

LA TERAPIA DEL DIABETE IN GRAVIDANZA

A CHI E' RIVOLTO?

Il trattamento del diabete in gravidanza riguarda sia le donne già affette da diabete tipo 1 e 2 in epoca pregestazionale sia quelle che sviluppano un diabete gestazionale.

Nelle donne con alterata glicemia a digiuno (IFG) o con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) è opportuno eseguire un OGTT durante la gravidanza per ridefinire la severità dell'alterazione metabolica.

IL DIABETE GESTAZIONALE: DEFINIZIONE

Il diabete gestazionale è definito come una alterata tolleranza al glucosio, di gravità variabile, che insorge o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza. La definizione non fornisce indicazioni sul tipo di trattamento in gravidanza nè sull'evoluzione che la presente condizione avrà dopo il parto. Non esclude che il disordine metabolico, non noto, sia preesistente alla gravidanza stessa.

Il diabete gestazionale rappresenta il 90% di tutte le forme di diabete che si osservano in gravidanza. Si manifesta generalmente dopo la 24^a settimana di gestazione per l'elevata produzione di ormoni gonadici e placentari, responsabili di un aumento della resistenza periferica all'insulina che interferisce con la funzione recettoriale, il trasporto o il metabolismo del glucosio nei tessuti bersaglio. A livello della cellula beta pancreatica si osserva riduzione della quantità di insulina secreta, perdita della fase precoce della secrezione insulinica e aumentato rapporto proinsulina/insulina nel prodotto secreto in circolo.

DIAGNOSI

Si basa sull'utilizzo di tests di screening e diagnostici (Tabella 1) in rapporto alla presenza di fattori di rischio che devono essere individuati alla prima visita.

Nelle pazienti a basso rischio, il rapporto costo/beneficio non giustifica uno screening universale. Il Diabete Gestazionale (GDM) deve essere ricercato in tutte le altre donne in gravidanza, fra la 24^a - 28^a settimana di gestazione.

Nelle donne ad alto rischio, la ricerca del DG deve essere anticipata prima possibile. E' chiaro che in presenza di una glicemia a digiuno ≥ 126 o in qualsiasi momento della giornata ≥ 200 mg/dl, non è necessario richiedere altri accertamenti poiché entrambe le condizioni sono diagnostiche di diabete e quindi di GDM nella gravida di cui non si conosce il 'passato metabolico'. Una adeguata terapia va quindi prontamente instaurata.

Le donne affette da diabete gestazionale con storia di GDM nella precedente gravidanza sono considerate diabetiche salvo prova contraria (OGTT negativo fuori della gravidanza).

Tabella 1: Classi di rischio per G.D.M.

Soggetti a basso rischio

Membri non appartenenti a gruppi etnici con alta prevalenza di Diabete Gestazionale

(Ispanici, Nativi Americani, Americani Asiatici, Afroamerican, Isole del Pacifico)

Non storia familiare di diabete fra i parenti di primo grado.

Età inferiore a 25 anni

Soggetti normopeso prima della gravidanza (BMI<25).

Anamnesi personale negativa per alterazioni del metabolismo glicidico

Non complicanze ostetriche nelle gravidanze precedenti

Soggetti ad alto Rischio

Glicemia a digiuno ≥ 105 mg/dl

Precedente diabete gestazionale, familiarità per diabete tipo 2 (familiari di I grado), BMI ≥ 28 , età > 35 anni, : macrosomia fetale (> 4000 Kg) , large for gestational age (L.G.A.), morte perinatale, polidramnios, poliabortività, preeclampsia, elevata parità, parti pretermine, eccessivo incremento ponderale nell'attuale gravidanza (> 350 gr/sett), infezioni recidivanti del tratto urinario.

Il medico può scegliere l'algoritmo diagnostico preferito: utilizzare un test diagnostico unico (OGTT) o procedere attraverso due tappe che vedono la somministrazione preliminare di un test di screening (OGCT, Oral Glucose Challenge Test): **Tabella 2.**

Se il test di screening (OGCT) è positivo un OGTT deve essere sempre prescritto. Tuttavia, valori della glicemia ad un'ora dall'OGCT maggiori o uguali a 198 mg/dl sono già diagnostici di patologia e non necessitano di ulteriori approfondimenti. Se l' OGTT successivo ad un screening positivo, risultasse negativo può essere ripetuto fra la 32^a e 34^a settimana a giudizio del medico (**Fig.1**). L'OGTT resta a tutt'oggi l'unica prova diagnostica (**Tabella 3**).

L'OGTT può essere eseguito con 100 o 75 grammi di glucosio sciolti in acqua. Per quanto i valori soglia per la diagnosi dovrebbero essere diversi a seconda che il carico venga effettuato con 75 o 100 grammi di glucosio per os, secondo quanto indicato dal 4° Workshop Conference' sul Diabete Gestazionale viene raccomandato l'utilizzo dei criteri di Carpenter e Coustant per entrambe le modalità di carico. I valori di "cut-off" derivati dal lavoro originale di O'Sullivan & Mahan individuano una popolazione di donne con aumentato rischio di diabete tipo 2 nel corso della

vita. Carpenter & Coustant hanno poi estrapolato valori soglia più bassi mediante una formula matematica che tiene conto delle più recenti modalità di dosaggio della glicemia in laboratorio, criteri validi anche per individuare il rischio di morbilità perinatale (inclusa la microsomia).

Gli attuali protocolli per la diagnosi di questa condizione saranno modificati fra pochi mesi quando verranno resi noti i risultati dell' "HAPO study" (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) che definirà criteri univoci ottenuti mediante OGTT a due ore con 75 gr di glucosio per os, secondo una unica procedura diagnostica sia in gravidanza sia al di fuori di essa.

Le norme per una corretta esecuzione del test, sono identiche a quelle adottate fuori della gravidanza.

Tabella 2: Modalità di esecuzione dell'Oral Glucose Challenge Test (OGCT)

Alimentazione normale nei giorni che precedono il test.
 A digiuno: 50 gr di glucosio sciolti in 200 cc di acqua da bere in 5 minuti.
 Prelievo dopo 60' dall'ingestione della soluzione di glucosio. Durante il test la paziente deve restare seduta senza fumare o assumere caffè.
 Il test è considerato positivo con glicemia ≥ 7.8 mmol/L (≥ 140 mg/dl)

Tabella 3: Criteri Diagnostici di Diabete Gestazionale

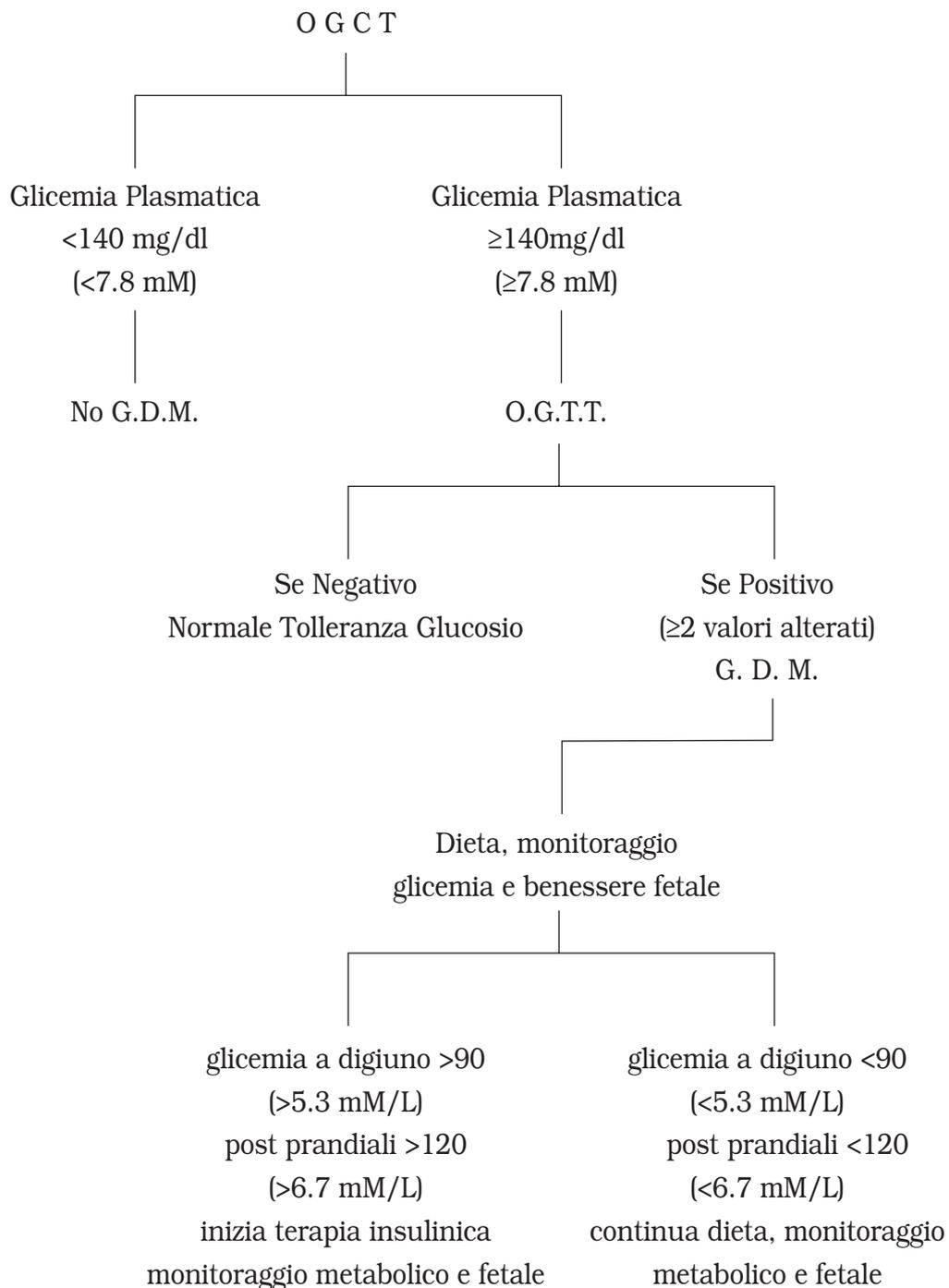
	OGCT		OGTT* (Carpenter & Coustant)	
	Glucosio 50 g x os mmol/L	mg/dl	Glucosio 75/(100) g x os mmol/L	mg/dl
Digiuno	-	-	5.3	95
1^a ora	7.8	140	10.0	180
2^a			8.6	155
(3^a)			(7.8)	(140)

I valori di glicemia sono su plasma venoso.

Il test* è considerato **positivo con due o più valori glicemici** pari o superiori ai limiti indicati.

Fig.1: Algoritmo per la diagnosi del Diabete Gestazionale (GDM)

**A tutte le gravide con rischio medio x GDM
fra la 24a-28a settimana di gestazione**



CLASSIFICAZIONE DOPO LA GRAVIDANZA

Subito dopo il secondamento si assiste ad un brusca normalizzazione della glicemia che richiede l'immediata sospensione della terapia insulinica eventualmente introdotta durante la gestazione. Tuttavia, il 60% delle donne con pregresso GDM sviluppa un diabete manifesto entro 15 anni dal parto. Le alterazioni metaboliche nel GDM sono simili a quelle descritte per il diabete tipo 2. L'obesità ed altri fattori che promuovono insulinoresistenza sembrano aumentarne il rischio. In una piccola percentuale di casi la positività di markers per il diabete tipo 1 (anticorpi anti-insulina pancreatica, I.C.A., anti insulina I.A.A., anti decarbossilasi dell'acido glutammico, G.A.D.) si associa alla comparsa di un diabete tipo 1 in gravidanza, che spesso permane o si manifesta precocemente dopo il parto.

La rivalutazione dell'assetto metabolico deve essere effettuata 6 settimane dopo il parto, secondo i criteri definiti per soggetti non in gravidanza. I soggetti risultati normali a questo primo follow-up, devono essere 'rivalutati' ogni 1-2 anni.

SCOPO DEL TRATTAMENTO

Prevenire la comparsa di malformazioni o aborti spontanei nelle prime settimane nonché le complicanze a breve (la macrosomia, la microsomia, l'ittero, l'ipoglicemia, l'ipocalcemia, la policitemia, i disturbi respiratori fino alla malattia da membrane ialine, il poli/anidr-ammios) e a lungo termine (obesità, ipertensione, diabete, sindrome metabolica) in tutti i nati di donna diabetica, legate ad un ambiente metabolico alterato in utero che può modificarne anche la suscettibilità genetica.

Da non sottovalutare le complicanze materne, vale a dire quelle acute del diabete (ipoglicemia, chetoacidosi) e l'ipertensione in tutte sue forme (gestazionale, cronica, pre-eclampsia ed eclampsia), che può anche favorire il peggioramento delle complicanze tardive (retinopatia, nefropatia, neuropatia) del diabete.

Una gestione corretta e multidisciplinare del diabete in gravidanza riduce il rischio di distocia della spalla al momento del parto, che può essere espletato a termine e per via naturale in assenza di indicazioni ostetriche o di complicanze del diabete (retinopatia proliferante, ipertensione non controllata)

OBIETTIVI DA PERSEGUIRE MEDIANTE CONTROLLI AMBULATORIALI OGNI 1-2 SETTIMANE

Controllo metabolico:

Sebbene esistano molti interrogativi circa l'appropriatezza degli obiettivi metabolici, il gruppo di studio SID Diabete e gravidanza ha raggiunto un accordo sui valori seguenti:

Glicemia capillare:

Glicemia a digiuno e preprandiali	90 mg/dl (5.0 mMol/L)
Glicemia 1h dopo i pasti	130 mg/dl (7,2 mMol/L)
Glicemia 2hr dopo i pasti	120 mg/dl (6.7 mMol/L)

Chetonuria:

Evitare categoricamente la comparsa di corpi chetonici, in grado di attraversare la placenta e di produrre effetti tossici sul prodotto del concepimento.

Emoglobina Glicata

L'emoglobina glicata (HbA1c), determinata alla prima visita e poi ogni quattro settimane, deve essere sempre mantenuta nel range di normalità.

Pressione arteriosa

Controllare la P.A. ad ogni visita ambulatoriale ($\leq 130/80$ mmHg).

Dieta ed Incremento Ponderale

Fornire un apporto calorico e nutrizionale adeguato al BMI pregestazionale e allo stile di vita della donna al fine di ottenere un incremento ponderale che oscilli fra gli 11.5 e i 16.0 Kg, nelle donne normopeso. L'incremento ponderale può raggiungere i 18 kg nelle pazienti sottopeso e i 7 kg in quelle francamente obese; approcci più aggressivi in queste ultime devono essere monitorati sotto il profilo metabolico (chetonuria) e dell'accrescimento fetale.

Se la donna è normopeso, incrementare l'apporto calorico di circa 350 Kcal/die nel secondo e 450 Kcal/die nel terzo trimestre di gravidanza per un totale di (1500-2800 Kcal/die). Se la donna è sovrappeso ridurre l'apporto calorico pur sempre in assenza di chetonuria.

La dieta deve essere composta per il 45-55% di carboidrati complessi, 20% di proteine, 30-35% di grassi. Deve comprendere 6 pasti (colazione, pranzo e cena più 2 spuntini fra i pasti principali ed 1 prima di andare a dormire) per facilitare il mantenimento dell'euglicemia e prevenire la comparsa di ipoglicemia e chetonuria.

Il fabbisogno di vitamine e sali minerali può derivare da un'alimentazione varia e ricca di frutta e verdura. Supplementi di acido folico dal concepimento e per tutto il primo trimestre (fino a 400mg/die), ferro, calcio ed altri minerali devono essere integrati e monitorati.

Terapia Farmacologica

L'ottimizzazione del controllo metabolico è una priorità dal momento che l'iperglicemia è embrio- e fetto-tossica.

Durante il primo trimestre, la riduzione del fabbisogno di insulina e della percezione dell'ipoglicemia associate a risposta controregolatoria deficitaria possono portare a severe ipoglicemie materne in relazione anche alla ricerca di un controllo metabolico ottimale in un'epoca in cui la nausea e il vomito complicano la gestione del diabete. I dati clinici disponibili nell'uomo, escludono l'associazione fra l'ipoglicemia delle prime settimane di gravidanza e malformazioni congenite, a differenza di quanto dimostrato negli animali.

Nella seconda metà della gravidanza, la crescente insulinoresistenza è responsabile dell'iperglicemia a digiuno e postprandiale e dell'iperinsulinismo fetale, talvolta parzialmente dovuta alla presenza di anticorpi anti insulina.

La terapia farmacologica del diabete in gravidanza si basa sull'utilizzo dell'insulina per la sua sicurezza e maneggevolezza.

Il fabbisogno insulinico cambia durante la gestazione: 0.7u/kg (settimane 1- 12), 0.8u/kg (settimane 12- 26), 0.9u/kg (settimane 26- 36); 1.0u/kg (settimane 36-40). Pertanto, iniezioni multiple giornaliere di insulina modificate settimana dopo settimana (prevalentemente sulla base della glicemie post prandiali) raggiungono i risultati migliori in termini metabolici, con migliori esiti della gravidanza per la madre e per il figlio. Negli ultimi anni si sta espandendo l'uso dei microinfusori di insulina che, applicati in epoca preconfezionale, possono facilitare il trattamento di gravide diabetiche selezionate, ben istruite e motivate al loro utilizzo.

Lo sviluppo della bioingegneria ha reso disponibili analoghi dell'insulina che ha arricchito le opzioni terapeutiche. Tuttavia, in gravidanza esistono problemi etici circa la sicurezza di nuovi farmaci che potrebbero nuocere al prodotto del concepimento.

Due studi multinazionali e multicentrici, di cui uno retrospettivo su l'utilizzo di LYSPRO ed uno prospettico randomizzato e controllato su ASPART in gravidanza, hanno mostrato come mostrato che entrambi gli analoghi siano sicuri ed efficaci, ottenendo migliori glicemie postprandiali e minori ipoglicemie con potere immunogenico apparentemente non diverso.

I case reports che documentano l'uso di GLARGINE durante l'embriogenesi non hanno riportato rischi aggiuntivi, mentre non ci sono dati circa l'insulina DETEMIR o GLULISINE.

Al momento, questi ultimi tre analoghi sono ancora controindicati in gravidanza.

In considerazione del fatto che assistiamo ad una crescita continua del diabete tipo2 nel mondo già in donne in età fertile, è pressante la richiesta di dati sugli ipoglicemizzanti orali in gravidanza.

Sulfaniluree quali la Tolbutamide e la Clorpropamide non trovano più impiego nella pratica clinica e pertanto attualmente l'attenzione viene posta su sicurezza, efficacia e vantaggi potenziali di Metformina, Glibenclamide e Glipizide che al momento sono tutti controindicati in gravidanza, per mancanza di adeguati studi che ne supportino l'uso.

In particolare:

Metformina

Piccola molecola anfoterica (129 Da), assorbita e eliminata immodificata nelle urine < 6 ore, attraversa la placenta in- vivo ed in- vitro senza influenzare l'uptake placentare del glucosio.

Alcune osservazioni sul suo utilizzo dal concepimento fino al parto non hanno riportato un incremento della patologia neonatale o delle complicanze della gravidanza.

Glibenclamide

Glibenclamide (~ 494 Da) e glipizide (~ 446 Da) attraversano la placenta in concentrazioni trascurabili tanto da non essere determinabili nel sangue del funicolo.

Sebbene Langer abbia dimostrato un'efficacia e sicurezza della glibenclamide sovrapponibile a quella dell'insulina nel diabete gestazionale dopo l'undicesima settimana di gravidanza, i dati sono insufficienti per poterne raccomandare l'uso.

Glinidi

Le due uniche segnalazioni sull'uso accidentale della repaglinide durante il concepimento non hanno mostrato effetti avversi.

Bibliografia Consigliata

- 1) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus
American Diabetes Association. Diabetes Care, Volume 29, Supplement 1, January 2006 S43
- 2) Wyatt J.W, Frias J.I, Hoime H.E., Jovanovic L, IONS Study Group,
Diabetic Medicine, 21- 2001-7, 2004.
- 3) D.J. Pettitt, P. Ospina, J. W. Kolaczynski, L. Jovanovic;
Comparison of an Insulin Analog, Insulin Aspart, and Regular Human Insulin With No Insulin in Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 26, 183-186, 2003
- 4) Wooldrenrink JM, van Loon AJ, Storms F, De Heide L, Hoogenberg K.
Use of insulin glargine during pregnancy in seven type 1 diabetic women. Diabetes Care 28: 2394- 2395, 2005.
- 5) Hirsch Review Article
Drug therapy: Insulin Analogues; NEJM 2005
- 6) de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT.
Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med.;333(19):1237-41. 1995
- 7) Radermecker RP, Scheen AJ.
Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. Diabetes Metab Res Rev. 2004 May-Jun;20(3):178-88.
- 8) O. Langer, DL Conway, M. Berkus, EMJ Xenakis, O.A. Gonzales.
Comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 343: 1134- 8
- 9) O Langer, Y Yogeve, E.M.Xenakis, B. Rosenn.
Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 134- 9
- 10) Hawthorne G.
Metformin use and diabetic pregnancy: has its time come? Diabet Med 23:223-227, 2006
- 11) Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM
Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 83:1575-1578, 2005
- 12) Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A.
Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone, and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. Hum Reprod 19:510-521, 2004
- 13) Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P.
Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. Hum Reprod 19: 1323-1330, 2004
- 14) A. Napoli, F. Ciampa, A. Colatrella, F. Fallucca.
Use of Repaglinide During the First Weeks of Pregnancy in Two Type 2 Diabetic Women. Diabetes Care, Volume 29, Number 10, 2326, 2006
- 15) Mollar-Puchades MA, Martin-Cortes A, Perez-Calvo A, Diaz-Garcia C.
Use of repaglinide on a pregnant woman during embryogenesis. Diabetes Obes Metab. 2007 Jan;9(1):146-7.