

## DIABETE PRE-GESTAZIONALE: GESTIONE PRIMA, DURANTE E DOPO LA GRAVIDANZA

**Coordinatore**  
Vincenzo Toscano  
**Editors**  
Marco Caputo & Renato Cozzi

Il diabete di tipo 1 (DMT1) o di tipo 2 (DMT2), pre-esistenti alla gravidanza, aumentano il rischio di complicanze materno-fetali (tabella 1). Negli Stati Uniti si stima che il diabete pre-gestazionale (DPG) complichino circa lo 0.9% delle gravidanze (1), mentre in Europa la proporzione stimata è dello 0.3-0.5% (2). Queste stime sono destinate ad aumentare, in considerazione dell'aumento della prevalenza di diabete, soprattutto DMT2, nelle donne in età fertile.

Una recente revisione di Alexopoulos e colleghi (3) analizza i rischi e le raccomandazioni per la gestione del DPG in gravidanza, basandosi su articoli in inglese presenti in Pubmed pubblicati tra il 1/1/2000 e il 31/1/2019.

Tabella 1	
Odds ratio per complicanze materne, fetali e neonatali nelle gravidanze di donne con diabete pre-gestazionale (gruppo di riferimento donne senza diabete) (3)	
Esiti	OR (IC95%)
<b>Materni</b>	
Pre-eclampsia	3.48 (3.01-4.02)
Parto cesareo	3.52 (2.91-4.25)
<b>Fetali e neonatali</b>	
Malformazioni congenite non cardiache	2.34 (1.44-3.81)
Malformazioni congenite cardiache	4.64 (2.87-7.51)
Nascita pre-termine (< 37 settimane gestazionali)	3.48 (3.06-3.96)
Nati-mortalità	3.52 (3.19-3.88)
Macrosomia (peso alla nascita > 4 kg)	1.91 (1.74-2.10)
Ipoglicemia neonatale	26.6 (15.37-46.11)
Distress respiratorio	2.09 (1.55-2.83)
Ittero	2.82 (1.60-5.00)
Mortalità perinatale	3.39 (3.02-3.81)

### FASE PRE-CONCEZIONALE

#### Counseling pre-concezionale e obiettivi glicemici

Un'adeguata **pianificazione della gravidanza** è fondamentale per ridurre il rischio di malformazioni, in quanto l'organogenesi avviene nelle prime fasi di gestazione. Purtroppo a tutt'oggi meno del 50% delle donne con DPG programma la gravidanza. A tutte le donne diabetiche in età fertile deve essere offerto *counseling* pre-concezionale, da ripetere in ogni occasione utile, informandole del rischio di malformazioni congenite associato alle gravidanze che iniziano con un controllo glicemico non adeguato e dell'importanza di una **contraccezione efficace** se non si desidera una gravidanza o non si è nelle condizioni ideali per il concepimento. La sospensione della contraccezione dovrebbe essere concordata con il curante dopo aver ottimizzato il compenso glicemico e iniziato una supplementazione di acido folico. L'*American Diabetes Association* (4) raccomanda il raggiungimento di **HbA1c < 6.5% al concepimento e < 6% durante la gravidanza**, evitando il più possibile le ipoglicemie. Le donne con DPG dovrebbero essere indirizzate, possibilmente prima del concepimento, a un centro di riferimento per il diabete in gravidanza, così da essere informate delle possibili complicanze e della necessità di intensificare la sorveglianza fetale durante la gravidanza.

#### Peso e nutrizione

L'**obesità** è un **fattore di rischio indipendente** dall'iperglicemia **per malformazioni congenite**, in particolare cardiache, e si associa spesso ad altre comorbidità che possono influire sugli esiti della gravidanza, come ipertensione, dislipidemia e sindrome delle apnee notturne (OSAS). Le donne in sovrappeso o obese devono



Amelia Caretto ([acaretto86@gmail.com](mailto:acaretto86@gmail.com))

Dipartimento di Medicina Interna a indirizzo endocrino-metabolico, *Diabetes Research Institute*, IRCCS San Raffaele, Milano

essere seguite da un nutrizionista per impostare un regime dietetico equilibrato, che miri alla perdita del 5-10% del peso corporeo prima del concepimento.

È necessario impostare un'integrazione di almeno 400 µg/die di **acido folico**, partendo almeno un mese prima del concepimento, per ridurre il rischio di anomalie congenite del sistema nervoso centrale (spina bifida). Il dosaggio ottimale di acido folico è ancora dibattuto: secondo alcune linee guida, la dose ideale nelle donne a elevato rischio malformativo, come quelle con DPG, è di 5 mg/die (5).

Tabella 2 Cosa fare prima del concepimento nelle donne con diabete pre-gestazionale	
<b>Provvedimenti diagnostici</b>	
Test di laboratorio	HbA1c. Rapporto albuminuria/creatininuria o proteinuria/creatininuria. TSH.
Valutazioni cliniche	Proporre contraccezione. Escludere OSAS in donne obese. Esame del fondo oculare. Visita cardiologica (se fattori di rischio per coronaropatia).
<b>Provvedimenti terapeutici</b>	
Interventi non farmacologici	Ottimizzare lo stile di vita e normalizzare il peso. Impostare un regime dietetico controllato.
Interventi farmacologici	Ottimizzare il compenso glicemico (HbA1c < 6.5%). Iniziare la terapia insulinica nelle donne con DMT2. Sospendere gli ipoglicemizzanti orali §. Iniziare supplementazione vitaminica (in particolare acido folico). Sospendere statine, sostituire ACE-inibitori e sartani.
§ La metformina può essere proseguita sino al concepimento, poi andrà valutato il suo utilizzo	

### Complicanze del diabete

È opportuno eseguire uno *screening* per le complicanze del diabete durante la programmazione di gravidanza (tabella 2). Nello specifico sono consigliati:

- visita oculistica con esame del **fondo dell'occhio**: in caso di retinopatia pre-proliferante può essere opportuno un trattamento di foto-coagulazione laser, poiché la retinopatia diabetica può peggiorare in gravidanza, anche per l'eventuale rapido miglioramento del compenso glicemico che si cerca di ottenere in queste pazienti. La presenza di una retinopatia *background* determina invece soltanto la necessità di periodici controlli del *fundus* nei tre trimestri;
- **rapporto albumina/creatinina urinarie** (ACR): utilizzato per documentare un'eventuale nefropatia diabetica, in alternativa o in associazione con il rapporto proteine/creatinina sulle urine delle 24 ore (PCR), che rimane il *gold standard* a gravidanza iniziata. Nelle donne con nefropatia aumenta l'incidenza di pre-eclampsia, parto pre-termine e neonati piccoli per età gestazionale. Il rischio di peggioramento della funzionalità renale con la gravidanza è basso se la nefropatia è moderata (filtrato glomerulare > 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), ma è elevato se la nefropatia è avanzata (con compromissione del filtrato glomerulare), soprattutto se sono presenti proteinuria e ipertensione arteriosa. Alle donne con insufficienza renale terminale viene in genere consigliato di intraprendere la gravidanza solo dopo il trapianto renale e non durante la dialisi. Le donne con nefropatia diabetica moderata o più grave devono essere valutate insieme allo specialista nefrologo in fase di programmazione e durante la gravidanza;
- monitoraggio dei valori di **pressione arteriosa**: va eseguito nelle donne con diabete e ipertensione cronica già diagnosticata o sospetta, mantenendo come obiettivo ottimale valori di 120/80 mm Hg. Se sono presenti altri fattori di rischio (età avanzata, familiarità, fumo, patologie renali), andrebbe esclusa anche un'eventuale patologia coronarica con ECG e/o ecocardiogramma sotto sforzo. I **farmaci** anti-ipertensivi con possibile effetto teratogeno (ACE-inibitori e sartani) vanno **sospesi** prima della gravidanza a favore di farmaci sicuri, come labetalolo, nifedipina, clonidina, alfa-metilDOPA. Anche le statine andrebbero sospese

prima del concepimento, perché non è noto il loro effetto sul prodotto del concepimento. Nelle donne ad alto rischio di pre-eclampsia, come le donne con DPG, viene consigliato l'uso di aspirina a basso dosaggio prima della 16° settimana gestazionale, sebbene vi sia ancora controversia sul dosaggio ottimale e sul suo utilizzo routinario (4);

- dosaggio dei livelli di **TSH**: permette di individuare i casi di tireopatia cronica e di instaurare prontamente, se necessario, una terapia ormonale sostitutiva con L-tiroxina.

## IN GRAVIDANZA

### Monitoraggio glicemico

In gravidanza è consigliato un monitoraggio glicemico capillare intensivo con **6-7 misurazioni al giorno**, prima e dopo i pasti (1 o 2 ore dall'inizio del pasto) e prima di dormire. Gli **obiettivi** sono glicemie capillari < 95 mg/dL a digiuno, < 140 mg/dL a 1 ora dal pasto e < 120 mg/dL a 2 ore dal pasto.

Il **monitoraggio continuo** del glucosio interstiziale (CGM) può essere d'aiuto durante la gravidanza, con un effetto potenzialmente positivo sul compenso glicemico e sugli esiti neonatali. Il recente studio clinico CONCEPTT (6) ha randomizzato 215 donne con DMT1 all'uso del CGM o del monitoraggio capillare tradizionale. Il gruppo di intervento ha riportato una maggiore riduzione del valore di HbA1c a 34 settimane gestazionali rispetto al valore all'arruolamento (differenza media -0.19%, IC95% -0.34 a -0.03, p = 0.021). Inoltre il tempo trascorso all'interno dell'intervallo glicemico raccomandato (63-140 mg/dL) era maggiore nelle donne che hanno utilizzato il CGM, che avevano anche una minor incidenza di macrosomia, ipoglicemia neonatale e ricoveri > 24 h in terapia intensiva neonatale.

### Fabbisogno insulinico e regime alimentare

Il fabbisogno insulinico in gravidanza **varia di settimana in settimana**. Nelle prime settimane gestazionali la sensibilità insulinica aumenta, con conseguente aumento del rischio di ipoglicemia. In questa fase le donne e i loro *partner* dovrebbero essere educati all'utilizzo del glucagone in caso di ipoglicemia grave. Con il progredire delle settimane gestazionali aumenta l'insulino-resistenza e di conseguenza il fabbisogno insulinico. Nelle donne con DMT1 l'aumento dell'insulino-resistenza comporta un maggior rischio di cheto-acidosi diabetica, anche per valori di glicemia vicini alla normalità, dovuto anche ad altre modifiche indotte dalla gravidanza, come l'aumento della lipolisi, la nausea e il vomito indotti dagli alti livelli di gonadotropina umana corionica. Per questo tutte le donne gravide diabetiche dovrebbero essere istruite a **misurare i livelli di chetoni** su sangue e urine. Le visite diabetologiche dovrebbero avvenire con cadenza bisettimanale, o più ravvicinate in caso di necessità, con controlli anche settimanali del diario glicemico.

Il **regime alimentare** di una donna con DPG in gravidanza deve mirare da un lato a un adeguato incremento ponderale in gravidanza, così da ridurre i rischi perinatali, e dall'altro a garantire un giusto introito di carboidrati (175 g/die), così da evitare uno stato di digiuno e chetosi e consentire un normale accrescimento del feto. Secondo le linee guida dell'*Institute of Medicine* (7) l'**incremento ponderale gravidico** adeguato varia a seconda del BMI di partenza della donna:

- sottopeso (BMI < 18.5): 12.5-18 kg;
- normopeso (BMI 18.5-24.9): 11.5-16 kg;
- sovrappeso (BMI 25-29.9): 7-11 kg;
- obeso (BMI ≥ 30): 5-9 kg.

Durante la gravidanza è importante che la donna assuma ogni giorno, con la dieta e/o con un integratore multivitaminico, circa 1 g di calcio e 600 UI di vitamina D, così da garantire un adeguato sviluppo osseo del neonato.

### Terapia insulinica

La terapia insulinica è il pilastro della terapia farmacologica delle donne con DPG in gravidanza, perché efficace e sicura, in quanto non attraversa la placenta. Tra gli analoghi insulinici, sono approvati per l'uso in gravidanza gli analoghi rapidi lispro, aspart e *fast acting* aspart e l'analogo lento detemir. Viene comunemente utilizzato l'analogo lento glargine, dati i numerosi *report* di sicurezza in gravidanza, mentre non sono ancora approvate da EMA per l'uso in gravidanza la glulisina e la degludec.

La terapia insulinica può essere impostata utilizzando uno *schema basal-bolus* (MDI) o tramite micro-infusore insulinico (CSII). Sebbene quest'ultimo sembri offrire vantaggi in termini di flessibilità, non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare una modalità rispetto all'altra. Se si opta per la terapia con CSII, è consigliato iniziarla prima del concepimento, per dare alla donna il tempo necessario per apprendere e gestire al meglio la nuova modalità di terapia.

I sistemi ad ansa chiusa, che integrano CSII e CGM, sono un valido strumento terapeutico durante la gravidanza, soprattutto per limitare la frequenza delle ipoglicemie notturne. Sistemi commercialmente disponibili (quali il Minimed 670G e il Basal IQ, quest'ultima non disponibile per ora in Italia) utilizzano algoritmi i cui obiettivi glicemici sono più alti di quelli raccomandati in gravidanza e non sono modificabili, quindi questi sistemi non possono essere utilizzati in gravidanza.

### Altri ipoglicemizzanti

**Gli ipoglicemizzanti orali non sono raccomandati** nelle donne con DPG, per mancanza di efficacia e di dati sulla sicurezza.

L'uso della **metformina** in gravidanza è ancora molto controverso, dato che attraversa la placenta. In letteratura sono presenti dati su donne con diabete, obesità e ovaio policistico che concepiscono in corso di terapia con metformina, ma pochi sono gli studi clinici randomizzati. Questo farmaco sembra associato a un minor aumento ponderale in gravidanza, ma potrebbe avere effetti a lungo termine sui neonati, come l'aumento del BMI e del grasso sotto-cutaneo, come emerge da dati raccolti rispettivamente a 4 e a 9 anni dalla nascita. Al momento è in corso uno studio clinico randomizzato (MiTy Trial, 8) per indagare gli effetti perinatali e neonatali dell'uso di metformina in aggiunta all'insulina nelle donne con DMT2.

Anche le **sulfaniluree** attraversano la placenta e al contrario della metformina sembrano promuovere un aumento ponderale materno durante la gravidanza e aumentare il rischio di ipoglicemia.

I **nuovi agenti euglicemizzanti** (inibitori di DPP-4, agonisti di GLP-1 e inibitori di SGLT-2) non sono stati ancora studiati in gravidanza e pertanto dovrebbero essere idealmente sospesi almeno 3 mesi prima del concepimento o al momento in cui la donna scopre di essere in gravidanza, nel caso questa non sia stata programmata.

### Monitoraggio fetale e parto

Le donne con DPG devono essere strettamente seguite durante la gravidanza dal punto di vista ostetrico, anche se le tempistiche dei controlli non sono univocamente stabilite (9). Sono raccomandate un'**ecografia** al primo trimestre, un'**ecografia pre-morfologica e morfologica** a 16-20 settimane e un'**ecocardiografia fetale** a 24 settimane gestazionali (in particolare in presenza di scompenso glicemico, da ripetere eventualmente alla 35-36° settimana in caso di problemi), oltre che le ecografie per monitorare la crescita fetale durante il secondo e il terzo trimestre (tabella 3). In aggiunta al conteggio dei movimenti fetali, viene raccomandato il monitoraggio cardio-tocografico, da iniziare a 32 settimane gestazionali, dapprima una volta alla settimana fino alla 34° settimana e poi due volte a settimana fino al parto.

L'*American College of Obstetrician and Gynecologist* (9) raccomanda il **parto** tra 39 settimane e 39 settimane e 6 giorni nei casi in cui non siano presenti complicanze vascolari o scompenso glicemico, mentre consiglia il parto tra 36 settimane e 38 settimane e 6 giorni nei casi di donne con complicanze vascolari o scompenso glicemico non ottimale. Durante il travaglio e il parto le glicemie vengono solitamente gestite in base a protocolli interni ai diversi istituti ospedalieri, che prevedono per lo più l'utilizzo dell'insulina in vena e il frequente monitoraggio della glicemia capillare.

### PERIODO POST-PARTUM

Dopo il parto, con l'espulsione della placenta, le donne diventano immediatamente più insulino-sensibili ed è necessario ridurre subito la terapia insulinica del 50% rispetto ai dosaggi in atto al termine della gravidanza (tabella 3). Un aiuto nella decisione degli esatti dosaggi *post-partum* può venire dai profili glicemici e dall'introito previsto di carboidrati con la dieta.

Anche nelle donne con DPG l'**allattamento** al seno ha plurimi vantaggi: facilita la perdita di peso, favorisce il legame mamma-bambino, riduce il rischio futuro di obesità del neonato. L'allattamento al seno, però, aumenta

il rischio di ipoglicemia materna, pertanto è necessario porre attenzione alla riduzione delle dosi di insulina e all'assunzione di spuntini prima dell'allattamento. Nelle donne con DPG, non obese, che allattano si raccomanda un aumento dell'introito calorico di 500 kcal/die rispetto al fabbisogno pre-gravidico.

È necessario informare la donna, soprattutto se non allatta al seno in maniera esclusiva, che l'ovulazione potrebbe riprendere rapidamente dopo il parto e pertanto consigliarle un contraccettivo efficace se non desidera una nuova gravidanza a breve termine.

<b>Tabella 3</b>		
<b>Gestione del diabete pre-gestazionale durante la gravidanza e nel <i>post-partum</i></b>		
	<b>Gravidanza</b>	<b><i>Post-partum</i></b>
<b>Monitoraggio clinico e strumentale</b>	Monitoraggio capillare intensivo con o senza CGM. Esame del fondo oculare trimestrale. Controllo di HbA1c ogni 4-6 settimane.	
<b>Monitoraggio fetale</b>	Ecografia morfologica. Ecocardiografia fetale. Valutazione ecografica della crescita. Monitoraggio cardio-tocografico fetale.	
<b>Interventi non farmacologici</b>		Supporto all'allattamento. Valutazione nutrizionale.
<b>Interventi farmacologici</b>	Iniziare/titolare la terapia insulinica. Prescrivere aspirina a bassa dose in casi specifici. Valutare l'uso di insulina ev durante il parto.	Dimezzare la terapia insulinica subito dopo il parto. Valutare la sospensione della terapia insulinica nelle donne con DMT2 §. Valutare la contraccezione.
§ La metformina è un farmaco sicuro durante l'allattamento.		

## CONCLUSIONI

Il DPG in gravidanza comporta aumentati rischi materni, fetali e neonatali e pertanto richiede una gestione complessa e multi-disciplinare, che andrebbe svolta da un *team* di esperti, che includa endocrinologi, ginecologi e nutrizionisti. La programmazione della gravidanza è il punto di partenza per una migliore gestione del diabete durante la gravidanza e per ridurre il rischio di malformazioni ed esiti sfavorevoli materni e fetali. Per riuscire ad aumentare il numero di donne con DPG che programmano la gravidanza, è necessario un *counseling* per tutte le donne con DPG in età fertile a ogni occasione utile da parte del *team* diabetologico, che deve essere adeguatamente formato a questo scopo. Inoltre fondamentale è l'aspetto della contraccezione ormonale, che da linee guida può essere prescritta alla stragrande maggioranza delle donne con DPG (10).

## BIBLIOGRAFIA

1. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, Bullard KM. Prevalence and changes in preexisting diabetes and gestational diabetes among women who had a live birth - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [2018, 67: 1201-7](#).
2. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes in 2002-2003, England, Wales and Northern Ireland. [2005](#).
3. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: a review. *JAMA* [2019, 321: 1811-9](#).
4. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* [2019, 42 suppl 1: S165-72](#).
5. National Institute for Health and Care Excellence. NG3. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. [2015](#).

6. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* [2017, 390: 2347-59](#).
7. Rasmussen K, Yaktine AL, eds; Institute of Medicine; National Research Council. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC, National Academies Press, [2009](#).
8. Feig DS, Murphy K, Asztalos E, et al; MiTy Collaborative Group. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* [2016, 16: 173](#).
9. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* [2018, 132: e228-48](#).
10. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. WHO [2015](#).