

Una gravidanza... desiderata

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Paziente di 29 anni, affetta da diabete mellito tipo 1 dall'età di 10 anni, viene inviata alla vostra osservazione dal suo ginecologo perché desidera una gravidanza.

La paziente, inoltre, è affetta da ipogonadismo ipogonadotropo residuo a intervento chirurgico all'ipofisi (5 anni addietro) per asportazione di "cisti da residui della tasca di Rathke". Normali le altre tropine ipofisarie. Effettua terapia sostitutiva (estradiolo 50 µg per via transdermica + medrossiprogesterone ac. 10 mg per via orale). La paziente pratica terapia insulinica con uno schema a 4 somministrazioni al giorno (3 analoghi ad azione rapida ai pasti principali e un analogo ad azione ritardata a cena). Ha eseguito un anno fa un controllo delle complicanze croniche del diabete in occasione del quale è stata evidenziata una "retinopatia diabetica (RD) iniziale".

All'esame obiettivo: altezza 161 cm, peso 55 kg, BMI 21,1, PA 120/70 mmHg.

1° Quesito

Cosa consigliate alla paziente?

- a) sconsigliate in ogni caso la gravidanza per la coesistenza di patologia ipofisaria e diabete mellito
- b) sconsigliate la gravidanza per la presenza di retinopatia diabetica
- c) prima di programmare la gravidanza richiedete il controllo delle complicanze croniche del diabete
- d) prima di programmare la gravidanza verificate il compenso glicometabolico

Essere diabetica non vuol dire rinunciare alla gravidanza, bensì *programmare la gravidanza*. Le patologie da cui è affetta la paziente non rappresentano una controindicazione assoluta alla gravidanza. Prima di programmare la gestazione è necessario però verificare che

il compenso glicometabolico sia ottimale per almeno 3 mesi prima del concepimento. Infatti, le alterazioni del metabolismo glucidico preesistenti alla gravidanza, influenzano l'organogenesi e si associano quindi a una elevata incidenza di malformazioni neonatali (10 volte più elevate di una gravidanza fisiologica), di altre complicanze fetali (microsomia, ritardo di crescita, cardiopatia ipertrofica, iperbilirubinemia, ipocalcemia, malattia delle membrane ialine) e di mortalità perinatale (3 volte più elevata). In queste condizioni sono inoltre più frequenti le complicanze di tipo ostetrico (aborto spontaneo, preeclampsia, parto pretermine, chetoacidosi, peggioramento delle complicanze croniche). La riduzione della mortalità materno-fetale si ottiene attraverso il buon controllo metabolico che deve essere ottenuto e mantenuto durante tutto il corso della gravidanza. Le potenziali controindicazioni a una gravidanza in una donna diabetica sono rappresentate da:

- cardiopatia ischemica
- retinopatia proliferante attiva non trattata
- insufficienza renale (*clearance* della creatinina < 50 ml/min, o creatinemia > 2 mg/dL, o proteinuria > 2 g/24 h)
- PA > 140/90 mmHg nonostante il trattamento
- gastroenteropatia grave da neuropatia autonoma.

2° Quesito

Quali esami di laboratorio sono indispensabili per decidere se programmare subito o differire la gravidanza?

- a) emoglobina glicosilata (HbA_{1c})
- b) curva glicemica giornaliera
- c) esami generali di routine
- d) valutazione cardiologica
- e) tutte le precedenti

Il dosaggio dell'HbA_{1C} è il parametro indispensabile per stabilire se il compenso glicemico pregresso della paziente è idoneo alla programmazione immediata della gravidanza; questo dato, infatti, correla direttamente sia con il livello glicemico medio degli ultimi 3 mesi, sia con il rischio di malformazioni fetali.

La curva glicemica evidenzia il compenso attuale ed eventuali episodi di ipoglicemia e iperglicemia da correggere con modifiche delle abitudini di vita e della terapia insulinica.

Gli esami di routine servono a evidenziare la eventuale necessità di ulteriori interventi sullo stile di vita (dislipidemia?) o di ulteriore approfondimento diagnostico.

La paziente effettua gli esami prescritti:

- HbA_{1C} 7,0%
- esami di routine nella norma
- normale funzione cardiaca
- curva glicemica (mg/dL):

- digiuno	135
- prima pranzo	90
- 2 h dopo pranzo	160
- prima cena	150
- 2 h dopo cena	75

3° Quesito

Alla luce di questi risultati cosa suggerireste alla paziente?

- a) aspettare a programmare la gravidanza, continuare la terapia sostitutiva con EP ricontrollando l'HbA_{1C} dopo 2 mesi di attento monitoraggio glicemico con aggiustamenti della posologia insulinica
- b) avviare subito la programmazione della gravidanza, iniziare la stimolazione con gonadotropine per indurre l'ovulazione (nel frattempo consigliare maggiore attenzione nella gestione del diabete)
- c) avviare subito la gravidanza, aumentare il numero delle somministrazioni giornaliere di insulina e la dose e contemporaneamente iniziare la terapia per l'induzione dell'ovulazione
- d) lasciare libera la paziente di decidere, visto che il valore di HbA_{1C} è accettabile

Gli obiettivi glicemici ottimali per la programmazione e il management della gravidanza in una donna diabetica prevedono:

- HbA_{1C} nel range della norma

- Glicemia a digiuno 60-90 mg/dL
- Glicemia pre-prandiale 60-105 mg/dL
- Glicemia 1 h dopo il pasto 110-130 mg/dL
- Glicemia 2 h dopo il pasto 90-120 mg/dL
- Glicemia notturna 60-120 mg/dL

Pertanto, sulla base del valore di HbA_{1C} (7%) e del profilo glicemico medio che evidenzia iperglicemia (a digiuno e post-prandiale) e ipoglicemia post-cena, si concorda con la paziente e il partner di differire la programmazione della gravidanza. La paziente viene istruita a una più attenta gestione della patologia diabetica (dieta, regolare attività fisica e modifica delle dosi di insulina) per ottenere il target di HbA_{1C} <6%. Al controllo dopo 2 mesi:

- HbA_{1C} 5,8%
- Profilo glicemico medio (mg/dL):

- digiuno	80
- prima pranzo	90
- 2 h dopo pranzo	105
- prima cena	75
- 2 h dopo cena	115

Considerato il precedente riscontro di retinopatia, essendo già trascorso un anno, la paziente viene sottoposta ad un nuovo controllo e vengono anche ricercate le altre complicanze croniche.

La paziente effettua gli esami richiesti che evidenziano:

- assenza di macroangiopatia
- assenza di neuropatia sensitivo-motoria e autonoma
- microalbuminuria nella norma.

Si riscontra però un peggioramento della retinopatia che passa da "retinopatia iniziale" a "retinopatia non-proliferante" (alterazioni microvascolari intraretiniche, essudati molli e cotonosi).

4° Quesito

Alla luce di questo dato, quale strategia adottate?

- a) consigliate trattamento laser per evitare peggioramento durante la gravidanza
- b) consigliate monitoraggio frequente della patologia retinica (ogni 3 mesi)
- c) sconsigliate la gravidanza per il rischio molto elevato di peggioramento
- d) consigliate di differire la gravidanza per controllare nel tempo la eventuale evoluzione della retinopatia.

Il *Diabetes in Early Pregnancy Study Group* ha evidenziato che dopo 10 anni di diabete mellito la retinopatia background è molto frequente nel diabete tipo 1.

La rapida normalizzazione della glicemia con terapia intensiva può accelerare all'inizio l'evoluzione della retinopatia (55%) (4).

Il rischio di progressione durante la gravidanza è correlato alla gravità della retinopatia preesistente (progressione della RD non proliferante 6-30%).

Esistono evidenze che la fotocoagulazione precoce della retinopatia pre-proliferante può prevenire l'evoluzione a proliferante. Possibilità di regressione spontanea dopo il parto.

Nella nostra paziente il riscontro di una retinopatia non proliferante non rappresenta stretta indicazione al trattamento fotocoagulante. È opportuno comunque un monitoraggio frequente della patologia retinica.

La paziente riferisce di essere preoccupata per il rischio di malformazioni che il diabete può provocare nel feto.

5° Quesito

Che informazioni dareste alla paziente in questa situazione?

- a) deve essere consapevole che la patologia diabetica la espone a un rischio molto più elevato rispetto alla donna non diabetica
- b) non deve assolutamente essere preoccupata, perché lo stress compromette il compenso metabolico
- c) i risultati ottenuti dal suo impegno indicano un buon compenso glicemico, per cui il rischio di malformazioni non è maggiore di quello della donna non diabetica
- d) preferite rimandare una discussione aperta e avviare la paziente a supporto psicologico.

L'*American Diabetes Association* (ADA) suggerisce tra gli obiettivi di un programma di pre-concepimento una discussione aperta sui rischi di malformazioni.

Il raggiungimento del target ottimale di compenso espone la donna diabetica a un rischio pari a quello delle donne sane.

Un'indagine accurata sullo stato psicosociale della paziente (supporto dei familiari e del partner, situazioni di stress associati al diabete) permetterà di programmare interventi specifici nei casi più difficili.

Chiariti i dubbi della paziente, avendo raggiunto uno stretto controllo metabolico, si procede alla induzione della ovulazione. La paziente, dopo aver valutato la responsività ovarica allo stimolo con FSH (normale risposta estrogenica e crescita follicolare), effettua 3 cicli di terapia con gonadotropine esogene con induzione dell'ovulazione.

Non ottenendosi però la fecondazione, viene sottoposto a controllo anche il partner che presenta all'esame del liquido seminale una teratozoospermia. Per questo motivo la coppia viene avviata alla FIVET (tecnica di fecondazione assistita). Il quarto tentativo esita in una gravidanza gemellare.

6° Quesito

La paziente pratica terapia insulinica con uno schema a 4 somministrazioni al giorno (3 analoghi ad azione rapida ai pasti principali e un analogo ad azione ritardata a cena), ritenete di:

- a) mantenere lo stesso schema di terapia
- b) sostituire gli analoghi ad azione rapida con insulina umana regolare
- c) sostituire l'analogo ad azione ritardata con insulina NPH
- d) considerare l'uso del microinfusore.

La gravidanza è caratterizzata da picchi glicemici post-prandiali più precoci e di maggiore entità e da una aumentata frequenza di ipoglicemie notturne. Gli analoghi ad azione rapida quindi, per le loro caratteristiche di farmacocinetica e per la loro capacità di controllare meglio l'iperglicemia post-prandiale, sono particolarmente adatti in gravidanza. Diversi studi documentano inoltre, che l'utilizzo di questi farmaci in fase di concepimento non determina un aumentato rischio di malformazioni; l'immunogenicità è simile a quella dell'insulina umana, non si riscontra un peggioramento delle complicanze materne e la mitogenicità è bassa.

Per quel che riguarda l'analogo ad azione ritardata, la sua caratteristica cinetica assicura una insulinizzazione basale costante e si riducono le ipoglicemie notturne. Gli studi retrospettivi sull'uso di questo analogo in gravidanza non hanno evidenziato effetti negativi sulla madre e sul feto.

Per quanto riguarda la terapia con microinfusore, essa trova indicazione in fase di programmazione della gra-

vidanza o anche durante la gravidanza quando la terapia intensiva convenzionale non riesce ad ottenere un buon controllo metabolico. L'uso del microinfusore richiede però una forte motivazione della paziente e la capacità di gestire lo strumento.

7° Quesito

Con quale frequenza la paziente deve effettuare il monitoraggio ambulatoriale clinico-metabolico e della retinopatia?

- a) controllo ambulatoriale e HbA_{1c} bimestrale, ricontrollo retinopatia subito prima del parto
- b) se HbA_{1c} >7 %, controllo ambulatoriale e HbA_{1c} mensile con ricontrollo della retinopatia dopo 3 mesi
- c) in ogni caso, controllo ambulatoriale e HbA_{1c} mensili, retinopatia ogni 3 mesi
- d) se HbA_{1c} <6%, controllo ambulatoriale e HbA_{1c} ogni 3 mesi e retinopatia dopo il parto.

Il monitoraggio clinico-metabolico della donna diabetica in gravidanza prevede i seguenti controlli:

- autocontrollo glicemico 4-8 volte al giorno, test per chetonuria ogni mattina a digiuno
- HbA_{1c} ogni 4 settimane
- esame delle urine e urinocultura ogni 2-4 settimane
- creatinemia, microalbuminuria e lipidi ogni 3 mesi
- retinopatia ogni 3 mesi

Alla 15° settimana di gravidanza, la paziente esibisce un valore di HbA_{1c} pari a 7,8% con lieve peggioramento del profilo glicemico (mg/dL):

- | | |
|-------------------|-----|
| • digiuno | 135 |
| • prima pranzo | 100 |
| • 1 h dopo pranzo | 55 |
| • prima cena | 140 |
| • 1 h dopo cena | 75 |

8° Quesito

Quale decisione vi sembra più idonea per verificare lo stato del compenso ed eventualmente migliorarlo?

- a) controllo ambulatoriale ogni 2 settimane con HbA_{1c} ogni 3 settimane, per rapidi aggiustamenti della posologia insulinica
- b) verifica dell'accuratezza del refllettometro e

dell'HbA_{1c} c/o laboratorio di riferimento

- c) ospedalizzazione della paziente per verificare il compenso ed eventualmente modificare la terapia insulinica
- d) invitare la paziente a una migliore adesione alla corretta gestione del diabete.

In corso di gravidanza si ha una progressiva insulino-resistenza legata al progressivo aumento degli ormoni dell'unità feto-placentare (hPL, estriolo) che esercitano una azione controinsulare. Questo determina un progressivo aumento del fabbisogno insulinico che raggiunge il massimo intorno alla 36-38° settimana di gestazione e che può portare al raddoppio delle dosi di insulina che la paziente pratica prima della gravidanza. Durante il primo trimestre il passaggio di glucosio transplacentare può provocare ipoglicemie materne che vengono accentuate da una alterata risposta agli ormoni di controregolazione che è tipica della gravidanza configurando spesso una condizione di instabilità glicemica. Considerato che la paziente presenta frequenti ipoglicemie post-prandiali con iperglicemia persistente pre-cena, e dovendo riportare rapidamente i livelli glicemici agli obiettivi di riferimento, la paziente viene ospedalizzata per attuare un monitoraggio intensivo della glicemia. In questa occasione si propone l'applicazione del microinfusore che la paziente rifiuta e si ottimizza la terapia insulinica introducendo una quinta somministrazione di insulina nel pomeriggio. Viene eseguita inoltre una nuova fluorangiografia che evidenzia un quadro immutato rispetto al precedente.

La paziente continua il controllo ambulatoriale mensile con determinazione dell'HbA_{1c} (media 5,9%). La fluorangiografia ripetuta dopo 3 mesi rimane ancora immutata.

La paziente porta a termine regolarmente la gravidanza con parto cesareo (2 feti vivi del peso di 2,0 e 2,2 kg senza alcuna malformazione).

Il controllo della retinopatia effettuato dopo il parto e ogni 6 mesi nell'anno successivo mostra un quadro sostanzialmente immutato.

Conclusioni

Il diabete pregravidico necessita di uno stretto controllo metabolico dal concepimento e durante tutto il corso della gravidanza per ridurre la frequenza delle malformazioni fetali e delle complicanze materne e fetali. Per

raggiungere questi obiettivi risultano di fondamentale importanza la “programmazione” della gravidanza, l'educazione della paziente all'autocontrollo stretto delle glicemie, una corretta impostazione della terapia nutrizionale, una terapia insulinica ottimizzata.

Bibliografia

- 1) Standards of Medical Care in Diabetes, American Diabetes Association from Diabetes Care 29, suppl.1, 2006.
- 2) Preconception Care of Women with Diabetes, Position Statement American Diabetes Association, Diabetes Care 27: S76-S78, 2004.
- 3) Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Diabetic Retinopathy in pregnancy. Diabetes Mellitus in Pregnancy. Churchill Livingstone Inc., 2nd Ed.,1995.
- 4) Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, et al. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy: Correlations with regulation of hyperglycemia. Arch Ophthalmol 104: 1806, 1986.
- 5) American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes in pregnancy. Diabetes Care 27: 76, 2004.
- 6) Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: Are insulin analogs a new tool? Diab Metab Res Rev 21: 214-252, 2005.

