

LA TERAPIA DEL DIABETE IN GRAVIDANZA

INTRODUZIONE

Affrontando l'argomento della terapia del diabete in gravidanza, non si può prescindere dalla consapevolezza, ormai definitivamente acquisita, dello stretto rapporto esistente fra controllo glico-metabolico e "outcome" materno-fetale. Una reale **ottimizzazione dell'equilibrio glicemico** è oggi considerata **essenziale in tutte le fasi della gravidanza**:

- nelle settimane immediatamente successive al concepimento, per normalizzare i rischi di malformazioni e di abortività precoce;
- nel corso della gestazione, per evitare un'iperinsulinizzazione fetale con conseguenti alterazioni della crescita fetale;
- nelle ultime settimane, caratterizzate da un rischio elevato di morti intra-uterine di origine metabolica;
- fino alle ore conclusive, dove uno stretto controllo glicemico durante il travaglio risulta di grande importanza per evitare l'ipoglicemia neonatale.

Da qui è derivata, negli ultimi anni, una sempre maggiore aggressività terapeutica, che non ha tuttavia impedito il persistere di un eccesso di morbilità materno-fetale, le cui cause sono sicuramente molteplici, riguardando non solo i mesi di gestazione, ma anche il periodo precedente il concepimento.

PRIMA DEL CONCEPIMENTO

Numerosi studi hanno evidenziato come il rischio di malformazioni aumenti in relazione al grado di controllo glico-metabolico nella fase immediatamente post-concepimento: le prime 7-8 settimane sono considerate cruciali per la genesi delle embriopatie di più frequente riscontro nelle gravidanze complicate da diabete. Un'analoga relazione esiste fra compenso peri-concezionale e tasso di abortività precoce. Per tale motivo, nella donna diabetica **il concepimento dovrebbe sempre avvenire al termine di un periodo di ottimizzazione del controllo metabolico**: obiettivo perseguibile solamente con un'attenta programmazione della gravidanza. Al momento, però, solo una minoranza delle gravidanze in donne diabetiche risulta programmata: anche in paesi di livello socio-sanitario avanzato la percentuale di programmazione, che a sua volta dovrebbe presupporre un'attività di "counseling" su tutte le donne in età fertile afferenti ai centri diabetologici, rimane al di sotto del 50%. Per quanto riguarda gli obiettivi metabolici, non è stato individuato un livello-soglia di **HbA_{1c}** oltre il quale si verifichi un aumento del rischio di malformazioni; si considera tuttavia che valori al concepimento **che superino di almeno 1% il range** di normalità possano determinare un'**umentata incidenza di malformazioni maggiori**.

In considerazione del rischio di difetti del tubo neurale, già nella fase di programmazione della gravidanza è indicata l'assunzione di un **supplemento di acido folico**, con un dosaggio variabile da un minimo di 400 µg/die fino a 5-15 mg/die, da proseguire poi per l'intera durata della gestazione.

OBIETTIVI GLICEMICI IN GRAVIDANZA

Anche se recenti segnalazioni hanno evidenziato come la gravidanza fisiologica sia caratterizzata da valori glicemici notevolmente inferiori a quelli perseguiti nella comune pratica diabetologica, attualmente nella gestione della gravida diabetica si fa ancora riferimento agli obiettivi indicati alcuni anni fa dall'American Diabetes Association e fatti propri dalle maggiori società scientifiche internazionali. Riferendosi a determinazioni su sangue capillare intero, si punta quindi a glicemia:

- < **95 mg/dL a digiuno**;
- < **140 mg/dL 1 ora dopo il pasto**;
- < **120 mg/dL 2 ore dopo il pasto**.

In un contesto in continua evoluzione come questo trova invece applicazione ridotta un indice glicemico integrato a medio termine quale la HbA_{1c}, abitualmente considerato di riferimento fuori dalla gravidanza: le decisioni terapeutiche devono quindi basarsi prevalentemente sui dati dell'autocontrollo glicemico. Persistendo l'esclusione dell'uso degli ipoglicemizzanti orali in gravidanza, i cardini dell'intervento volto a raggiungere questi obiettivi sono essenzialmente due: azione sugli stili di vita e terapia insulinica.

ESERCIZIO FISICO E TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE

Le pazienti devono essere incoraggiate ad adattare alla nuova situazione sia l'alimentazione sia l'attività fisica.

La dieta deve tener conto delle abitudini alimentari e del BMI pre-gravidico, puntando ad assicurare un **adeguato apporto calorico materno e fetale**. Non sono indicate restrizioni caloriche eccessivamente rigide, anche in caso di obesità: va evitata la chetonuria e l'apporto calorico complessivo non dovrebbe essere inferiore a 1500 kcal/die, frazionato in tre pasti principali e 2-3 spuntini. Il rapporto fra i macronutrienti è analogo a quello raccomandato fuori dalla gravidanza, anche se alcuni autori consigliano di ridurre la quota di carboidrati (comunque non al di sotto del 40%).

Una **regolare attività fisica** (almeno 30' al giorno) deve far parte del piano di trattamento, dando la preferenza ad esercizi di intensità moderata, che non esponano al rischio di traumi addominali o di cadute.

TERAPIA INSULINICA DURANTE LA GRAVIDANZA

La gravidanza è tipicamente caratterizzata da rapide modificazioni del fabbisogno insulinico: dopo un calo che può verificarsi nel primo trimestre, si registra costantemente un progressivo aumento che prosegue fino alle ultime settimane; non è raro che si arrivi a un raddoppio della dose iniziale. In questo contesto è essenziale il ruolo svolto dall'**autocontrollo domiciliare**, che deve essere serrato, con misurazioni sia pre- che post-prandiali e frequentemente notturne, per consentire un rapido adeguamento della dose insulinica.

Le donne con diabete pre-gestazionale devono essere trattate con pluri-somministrazioni di insulina con schemi di tipo "**basal-bolus**", o con **microinfusore**; nelle pazienti già insulino-trattate l'impostazione iniziale deve ovviamente tenere conto dello schema in corso prima della gravidanza, mentre nel caso di diabete tipo 2 precedentemente in terapia orale, si può fare riferimento ad una **dose iniziale di 0.7 U/kg del peso attuale**, con una suddivisione della dose totale analoga a quella utilizzata per il diabete tipo 1.

Per quanto riguarda la scelta del preparato insulinico, gli **analoghi ad azione rapida** presentano caratteristiche farmacologiche che li rendono **particolarmente indicati in gravidanza**, grazie alla loro azione sulle escursioni glicemiche post-prandiali. In base ai dati oggi disponibili, sia Aspart che Lispro sono considerate del tutto sicure per un uso in gravidanza; mancano invece elementi per esprimere un giudizio sull'analogo rapido Glulisina. Meno chiara è la situazione per gli analoghi ad azione ritardata: uno studio randomizzato pubblicato nel 2011 ha fornito dati del tutto rassicuranti su Detemir, mentre qualche perplessità persiste su Glargine, per la quale si dispone solo di una serie di case-report, studi osservazionali e studi caso-controllo su casistiche limitate (peraltro senza nessuna segnalazione di effetti negativi).

Un discorso a parte meritano i **microinfusori** di insulina, il cui uso in gravidanza ha fatto registrare negli ultimi anni un continuo incremento, soprattutto in fase di programmazione. Il dato che emerge da quasi tutti gli studi pubblicati sull'argomento è che sia il controllo glicemico materno, sia gli esiti fetali e perinatali, non differiscono in modo netto fra le gravidanze trattate con infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) e quelle trattate con pluri-somministrazioni. Ciononostante, l'impressione clinica di gran lunga prevalente è quella di un vantaggio complessivo del microinfusore, convinzione che è alla base della crescente diffusione di questa forma di terapia. Questa discordanza fra "evidenze" e parere degli esperti ha diverse possibili spiegazioni, derivanti in parte dai limiti metodologici degli studi finora effettuati, in parte dall'inadeguatezza dei parametri utilizzati nella valutazione degli "outcome", in parte, infine, dalla difficoltà di sfruttare appieno le potenzialità dei nuovi strumenti. **Non vi è quindi oggi un'indicazione generalizzata all'uso della CSII in gravidanza**; un chiarimento non potrà venire che da trials randomizzati su ampie casistiche, con una selezione di outcome più sensibili di quelli finora utilizzati. Per il momento, in attesa anche di una più diffusa applicazione dei sistemi integrati, con monitoraggio "real time" dei valori di glucosio, ci si deve limitare a una valutazione positiva su base prevalentemente clinica, proveniente da quasi tutti i centri che usano abitualmente i microinfusori. Sicuramente essi rappresentano attualmente una **valida opzione in pazienti particolarmente complicate e instabili, meglio se applicati prima del concepimento**.

TERAPIA INSULINICA DURANTE IL TRAVAGLIO, IL PARTO E IL POST-PARTUM

Il mantenimento di uno stretto controllo glicemico è condizione indispensabile per ottimizzare la salute neonatale durante la fase conclusiva della gravidanza, nel periodo del travaglio e nelle ore che precedono un eventuale parto operativo. A tal fine, in special modo **per prevenire l'ipoglicemia neonatale, i valori glicemici devono essere mantenuti** entro valori molto stretti (i target proposti sono diversi fra le diverse fonti, comunque compresi **fra 70 e 125 mg/dL**). Per raggiungere questi obiettivi è necessario un frequente controllo della glicemia capillare ed è uso comune passare a infusione ev di insulina e glucosio regolata secondo algoritmi predefiniti; alcuni centri propongono però, in donne portatrici di microinfusore, di mantenere l'infusione continua sottocutanea anche in questa fase.

Il **post-partum**, infine, è una condizione delicata, in quanto si ha una **rapida e brusca diminuzione del fabbisogno insulinico**, che può arrivare al 50-60% della dose precedente; la terapia insulinica non necessita solitamente di essere ripristinata prima di un'ora dal parto, e solo quando i valori glicemici siano costantemente superiori a 140-150 mg/dL.

IL DIABETE GESTAZIONALE

Anche per il diabete gestazionale è ormai accertato un **evidente rapporto fra livelli glicemici e outcome della gravidanza**: studi recenti hanno dimostrato come in questa patologia un intervento terapeutico efficace sia in grado di influire positivamente sull'esito della gravidanza, riducendo significativamente il rischio di complicazioni perinatali. Oltre a ciò, i risultati dello studio HAPO, pubblicati nel maggio 2008, hanno documentato un rapporto lineare fra livelli glicemici ed esiti ostetrici e neonatali, anche in assenza di alterazioni maggiori della tolleranza glucidica.

La gestione clinica del diabete gestazionale è basata inizialmente su **terapia medica nutrizionale personalizzata, attività fisica programmata e autocontrollo glicemico con misurazioni quotidiane**, da iniziare immediatamente dopo la diagnosi. Nelle donne trattate con sola dieta possono essere utilizzati schemi di controllo semplificati, a "scacchiera" (aggiungendo alla regolare misurazione della glicemia a digiuno almeno una determinazione post-prandiale, dopo uno dei tre pasti principali, a rotazione), mentre in tutte le forme di diabete insulino-trattato devono essere applicati protocolli intensificati, del tutto analoghi a quelli indicati per il diabete pre-gestazionale.

Se gli obiettivi glicemici non vengono raggiunti dopo 2 settimane di dieta seguita correttamente, deve essere iniziata la terapia insulinica. In questa decisione possono essere considerati anche parametri ecografici di crescita fetale, considerati indici indiretti di insulinizzazione fetale. In funzione dell'andamento glicemico, sono possibili schemi insulinici semplificati, con 1 o 2 iniezioni/die, tuttavia in molti casi può essere necessario un approccio intensificato sovrapponibile a quello del diabete pre-gestazionale.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes and pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendation for care. *Diabetes Care* [2008, 31: 1060-79](#).
- Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Pregnancy management of women with pregestational diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2011, 40: 727-38](#).
- Castorino K, Paband R, Zisser H, Jovanovic L. Insulin pumps in pregnancy: using technology to achieve normoglycemia in women with diabetes. *Curr Diab Rep* [2012, 12: 53-9](#).
- The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* [2008, 358: 1991-2002](#).