



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA

Scuola di specializzazione di Ginecologia e Ostetricia

DIABETE PREGESTAZIONALE



American Diabetes Association.



Royal College of
Obstetricians &
Gynaecologists



ACOG
THE AMERICAN CONGRESS
OF OBSTETRICIANS
AND GYNECOLOGISTS

Prof. Pantaleo Greco

Proposed Classification System for Diabetes in Pregnancy

Gestational diabetes: diabetes diagnosed during pregnancy that is not clearly overt (type 1 or type 2) diabetes

Type 1 Diabetes:

Diabetes resulting from β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency

- a. Without vascular complications
- b. With vascular complications (specify which)

Type 2 Diabetes:

Diabetes from inadequate insulin secretion in the face of increased insulin resistance

- a. Without vascular complications
- b. With vascular complications (specify which)

Other types of diabetes: genetic in origin, associated with pancreatic disease, drug-induced, or chemically induced

Data from American Diabetes Association, 2012.

Il diabete pregestazionale complica l'1-2% di tutte le gravidanze e rappresenta il 13-21% dei casi di diabete in gravidanza

- ▶ L'outcome di una gravidanza complicata da diabete pregestazionale è correlato al grado di controllo glicemico e alla severità delle complicanze cardiovascolari e renali preesistenti
- ▶ Le prime settimane di gravidanza sono particolarmente importanti per evitare l'insorgenza di malformazioni congenite indotte dall'iperglicemia (embriopatia diabetica)
- ▶ Il rischio di complicazioni della gravidanza è simile per le pazienti affette da diabete di tipo 1 e di tipo 2 ma quelle con diabete di tipo 1 hanno più frequentemente complicazioni microvascolari pregestazionali e un maggior rischio di sviluppare ipo e iperglicemia severe (inclusi episodi di chetoacidosi)

RISCHI FETALI E NEONATALI

► Malformazioni congenite: il rischio di embriopatia diabetica è 2-4 volte maggiore rispetto a donne non diabetiche ed è strettamente correlato al grado di iperglicemia (alterazioni nel metabolismo cellulare lipidico, produzione di radicali liberi, attivazione di processi di morte cellulare programmata)

1. Anomalie cardiache: tetralogia di Fallot, trasposizione dei grandi vasi, difetti settali e anomalie nel ritorno venoso polmonare
2. Difetti del sistema nervoso centrale: anencefalia, spina bifida, encefalocele, idrocefalia, anotia/microtia
3. Difetti del sistema uro/genitale

► Prematurità

► Macrosomia: complica il 40-60% delle gravidanze con diabete pregestazionale. Feti macrosomici sono a maggior rischio di distocia di spalla e di traumi durante il parto. Il controllo glicemico peri-partum e del primo trimestre ha un impatto maggiore nel ridurre il rischio di macrosomia rispetto a quello nel terzo trimestre

- ▶ Abortività spontanea: tassi di abortività 2-3 volte maggiori rispetto a pazienti non diabetiche. Possibili spiegazioni includono: maggior tasso di malformazioni congenite, effetti tossici dell'iperglicemia, disturbi vascolari materni che conducono ad insufficienza utero-placentare
- ▶ Fetal growth restriction: pazienti affette da diabete di tipo 1 con compicenze microvascolari o ipertensione hanno un rischio 6-10 volte maggiore
- ▶ Polidramnios: l'iperglicemia fetale induce poliuria. Strettamente correlato a valori di HbA1c materni e a macrosomia fetale.
- ▶ Complicazioni neonatali: ↑ rischio di ipoglicemia neonatale (per iperplasia cellule β pancreatiche indotta da iperglicemia materna), eritrocitosi, iperbilirubinemia, ipocalcemia, distress respiratorio (per ritardata maturazione polmonare indotta dall'iperglicemia) e cardiomiopatia
- ▶ Mortalità perinatale: il rischio aumenta sensibilmente per valori di HbA1c > 6
- ▶ Outcome a lungo termine: ↑ rischio di sviluppare diabete, obesità e altre complicazioni cardiovascolari in età adulta

RISCHI MATERNI

- ▶ Preeclampsia e ipertensione gestazionale: rischio 3-4 volte maggiore, soprattutto in caso di complicazioni microvascolari e renali
- ▶ Progressione delle complicanze microvascolari:
 1. Retinopatia diabetica: Ipertensione, fumo, iperlipidemia e ipoglicemia sono state associate ad accelerazione della retinopatia in gravidanza. In particolare, le pazienti affette da retinopatia proliferativa potrebbero manifestare dei peggioramenti per lo più transitori per le variazioni emodinamiche e vascolari gravidiche.

UNA RAPIDA CORREZIONE DEI VALORI GLICEMICI è STATA ASSOCIATA AD UN PEGGIORAMENTO DELLA RETINOPATIA DIABETICA! (la correzione rapida dell'iperglicemia potrebbe ridurre il volume intravascolare con successiva vasocostrizione)
 2. Nefropatia diabetica: Pazienti con ipertensione mal controllata, ridotta GFR e proteinuria > 3 g/24 h sono ad elevato rischio di danni renali permanenti. L'ADA raccomanda il counseling per pazienti con creatininemia > 3 mg/dL e clearance < 50 mL/min: più del 40% svilupperà peggioramento permanente della funzionalità renale in corso di gravidanza

3. Disturbi cardiovascolari: l'espansione della volemia potrebbe smascherare precedenti disturbi subclinici (patologia coronarica, disfunzione diastolica, scompenso cardiaco)
4. Neuropatia periferica e autonoma: La gravidanza sembra non avere alcun effetto sulla sua progressione. Importanza del riconoscimento della gastroparesi (DD iperemesi gravidica): influenza la terapia dietetica ed insulinica ed altre terapie mediche, può condurre a perdita di peso, malnutrizione, ipo e iperglicemia
5. Chetoacidosi diabetica: Più comune, insorgenza a livelli glicemici inferiori e maggiore rischio di mortalità in pazienti affette da diabete tipo 1. Insorgenza anche per valori ≤ 200 mg/dL per la condizione di insulino-R, stato lipolitico gravidico e alcalosi respiratoria fisiologica della gravidanza con minore capacità di compensazione.

Effettuare prontamente test per chetonuria se comparsa di vomito, nausea o dolore addominale

Complica 1-10% delle pazienti con DM tipo 1, rischio di morte fetale per ipossia e acidosi del 9-35%.

- ▶ **Taglio cesareo**: Il diabete materno non è un'indicazione all'espletamento del parto mediante taglio cesareo. Si assiste, tuttavia, ad un aumento della procedura in pazienti affette da diabete pregestazionale per maggior incidenza di macrosomia, fallimento induzione di travaglio e obesità.

Management

- Raggiungimento e mantenimento di un controllo glicemico ottimale
- Screening, monitoraggio e intervento su complicanze diabetiche materne
- Monitoraggio e intervento su complicanze ostetriche e fetali

➤ Counseling preconcezionale:

1. Informare le pazienti in merito ai maggiori rischi correlati alla gravidanza
2. Offrire un supporto dietetico personalizzato: donne affette da DM tipo 2 con buon controllo glicemico con sola terapia dietetica non devono necessariamente iniziare terapia insulinica
3. Educare le pazienti al monitoraggio glicemico e al raggiungimento di valori target
 - Glicemia a digiuno ≤ 95 mg/dL
 - Glicemia post-prandiale 1 h: ≤ 140 mg/dL
 - Glicemia post-prandiale 2 h: ≤ 120 mg/dL

Per le pazienti affette da DM tipo 1, questi valori potrebbero essere di difficile raggiungimento senza il rischio di ipoglicemie. L'ADA suggerisce per queste pazienti valori meno severi modulati sulla pratica clinica

4. Supplementazione con acido folico: ADA e ACOG raccomandano almeno 0.4 mg/die. L'Endocrine Society suggerisce 5 mg/die a partire da tre mesi prima dell'interruzione della contraccezione

5. Monitoraggio HbA1c: riflette la glicemia delle 8-12 settimane precedenti. I livelli di HbA1c si riducono fisiologicamente in corso di gravidanza per l'incremento e l'aumentato turn-over dei globuli rossi.

- L'ADA raccomanda valori di HbA1c < 6%
- Se il raggiungimento di tale target conduce a frequenti episodi di ipoglicemia, ottenere HbA1c < 6,5-7%
- Sconsigliare la gravidanza a donne con HbA1c > 10%
- Il monitoraggio dell'HbA1c andrà ripetuto una volta a trimestre, alcuni Autori raccomandano la misurazione una volta al mese in caso di scarso controllo glicemico

6. Modificazione terapeutiche: Gli ipoglicemizzanti orali vengono sospesi e viene introdotta la terapia insulinica. Per donne in terapia con Metformina con eccellente controllo glicemico, tale terapia può essere mantenuta durante il periodo del concepimento in quanto il mantenimento dell'euglicemia durante l'organogenesi risulta più importante dello switch terapeutico che può essere effettuato successivamente

7. Valutazione delle comorbidità associate:

- Funzionalità renale e proteinuria
- Funzionalità tiroidea (frequente associazione con DM tipo 1)
- ECG
- Esame del fundus oculi: se non eseguito nei sei mesi precedenti al concepimento. Se positivo, ADA suggerisce l'esame ad ogni trimestre e una volta all'anno nel post-partum
- Controllo dell'ipertensione: sospendere ACE-i e ARBs per effetto teratogeno. ADA suggerisce valori target PA 160-120/105-80 mm Hg. Se presente danno d'organo < 140/90 mm Hg

➤ Primo trimestre:

1. Eseguire test e valutazioni sopra riportate se non eseguite nel periodo preconcezionale
2. Valutazione ecografica: stima epoca gestazionale e detecting di alcune anomalie precoci (es. anencefalia)
3. Il diabete materno non incrementa il rischio di aneuploidie
4. Prevenzione della preeclampsia: ADA raccomanda nella pazienti ad alto rischio, inizio di terapia con ASA dalla 12° settimana

➤ Secondo trimestre:

1. Valutazione della gravidanza ogni 2-4 settimane, più frequentemente se scarso controllo glicemico
2. Se eseguito screening per aneuploidie, ricordare che i livelli di MSAFP, uE3 e inibina A sono ridotti in caso di diabete
3. Approfondita ecografia morfologica: focus su anatomia cardiaca (4 camere, tratto di efflusso, 3 vasi). Valutazione accrescimento fetale e liquido amniotico.

➤ Terzo trimestre:

1. Valutazione dell'accrescimento e del benessere fetale, del liquido amniotico e rapido riconoscimento di complicanze (es. minaccia di parto pretermine, preeclampsia).

Detecting di un feto LGA a partire dalla 26-28° settimana: epoca di massima espressione dei recettori insulinici. Timing dei controlli da definire caso per caso

- Timing del parto: Programmare induzione tra la 38°-40° settimana, anticiparla con timing definito caso per caso in base alle complicanze e al grado di controllo glicemico.

Durante il travaglio monitorare ogni ora la glicemia: prendere in considerazione infusione ev di insulina e destrosio, soprattutto in pazienti con DM tipo 1, in caso di scarso controllo glicemico

Terapia

➤ **Terapia dietetica:**

- Carboidrati: 40-50% kcal totali
- Proteine: 20% kcal totali
- Grassi, in particolare polinsaturi: 30-40% kcal totali
- ✓ Pazienti sottopeso: 30 kcal/kg nel 1° trimestre, 36-40 kcal/kg nel 2°-3°
- ✓ Paziente normopeso: 30 kcal/kg nel 1° trimestre, 36 kcal/kg nel 2°-3°
- ✓ Pazienti sovrappeso: 24 kcal/kg per tutta la gravidanza
 - Colazione: 10-20% calorie totali (momento di > insulino-R)
 - Pranzo: 20-30% calorie totali
 - Cena: 30-40% calorie totali
 - Snack: 30% circa calorie totali

➤ **Terapia insulinica:**

- La necessità insulinica giornaliera varia nel corso della gravidanza: ↑ nel primo trimestre, ↓ nel tardo primo trimestre/inizio secondo trimestre, ↑ dalla 28°-32° settimana con successivo ↓ dalla 35° settimana soprattutto in pazienti con DM tipo 1. Se il calo supera il 5-10% della dose totale, eseguire prontamente monitoraggio benessere fetale.

- **Tipi di insulina:**

1. Rapida azione: Lispro e Aspart. Minimo passaggio trans-placentare e assenza di teratogenesi dalle evidenze. Riducono il rischio di ipoglicemia post-prandiale
2. Intermedia-lunga azione: NPH (Neutral Protamine Hagedorn)

In caso di infusione di insulina in pompa, proseguire con il dispositivo. Non ci sono però evidenze che un suo inserimento in gravidanza migliori l'outcome fetale e materno.

- **Dosaggio:**

1. Diabete tipo 1: 0.7 U/kg nel 1° trimestre con incremento progressivo fino a 1 U/kg a termine. 50% insulina ad azione rapida prima di ogni pasto, 50% NPH 2 volte al giorno
2. Diabete tipo 2: Dosaggio continuamente modificato in base all'automonitoraggio

- **Post partum:**

- La sensibilità insulinica ritorna ai livelli pregravidici nelle 1-2 settimane successive
- Ridurre il dosaggio di insulina immediatamente dopo il parto in base all'automonitoraggio
- Educare la paziente al rischio di ipoglicemie, soprattutto in corso di allattamento
- Durante l'allattamento è possibile reintrodurre la terapia con metformina e glibenclamide