 28^a settimana venivano sottoposte a test da carico orale di glucosio con 75 grammi e a distanza di un'ora dal carico veniva valutata la glicemia. Se dopo un'ora la concentrazione di glucosio era maggiore di 140 mg/dL, il test era considerato positivo e le donne venivano richiamate al più presto per essere sottoposte a un successivo test da carico di glucosio, dopo un digiuno di otto ore.

In ciascuna donna è stato misurato, anche, il livello di emoglobina glicosilata per valutarne le variazioni nel corso della gravidanza e tutte le donne incluse nello studio rientravano nella norma con valori pari a 4.50-7.0%. Così facendo sono state escluse dallo studio 15 donne di cui 8 con diabete gestazionale e 7 con intolleranza al glucosio. Inoltre altre 6 donne sono state escluse perché fumatrici e perché abusavano di alcol o farmaci. Il gruppo finale era composto quindi da 123 donne che sono state seguite nel corso di tutta la gravidanza. Tutti i soggetti analizzati sono stati informati sul motivo dell'indagine ed hanno accordato il loro consenso all'esecuzione della stessa.

Risultati

Delle 123 donne arruolate nello studio, è stata misurata la concentrazione di glucosio tra la 6^a e la 10^a, tra la 20^a e la 24^a e tra la 32^a e la 36^a settimana di gestazione.

L'analisi statistica dei risultati ($P \geq 0.001$) ha mostrato una riduzione significativa dei livelli glicemici tra le donne di età gestazionale compresa tra la 6^a e la 10^a settimana di amenorrea (79 mg/dL \pm 6.7) e quelle di età gestazionale tra la 32^a e la 36^a settimana (66 mg/dL \pm 5.7). Invece, non si è riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa nella variazione dei livelli glicemici tra 6-10 settimane (79 mg/dL

\pm 6.7) e 20-24 settimane (74 mg/dL \pm 6.5) e tra 20-24 settimane (74 mg/dL \pm 6.5) e 32-36 settimane di gestazione (66 mg/dL \pm 5.7).

Discussione

I dati in letteratura mostrano una riduzione significativa della concentrazione di glucosio nel plasma nel corso delle prime settimane di gestazione rispetto alla donna non gravida. Questa osservazione è dovuta principalmente a fattori metabolici e ormonali materni che alterano la concentrazione di glucosio nel plasma oltre che alla utilizzazione dello stesso da parte del feto. Quasi tutti i dati descrivono una riduzione della concentrazione di glucosio a digiuno nel primo trimestre di gravidanza rispetto alle donne non gravide o nel postpartum. Nelle prime fasi della gravidanza (dal concepimento alla 20^a settimana), si ha un marcato anabolismo materno con scarso apporto energetico al feto: l'omeostasi del glucosio è influenzata dall'aumento degli estrogeni e del progesterone che porta ad un'iperplasia delle cellule beta-pancreatiche e all'aumento della secrezione insulinica. L'aumentata utilizzazione periferica di glucosio ha come risultato un abbassamento dei valori materni di glicemia a digiuno. Nei tessuti periferici aumentano i depositi di glicogeno e a ciò si aggiunge una riduzione della produzione epatica di glucosio. Pertanto le diabetiche tipo 1 generalmente sviluppano episodi ipoglicemici nel primo trimestre di gravidanza. Inoltre, i livelli materni di aminoacidi circolanti sono ridotti, mentre quelli di acidi grassi, trigliceridi e chetoni sono aumentati. I meccanismi materni di compensazione di questo stato di "digiuno accelerato" sono rappresentati dall'aumentato catabolismo materno. Col progredire della gravidanza (dalla 20^a settimana al parto) si ha, invece, insulino-resistenza: con l'aumento del lattogeno placentare umano (hPL) prodotto dal sincizio trofoblasto viene stimolata la lipolisi dal tessuto lipidico. Il rilascio di glicerolo e di acidi grassi riduce l'utilizzo materno sia del glucosio sia degli aminoacidi, e così facendo, si risparmiano questi substrati energetici per il feto. L'azione dell'hPL è responsabile in parte dello "stato diabetogeno della gravidanza". La diminuzione della concentrazione di glucosio nel nostro studio era valutabile solo confrontando i valori glicemici tra la 6^a e la 10^a settimana di gestazione e tra la 32^a e la 36^a settimana. Queste osservazioni sottolineano la conclusione principale che la concentrazione di glucosio nel plasma diminuisce nelle primissime fasi della gravidanza come conseguenza dell'adattamento materno alla nuova condizione sia metabolica che ormonale. I dati in letteratura sono discordanti: la maggior parte degli Autori mostra una diminuzione tra il primo e il secondo trimestre di gravidanza, mentre altri mo-

strano un cambio tra il secondo e il terzo trimestre. Una delle possibili variabili che possono determinare questa differenza è quella della durata del digiuno prima del prelievo. Alcuni Autori, mostrano come più il digiuno sia prolungato (12 ore) è più si verifica una diminuzione della concentrazione di glucosio nel plasma al momento del prelievo. È anche possibile che le riduzioni maggiori di glucosio nel terzo trimestre di gravidanza siano dovute ad un'alimentazione materna più povera. Noi siamo stati attenti anche al momento in cui veniva effettuato il prelievo di sangue cercando il più possibile di mantenere costante l'ora e di farlo precedere da un digiuno di non oltre 10 ore. Inoltre il nostro studio per l'arruolamento dei soggetti ha utilizzato un protocollo standard che ha incluso anche l'esatta determinazione dell'età gestazionale e l'esclusione di donne con problemi di fertilità o intolleranza al glucosio o altri problemi di pertinenza ostetrica. Per quanto riguarda le concentrazioni di emoglobina glicosilata nel corso della gravidanza, non abbiamo potuto dimostrare una differenza significativa nel corso della gravidanza probabilmente anche a causa delle ridotte dimensioni del campione. La gravidanza, ed in particolare il momento del concepimento ed il primo trimestre sono momenti nei quali è necessario mantenere l'emoglobina glicosilata al di sotto del 7%, in quanto un cattivo controllo può essere responsabile di aborti o di malformazioni che poi si riscontrano alla nascita. Per questo motivo si chiede a tutte le donne diabetiche in età fertile di essere particolarmente attente ad avere costantemente una emoglobina glicosilata al di sotto del 7% che le mette al sicuro sullo stato di salute del prodotto del concepimento. Uno studio in letteratura, dimostra come sussista una diminuzione della concentrazione dell'emoglobina glicosilata nel corso della gravidanza arrivando ad una fase di plateau verso la 24^a settimana. In conclusione, i nostri risultati dimostrano una riduzione della concentrazione di glucosio nelle

primissime fasi della gravidanza. La possibile applicazione clinica di queste evidenze è rappresentata dalla gravidanza complicata dal diabete. Con la crescita placentare, vengono sintetizzate quantità maggiori di fattori controinsulinici. Una donna con diabete manifesto non è in grado di rispondere a questo stress e con il proseguire della gravidanza richiede quantità maggiori di insulina esogena. La sorveglianza dello stato metabolico della madre dovrebbe essere mirata alla evidenziazione di iperglicemie abbastanza severe che possono essere un rischio per il feto. Quindi, è necessario fare in modo che le glicemie dopo i pasti siano contenute nei limiti normali. Infatti la glicemia a digiuno ha poco valore in quanto essa, è quasi sempre normale, cosicché per fare la diagnosi è necessario eseguire la prova da carico di glucosio. Invece la glicemia dopo il pasto deve essere tenuta sotto controllo e non dovrebbe superare i 120-140 mg/dl. Se la correzione dietetica non è sufficiente bisogna instaurare una terapia appropriata. L'aumento di richiesta insulinica, circa il 30% in più rispetto al fabbisogno pregravidico, è grossolanamente equivalente all'incremento endogeno che si ha in una normale gravidanza. Nelle donne gravide con diabete, la risposta insulinica post-prandiale è ritardata ed il picco dell'insulina si verifica un'ora dopo il pasto, contrariamente ai trenta minuti degli individui normali. Lo stato glicemico materno, per una eventuale riclassificazione, dovrebbe essere valutato almeno 6 settimane dopo l'espletamento del parto con eventuale ricontrollo a distanza di tre anni circa. L'educazione delle pazienti dovrebbe includere anche una corretta pianificazione familiare in modo da mantenere una ottimale regolazione glicemica in vista di una eventuale successiva gravidanza. Inoltre, le pazienti dovrebbero anche essere educate a modificare eventuali stili di vita nocivi attraverso ad esempio, il mantenimento di un normale peso corporeo o eseguendo attività fisica.

Bibliografia

1. CAMPBELL D.M., SUTHERLAND H.W., PEARSON D.W.M.: *Maternal glucose response to a standardized test meal throughout pregnancy and postnatally*. Am J Obstet Gynecol 171:143-146, 1994.
2. SCHMIDT M.I., DUNCAN B.B., REICHEL A.J. et al.: *Gestational diabetes diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcome*. Diabetes Care; 24:1151-1155, 2001.
3. BARTHA J.L., MARTINEZ-DEL-FRESNO P., COMINO-DELGADO R.: *Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy*. Am J Obstet Gynecol; 182: 346-350, 2000.
4. GRIN M.E., COEY M., JOHNSON H. et al.: *Universal risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome*. Diabetic Med; 17: 26-32, 2000.
5. ROSSI G., SOMIGLIANA E., MOSCHETTA M., BOTTANI B., BARBIERI M., VIGNALI M.: *Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. Results from a randomised study*. Acta Obstet Gynecol Scand; 79: 649-654, 2000.
6. HANNA F.W.F., PETERS J.R.: *Screening for gestational diabetes; past, present and future*. Diabet. Med. 19, 351-358, 2002.
7. KUMARI A.S.: *Pregnancy outcome in women with morbid obesity*. Int. J. Gynaecol. Obstet. 73, 101-107, 2001.
8. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: *Clinical practice recommendations 2001: gestational diabetes mellitus*. Diabetes Care, 24(Suppl 1):S77-S79, 2001.