

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Programmare la gravidanza

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Una paziente di 35 anni riferisce che durante la seconda gravidanza (2007), all'età di 32 anni, ha eseguito un test di screening (minicarico di glucosio) per il diabete gestazionale risultato positivo e successivamente un test da carico (OGTT) con 100 g di glucosio deponente per diabete gestazionale.

In quella occasione la paziente è stata trattata con terapia insulinica.

Subito dopo il parto, per il ritorno a una normale tolleranza glicidica, è stata sospesa la terapia e la paziente non ha effettuato alcun controllo.

Anamnesi familiare

Padre e madre diabetici dall'età di 50 anni, trattati con terapia insulinica; zio paterno diabetico. La madre ha avuto un ictus ischemico all'età di 60 anni.

Anamnesi personale e sociale

Nata a termine da parto eutocico, peso alla nascita 4,250 kg. Regolare sviluppo psicomotorio. Menarca a 11 anni con successivi cicli regolari.

Riferisce un aborto avvenuto alla 24^a settimana di gravidanza per cause imprecisate e una gravidanza terminata alla 38^a settimana con taglio cesareo (peso alla nascita del neonato 3,250 kg).

Non fuma, non pratica attività fisica, alimentazione irregolare.

Anamnesi patologica remota

Da sempre in sovrappeso, riferisce numerosi tentativi

dietetici non portati a termine, fino al raggiungimento di un peso massimo di 101 kg.

L'ipertensione arteriosa scoperta durante la gravidanza è stata trattata con alfa-metildopa. Dopo il parto ha sospeso di sua volontà la terapia anti-ipertensiva senza praticare alcun monitoraggio pressorio.

Anamnesi patologica prossima

In seguito all'insorgenza di poliuria, astenia e malessere generale, la paziente esegue su consiglio del curante degli esami di routine (colesterolo totale 189 mg/dL, trigliceridi 217 mg/dL, HDL 65 mg/dL, LDL 80,6 mg/dL) e una curva glicemica oraria che documenta:

- glicemia a digiuno 258 mg/dL
- glicemia pre-prandiale 236 mg/mL
- glicemia post-prandiale 256 mg/dL
- glicemia pre-cena 190 mg/dL
- emoglobina glicata (HbA_{1c}) 9,6%.

Primo controllo ambulatoriale (ottobre 2009)

Peso: 101,7 kg, *body mass index* (BMI): 39,7 kg/m², circonferenza vita: 117 cm, PA 140/100 mmHg.

Da questi dati si evince che la paziente è affetta da diabete mellito con sindrome metabolica.

Per questo motivo vengono prescritti: dieta ipocalorica associata a metformina a dosaggio scalare (fino a 850 mg ai tre pasti principali), insulina basale (28 UI prima di andare a letto) e un ipotensivo (ramipril 5 mg, 1 compressa al mattino).

Secondo controllo ambulatoriale (marzo 2010)

Peso: 98,1 kg, BMI: 38,3 kg/m², circonferenza vita: 117 cm, PA: 110/80 mmHg.

Glicemia a digiuno: 115 mg/dL, HbA_{1c}: 7,5%.

Colesterolo totale 153 mg/dL, trigliceridi 218 mg/dL, HDL 58 mg/dL, LDL 51,4 mg/dL.

In occasione di questo controllo la paziente manifesta il desiderio di avere una nuova gravidanza.

1° Quesito*Quale consiglio daresti alla paziente?*

La gravidanza nella donna affetta da diabete tipo 1 e 2 è comunque a rischio. L'iperglicemia, quando presente nelle prime settimane di vita dell'embrione, influenza l'organogenesi e si associa pertanto a un'elevata incidenza (6,5–8,2%) di malformazioni neonatali e a mortalità perinatale (Tabella 1). Le malformazioni congenite costituiscono la principale causa di mortalità perinatale, hanno un'incidenza doppia rispetto alla popolazione generale e sono strettamente correlate al controllo metabolico delle prime settimane di gestazione. La mortalità perinatale intra ed extrauterina aumenta progressivamente dopo la 36^a settimana di gestazione, specialmente in diabetiche in cattivo controllo metabolico.

La frequenza di mortalità perinatale e di malformazioni congenite è aumentata nel tempo verosimilmente per:

- il progressivo avanzamento dell'età al momento della gravidanza
- la maggiore presenza di complicanze del diabete
- la maggiore tendenza al sovrappeso e all'obesità.

Tabella 1 Diabete e malformazioni/mortalità perinatale

Cause di mortalità perinatale

- Malformazioni congenite
- Morte intrauterina non spiegata
- Sindrome da distress respiratorio (RDS)
- Cardiopatia ipertrofica fetale

Principali malformazioni congenite

- SNC (sindrome di regressione caudale, anencefalia)
- Apparato cardiocircolatorio (valvulopatie, tetralogia di Fallot)
- Apparato genitourinario (stenosi del giunto pielo-ureterale, ureterocele)

Morbilità neonatale

- Ipoglicemia, ipocalcemia, iperbilirubinemia, poliglobulia
- Microsomia/macrosomia

L'obesità materna è associata a un rischio raddoppiato di mortalità neonatale rispetto alle donne normopeso.

La gravidanza della donna diabetica presenta anche un maggior rischio di complicanze mediche e ostetriche (infezioni, ipoglicemie, chetoacidosi, aborto spontaneo, preeclampsia/eclampsia, parto pretermine, taglio cesareo).

La gravidanza, a sua volta, può influenzare negativamente l'evoluzione delle complicanze microangiopatiche (retinopatia e nefropatia diabetica). Nelle pazienti con forme di retinopatia proliferante già al momento del concepimento il rischio di progressione verso forme più severe è molto alto.

L'unica possibilità di ridurre sensibilmente il rischio di morbilità materno-fetale è quella di programmare la gravidanza nel momento in cui si raggiunga uno stretto controllo glicemico (HbA_{1c} <7%). Ciò può essere ottenuto solo attraverso un approccio "multidisciplinare" in cui i vari specialisti, quali il diabetologo, il ginecologo, l'ostetrico, l'infermiere esperto, la dietista, lavorino con la paziente per il conseguimento di una serie di "obiettivi" che sono indispensabili per il buon esito della gravidanza. L'incidenza di malformazioni maggiori in donne che hanno programmato la gravidanza è dello 0,8–1,6%, che è simile a quella delle donne non diabetiche. Ancora oggi però in Europa la percentuale di programmazione rimane al di sotto del 50%.

2° Quesito*Quali sono i principali momenti della programmazione della gravidanza in una donna diabetica?*

Contracezione: va mantenuta fino a che non si raggiunge il buon controllo metabolico.

Counseling: riguarda i rischi materni e fetali e le modalità su come ridurli al minimo.

Cura: è rivolta a ottimizzare il compenso glicemico, trattare le complicanze del diabete, l'ipertensione, la dislipidemia e a ridurre il peso corporeo.

3° Quesito*Quali sono i principali obiettivi di un programma di pre-concepimento?*

Il Gruppo di Studio SID Diabete e Gravidanza ritiene utile che debbano essere seguite alcune linee guida che

definiscono in maniera chiara gli elementi indispensabili di un programma di pre-concepimento. Obiettivo specifico di tale programma è fare in modo che la donna diabetica abbia già prima del concepimento un buon controllo metabolico in modo da ottenere il massimo della fertilità e il miglior ambiente per un normale sviluppo dell'embrione e del feto.

Obiettivi del programma di pre-concepimento

1. Verificare la capacità della paziente di:
 - eseguire la terapia insulinica e di adattarla ai valori della glicemia
 - riconoscere e trattare le ipoglicemie
 - praticare correttamente il monitoraggio glicemico domiciliare.
2. Fare una valutazione iniziale laboratoristica e delle complicanze. Le complicanze croniche vanno considerate attentamente e, per quanto possibile, devono essere "stabilizzate" prima del concepimento:
 - controindicazioni assolute: cardiopatia ischemica
 - controindicazioni relative: retinopatia proliferante attiva non trattata, grave gastro-enteropatia, insufficienza renale (*clearance* della creatinina <50 mL/min, creatinemia >3 mg/dL, proteinuria >2 g/die).
3. Ricercare l'ottimizzazione del controllo glicemico nella fase precedente il concepimento. L'obiettivo terapeutico è definito (secondo gli Standard Assistenziali SID-AMD 2010) da valori di HbA_{1c} normali o il più possibile vicini alla norma, consentendo al massimo uno scostamento pari all'1% dal limite superiore della norma (<7,0%).
4. Procedere alla sospensione di farmaci potenzialmente tossici (ACE-inibitori, sartani, statine, ipoglicemizzanti orali).

Terzo controllo ambulatoriale (settembre 2010)

Al controllo la paziente presenta i seguenti parametri: peso 97,4 kg, BMI 38 kg/m², circonferenza vita 116 cm, PA 120/80 mmHg, colesterolo totale 175 mg/dL, HDL 75 mg/dL, trigliceridi 200 mg/dL, LDL 60 mg/dL, HbA_{1c} 7,0%.

Automonitoraggio glicemico (mg/dL) (media di 5 controlli):

Digiuno	Dopo colazione	Prima di pranzo	Dopo pranzo	Prima di cena	Dopo cena
113	143	95	136	98	152

ECG: nella norma.

Fundus: non segni di retinopatia diabetica.

Microalbuminuria: negativa.

TSA: ispessimento medio-intimale diffuso.

Neuropatia: assente.

Terapia praticata: metformina 850 mg x 3 dopo i pasti, ramipril 5 mg, omega 3, insulina ad azione lenta (detemir) 28 UI dopo cena.

4° Quesito

Come modificare la terapia farmacologica?

Farmaci anti-ipertensivi

È indispensabile che già durante il pre-concepimento i valori pressori vengano attentamente monitorati e adeguatamente trattati se elevati. A tal proposito bisogna tener presente che, per i loro potenziali effetti negativi sul feto, ACE-inibitori (inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina), beta-bloccanti e diuretici devono essere sospesi già in questa fase.

Metformina

La metformina può essere un'importante terapia per le donne con diabete tipo 2 pre-gravidico poiché può avere notevoli benefici per le donne insulino-resistenti e in sovrappeso o obese. Dati recenti documentano che in donne con diabete gestazionale la metformina da sola o assunta con l'insulina non si associa a un aumentato rischio di complicanze perinatali rispetto all'insulina. La scheda tecnica della metformina sottolinea che "durante la gravidanza il diabete non va trattato con metformina ma è opportuno usare l'insulina per ottimizzare il compenso". Nel caso in cui la si volesse utilizzare, la decisione deve essere concordata con la donna che deve esprimere un consenso informato.

Insulina

Nelle donne con diabete pre-gravidico una terapia intensiva con quattro somministrazioni al giorno produce un migliore controllo glicemico e un minore rischio per il feto.

Analoghi ad azione lenta e gravidanza

• Detemir

- cosa dicono gli studi: "l'uso di insulina detemir durante la gravidanza non si associa a un aumento di peso alla nascita o ad outcome neonatali avversi"

- cosa dice la scheda tecnica: “non sono disponibili dati clinici relativi all’uso di insulina detemir in gravidanza. Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l’insulina detemir e l’insulina umana relativamente all’embriotossicità e alla teratogenicità. È necessario essere prudenti nel prescrivere il farmaco a donne in stato di gravidanza”.
- Glargine
 - cosa dicono gli studi: “gli studi, sebbene limitati, suggeriscono che la glargine è sicura ed efficace. Il tasso di malformazioni congenite rientra nel range atteso per le gravide diabetiche trattate con le insuline tradizionali. La glargine usata in gravidanza non sembra influenzare il peso alla nascita o outcome neonatali avversi”
 - cosa dice la scheda tecnica: “per insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati. Un numero limitato di gravidanze esposte al medicinale osservate dopo la commercializzazione non indica effetti avversi dell’insulina glargine sulla gravidanza o sulla salute del feto e del neonato. Ad oggi non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Gli studi su animali non mostrano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. L’utilizzo di glargine può essere preso in considerazione durante la gravidanza, se necessario”.

Analoghi rapidi

Gli analoghi rapidi dell’insulina presentano efficacia nel ridurre l’iperglicemia post-prandiale e le ipoglicemie. Questi analoghi, quando utilizzati durante il concepimento e nel corso della gravidanza, riducono il rischio di ipoglicemie rispetto alle insuline umane e non determinano un aumento delle anomalie congenite nei neonati.

Acidi grassi omega 3

Non è stata stabilita la sicurezza d’impiego in gravidanza e durante l’allattamento.

Alla luce di queste considerazioni nella nostra paziente viene sospesa la metformina e la terapia farmacologica viene modificata secondo il seguente schema:

- terapia insulinica
 - colazione: analogo rapido 4 unità
 - pranzo: analogo rapido 6 unità

cena: analogo rapido 6 unità

bed time: detemir 28 unità

- terapia anti-ipertensiva
 - alfa-metildopa 250 mg al mattino.

Quarto controllo ambulatoriale (ottobre 2010)

A distanza di un mese, dopo la sospensione della metformina, la paziente mostra un lieve peggioramento del peso (98,9 kg, BMI 38,6) e del compenso glicemico (HbA_{1c} 7,3%). La pressione si presenta nella norma (120/80 mmHg). Viene quindi rafforzata la dieta e si aumenta la terapia insulinica.

Quinto controllo ambulatoriale (novembre 2010)

Al nuovo controllo il peso si è ridotto a 96 kg, la pressione si mantiene a 120/60 mmHg e il compenso glicemico risulta buono.

Digiuno	Dopo colazione	Prima di pranzo	Dopo pranzo	Prima di cena	Dopo cena
70	92	105	111	96	96
108	112	80	130	100	150
99	122	88	110	98	115

La paziente nei mesi successivi ha avuto una gravidanza che è esitata in un parto cesareo con un neonato di peso normale.

Conclusioni

L’incidenza del diabete tipo 2 nelle donne in età fertile è in aumento per l’abbassamento dell’età di insorgenza del diabete stesso e per il progressivo innalzamento dell’età della prima gravidanza. In queste donne bisogna sempre programmare la gravidanza per ottimizzare il compenso glicemico prima del concepimento e per mantenerlo durante tutta la gravidanza. Su questo problema bisogna sensibilizzare anche i medici di medicina generale poiché spesso sono quelli che seguono una grossa parte delle pazienti con diabete tipo 2.

Lettere consigliate

- Clausen TD, Mathiesen E, Ekbohm P, et al. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 323–328, 2005.
- Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, et al. Perinatal morta-

- lity and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: Population based study. *BMJ* 333: 177. Epub 2006 Jun 16.
- American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 26: S91-93, 2003.
 - Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica.
 - Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358: 2003-2015, 2008.
 - Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: Are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 21: 241-252, 2005.
 - Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, Garg S, Lee-Parritz A, Seely EW, Kerr L, Mattoo V, Tan M; IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 22: 803-807, 2005.
 - Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: An Italian experience. *Acta Diabetol* 45: 61-66, 2008.
 - Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, Bonomo M, Di Benedetto A, Napoli A, Vitacolonna E, Mannino D, Lapolla A., for the Italian Diabetes, Pregnancy Study Group, Italian Society of Diabetology. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabetic Medicine* 8: 993-996, 2008.

