



Ipoglicemia materna nella gravidanza diabetica

Graziano Di Cianni, Laura Russo, Cristina Lencioni

U.O.C Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL 6 Livorno

INTRODUZIONE

L'ipoglicemia rappresenta il principale fattore limitante della terapia del diabete, in special modo per i pazienti in terapia insulinica che devono raggiungere obiettivi glicemici particolarmente ambiziosi.

Il rischio di ipoglicemia è dovuto sia alle terapie farmacologiche (insulina/secretagoghi) che determinano un inappropriato aumento delle concentrazioni di insulina, sia all'alterazione dei fisiologici meccanismi di contro regolazione insulinica, che intervengono in corso di ipoglicemia. L'ipoglicemia rappresenta quasi sempre un "prezzo" da pagare per ottenere un controllo metabolico ottimale in ogni condizione ove questo è richiesto.

La gravidanza, fin dalle fasi della programmazione e per tutta la sua durata, è una condizione in cui l'ottimizzazione del controllo metabolico è necessario. Il raggiungimento della "normoglicemia" è una componente essenziale per la riduzione della morbilità materno-fetale ancora legata alla gravidanza diabetica. Le strategie per raggiungere e mantenere l'euglicemia durante la gestazione sono onerose ma non negoziabili e l'ipoglicemia diventa inevitabile utilizzando le terapie disponibili. Inoltre, la gravidanza, di per sé, può essere associata ad alterazioni della controe regolazione che espone ad un rischio maggiore di ipoglicemia severa.

L'incidenza dell'ipoglicemia in gravidanza, i fattori di rischio, le alterazioni fisiopatologiche favorevoli la sua insorgenza, i suoi effetti sulla

madre e sul feto, sono gli argomenti che verranno discussi in questa rassegna.

EPIDEMIOLOGIA DELL'IPOGLICEMIA NELLA GRAVIDANZA DIABETICA

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di [formazione a distanza](#) accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

È ormai ben noto che uno stretto controllo metabolico già prima del concepimento e per tutta la durata della gravidanza, è in grado di ridurre sia la morbilità materna (aborto spontaneo, pre-eclampsia parto pretermine, taglio cesareo) che quella fetale (malformazioni congenite, macrosomia, ipoglicemia neonatale) (1). Il raggiungimento di valori glicemici prossimi a quelli della gravidanza normale (2-3) rappresenta una condizione indispensabile per il buon esito della gravidanza complicata da diabete. Obiettivi glicemici compresi tra 60 e 90 mg/dl a digiuno e inferiori a 140 mg/dl nelle fasi post-prandiali, sono difficili da raggiungere ed espongono le donne ad elevato rischio di ipoglicemia.

Circa il 45-71% delle donne affette da diabete di tipo 1 presenta un'ipoglicemia severa durante la gravidanza (4-5). Le osservazioni epidemiologiche indicano che alcune donne sono particolarmente colpite da episodi ipoglicemici; infatti il 60% degli episodi di ipoglicemia si verifica nel 10% delle donne con diabete pregestazionale (6).

L'ipoglicemia severa può insorgere dalle 3 alle 5 volte più frequentemente nel primo trimestre ed il primo episodio di ipoglicemia si registra nell'80% dei casi entro la 20a settimana. Meno frequente è l'insorgenza di ipoglicemia nel terzo trimestre di gestazione, epoca associata a dosaggi insulinici particolarmente elevati, necessari a bilanciare la ridotta sensibilità insulinica che, fisiologicamente caratterizza la seconda metà della gravidanza (6, 4) (Fig. 1).

L'incidenza di ipoglicemia notturna in gravidanza non è ben definita. In uno studio condotto in Danimarca su 55 donne con diabete tipo 1

la prevalenza di ipoglicemia notturna (glicemia <50 mg/dl) nel primo trimestre era del 37%, con un picco di incidenza intorno alle 5 del mattino. In questo studio, il fattore maggiormente predittivo per l'insorgenza di ipoglicemia notturna era un valore di glicemia "bed-time" inferiore a 105 mg/dl (6). Secondo i dati del "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" la prevalenza di episodi di ipoglicemia severa notturna è comparabile quella registrata al di fuori della gravidanza nelle donne affette da diabete di tipo 1 (7). Caratteristicamente, quasi tutti gli episodi di ipoglicemia sono asintomatici, indicando che gli episodi notturni di ipoglicemia severa riportati dai pazienti sono solo la punta dell'iceberg di tutte le ipoglicemie notturne (8).

Studi più recenti eseguiti con l'uso del monitoraggio glicemico in continuo (CGM) (9) hanno dimostrato che le donne diabetiche in gravidanza sono esposti a ipoglicemia (<70 mg/dl) per circa 3 ore al giorno con valori <50 mg/dl per circa un'ora al giorno. A differenza delle osservazioni precedenti, il CGM non ha segnalato differenze del tempo trascorso in ipoglicemie in relazione all'epoca di gestazione, mentre ha evidenziato una maggiore esposizione all'ipoglicemia delle donne con diabete tipo 1 rispetto a quelle con diabete tipo 2 (Tab. 1).

Tutte le osservazioni comunque concordano nell'indicare come fattori di rischio per ipoglicemia severa in gravidanza, oltre alla terapia insulinica intensiva, una storia di ipoglicemie severe durante gli anni precedenti, la lunga durata del diabete, bassi livelli di HbA1C nelle fasi precoci della gravidanza, ampia variabilità glicemica. A questi fattori di rischio devono

Figura 1 ◆ Andamento degli eventi ipoglicemici in relazione all'epoca di gravidanza

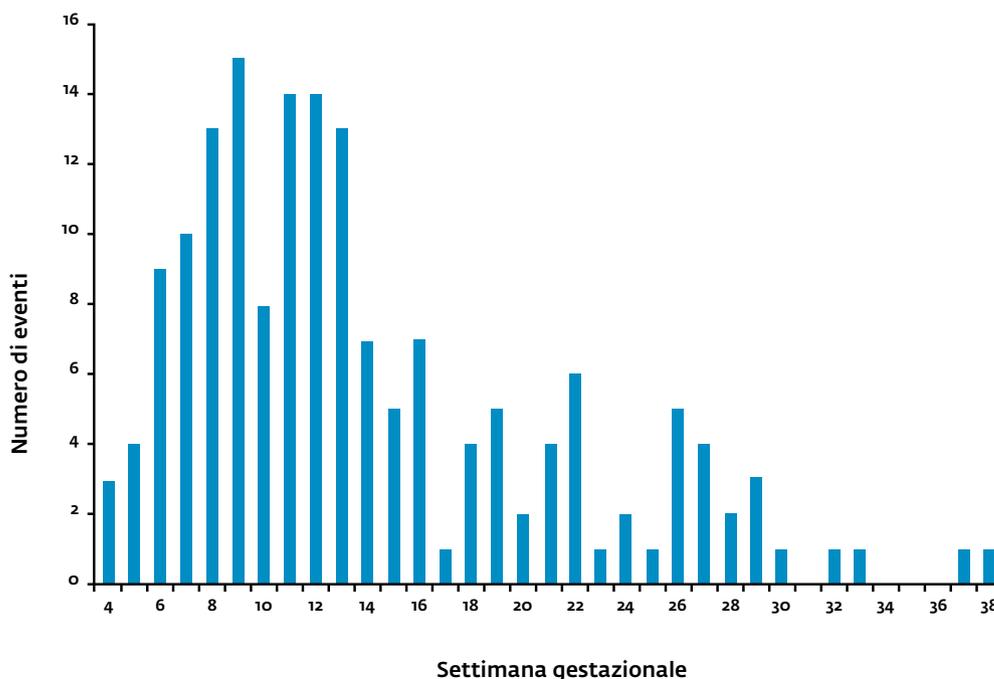


Tabella 1 ◆ Tempo trascorso in ipoglicemia in pazienti con diabete tipo 1 e 2 in gravidanza. Dati ottenuti mediante monitoraggio glicemico in continuo. Mod. da (9)

	1° TRIMESTRE	2° TRIMESTRE	3° TRIMESTRE
Glicemia <70 mg/dl (% tempo e ore)	DM1* 14,6% (3,5) DM2 10,2% (2,4)	13,7% (3,3) 9,6% (2,3)	12,9% (3) 9,1% (2,2)
Glicemia <50 mg/dl (% tempo e ore)	DM1 5,7% (1,4) DM2 3% (0,7)	4,6 % (1,1) 2,5% (0,6)	3,7 % (0,9) 2 % (0,5)
Ipoglicemia notturna (ore 22:00-00:06; glicemia <70 mg/dl) (% tempo e ore)	DM1 14,6% (1,1) DM2 14,8% (1,1)	16,2 % (1,3) 16,5% (1,3)	18,1 % (1,5) 18,4 % (1,5)

*p <0,04 per tipo di diabete; ns per epoca di gestazione

Tabella 2 ◆ Modificazioni ormonali che contribuiscono all'insorgenza di ipoglicemia in gravidanza

Variazione della sensibilità insulinica	/= primo trimestre seconda metà della gravidanza
Riduzione della risposta controregolatoria (più marcata nel primo trimestre)	concentrazioni di epinefrina e glucagone soglia glicemica per secrezione di epinefrina e glucagone concentrazione GH ipofisario concentrazioni di IGF-1

essere aggiunti la nausea ed il vomito, caratteristicamente presenti nel primo trimestre di gestazione, che possono contribuire all'insorgenza di ipoglicemia attraverso la riduzione dell'ingestione di carboidrati (7) (Tab. 2).

FISIOPATOLOGIA DELL'IPOGLICEMIA MATERNA

Le alterazioni fisio-patologiche che caratterizzano la gravidanza diabetica, quali l'aumento della sensibilità insulinica durante il primo trimestre di gestazione e la riduzione della risposta controregolatoria all'ipoglicemia (10), sono fattori entrambi i importanti nella determinazione dell'aumento degli episodi ipoglicemici durante la gravidanza (Tab. 3).

VARIAZIONI DELLA SENSIBILITÀ INSULINICA

Le modificazioni metaboliche che si instaurano in gravidanza, finalizzate a garantire il corretto sviluppo dell'unità feto-placentare, si associano a variazioni della glicemia e degli altri parametri metabolici materni. I nutrienti materni disponibili per il feto sono rappresentati principalmente dal glucosio, che raggiunge il feto con un meccanismo di diffusione facilitata dagli aminoacidi, dal glicerolo e dai chetoni. La disponibilità per il feto di glicerolo e chetoni è condizionata dai livelli circolanti materni, mentre gli aminoacidi attraversano

la placenta con un meccanismo di trasporto attivo (10). Per effetto della diffusione transplacentare di glucosio e aminoacidi gluconeogenetici, il primo trimestre della gravidanza si caratterizza per la diminuzione della glicemia a digiuno con incremento delle escursioni glicemiche post-prandiali (18 ter ins). In questo stesso periodo l'insulinosensibilità aumenta o non subisce variazioni ed in donne con diabete tipo 1 i dosaggi insulinici possono diminuire del 10-20% (11). La diminuzione del fabbisogno insulinico, che può essere messa in relazione anche al minor introito calorico conseguente all'iperemesi gravidica, si accompagna ad una particolare instabilità glicemica, caratterizzata da frequenti ipoglicemie notturne.

Con il progredire della gravidanza si verifica una progressiva riduzione della sensibilità insulinica (fino al 50%), causata dall'incremento dei livelli di ormone lattogeno placentare, estrogeni, progesterone, somatotropina corionica (12). Queste modificazioni ormonali e metaboliche, finalizzate al trasferimento di glucosio al feto, si accompagnano ad un incremento del fabbisogno insulinico. Il profilo glicemico giornaliero risulta più "stabile" rispetto alle prime fasi di gestazione con picchi glicemici più marcati e ad insorgenza più precoce. In questa fase il rischio di ipoglicemia si riduce, essendo il profilo glicemico materno improntato più verso l'iperglicemia.

RIDUZIONE DELLA RISPOSTA CONTRO-REGOLATORIA

Tabella 3 ♦ Fattori di rischio per ipoglicemia severa nella gravidanza diabetica

Terapia insulinica intensiva con marcato incremento del dosaggio insulinico

Storia positiva per ipoglicemia severa

Ipoipoglicemia "awareness"

Lunga durata del diabete

Bassi livelli di HbA1c nelle prime settimane di gravidanza

Spiccata variabilità glicemica

Nausea e vomito

La gravidanza diabetica, specie nella prima parte, è caratterizzata da una riduzione della risposta del sistema controregolatorio. Osservazioni sperimentali effettuate su cani diabetici hanno rilevato una ridotta risposta dell'epinefrina e del glucagone all'ipoglicemia durante la gravidanza (13). Questi risultati sono stati osservati anche in donne gravide mediante la tecnica del clamp ipoglicemico (14-15).

Nelle gravide affette da diabete di tipo 1 trattate in maniera intensiva, sono stati riscontrati valori significativamente più bassi di epinefrina e glucagone rispetto a quelli registrati nelle donne diabetiche al di fuori della gravidanza. Inoltre la soglia glicemica di secrezione per l'epinefrina, così come quella per la secrezione dell'ormone della crescita è risultata ridotta. Una diminuzione della secrezione di entrambi questi ormoni, specialmente di glucagone è stata dimostrata anche in donne gravide non diabetiche. Il meccanismo esatto di riduzione della secrezione di glucagone e epinefrina durante la gravidanza non è ancora completamente chiaro. Probabilmente, la ridotta secrezione di glucagone può essere attribuita ad un'azione inibitoria esercitata dagli ormoni placentari. A conferma di quest'osservazione si aggiunge il fatto che la secrezione di glucagone indotta da arginina, risulta ridotta in donne che assumono trattamento contraccettivo estro-progestinico (14).

Questi dati suggeriscono una possibile soppressione di questi ormoni da parte di estrogeni e progesterone durante la gravidanza. Inoltre, risultati di uno studio più recente evidenziano che la riduzione della secrezione di glucagone durante l'ipoglicemia insulinica indotta in gravidanza, è legata a un deterioramento nel numero di diversi segnali, fra i quali stimoli parasimpatici e simpatoadrenergici e alterazioni all'interno delle insule pancreatiche (16).

Analogamente a quanto succede per il glucagone, anche la risposta dell'ormone della crescita si riduce progressivamente durante la gravidanza, sia in donne diabetiche che non diabetiche. Anche questo, analogamente a quanto riportato per il glucagone, potrebbe essere

dovuto al progressivo aumento degli ormoni placentari (17). Infatti, studi che hanno utilizzato il clamp ipoglicemico-iperinsulinemico in gravide con diabete tipo 1 al terzo trimestre di gestazione, hanno mostrato un aumento significativo dell'ormone della crescita placentare durante l'ipoglicemia (14). Studi recenti hanno dimostrato, in una gravidanza fisiologica, un aumento graduale dell'ormone della crescita placentare fino alla 20a settimana di gestazione e in parallelo un decremento della produzione di ormone della crescita nello stesso periodo da parte dell'ipofisi che rimane alla minima concentrazione fino al terzo trimestre (18). L'influenza sul metabolismo periferico da parte dell'ormone della crescita sia placentare sia ipofisario risulta essere ridotta nelle fasi precoci della gravidanza quando invece l'incidenza di episodi di ipoglicemia severa è più alta. L'ormone della crescita, sia ipofisario che placentare esercita la sua azione iperglicemizzante direttamente o indirettamente attraverso l'IGF1 (insulin-like growth factor 1) le cui concentrazioni risultano essere basse nella prima metà della gravidanza, per poi tendere ad aumentare nelle fasi più tardive della gestazione (19-21).

Tutte queste osservazioni indicano che la placenta è un organo endocrino, che mediante la produzione di ormoni contro regolatori, riveste un ruolo attivo in condizioni di ipoglicemia (17).

Da segnalare, infine, che la gravidanza determina sostanziali alterazioni anche sul sistema renina-angiotensina, la cui attivazione risulta importante per l'impianto, la crescita e lo sviluppo dell'embrione. L'azione dell'enzima convertitore dell'angiotensina sembra essere maggiore nelle pazienti gravide affette da diabete tipo 1 rispetto a gravide non diabetiche. Comunque è stata dimostrata solo una debole associazione fra l'attività dell'enzima convertitore dell'angiotensina e l'ipoglicemia severa durante la gravidanza (21).

Terapia insulinica e ipoglicemia materna

Il fabbisogno insulinico giornaliero in gravidanza varia notevolmente nell'arco della gestazione. Dopo un'iniziale riduzione tipica delle prime settimane, con il progredire della gravidanza si verifica una progressiva insulino-resistenza, che si accompagna ad un incremento del fabbisogno insulinico, che a fine gravidanza può essere quantificato in 0,9-1,2 UI/Kg/24 ore (30-50% in più rispetto al fabbisogno iniziale). Sempre con il progredire della gravidanza si assiste ad una maggiore stabilizzazione del profilo glicemico giornaliero, che risulta caratterizzato dalla presenza di picchi glicemici più marcati e ad insorgenza più precoce (22).

Le donne con diabete pre-gestazionale devono essere trattate con plurisomministrazioni di insulina mediante schemi di tipo basal-bolus, adeguando le dosi in relazione al controllo glicemico giornaliero. In gravidanza è necessaria l'adozione di modelli insulinici complessi, in quanto non sempre i tradizionali schemi di terapia insulinica larga-

mente usati fuori dalla gravidanza, consentono la normalizzazione dei profili glicemici giornalieri ed il raggiungimento di obiettivi glicemici particolarmente ambiziosi (Tab. 4).

Per le loro caratteristiche di farmacocinetica, gli analoghi ad azione rapida sono particolarmente indicati in gravidanza, data la loro capacità di controllare le escursioni glicemiche post-prandiali, riducendo il rischio di ipoglicemia. Il loro uso in gravidanza può ormai ritenersi sicuro e pertanto sono ormai universalmente raccomandati come terapia insulinica di elezione (23-26). Non altrettanto si può affermare per gli analoghi ad azione ritardata, che sebbene il loro largo e crescente impiego in gravidanza, non trovano ancora l'unanimità di consensi.

Analoghi ad azione rapida

Gli studi presenti in letteratura si riferiscono agli analoghi Aspart e Lispro; mancano dati riferibili all'uso dell'insulina Glulisina.

Aspart

L'analogo rapido Aspart è stato oggetto di uno studio prospettico, randomizzato e controllato condotto su 322 donne gravide con diabete tipo 1 (27-28). Lo studio non ha evidenziato un aumento delle complicanze materno-fetali nelle donne trattate con Aspart rispetto a quelle che utilizzavano insulina regolare umana. L'incidenza di ipoglicemia severa, che rappresentava l'end-point principale dello studio, è risultata minore nel gruppo trattato con Aspart, ma non statisticamente significativa (ipoglicemia severa 0,72; CI 95%: 0,36-1,42). Non significativa è risultata l'incidenza di ipoglicemia severa ad insorgenza nelle ore notturne così come in quelle diurne.

Una successiva analisi, comunque, che ha suddiviso i soggetti randomizzati prima del concepimento (55 donne trattate con Aspart e 44 con insulina umana) rispetto a quelli randomizzati dopo il concepimento (113 donne trattate con Aspart e 110 con insulina umana), ha dimostrato che le donne in trattamento con Aspart prima del concepimento avevano un'incidenza di ipoglicemia severa minore (0,9 episodi/paziente/anno) rispetto a quelle in trattamento con insulina umana (2,4 episodi/paziente/anno) (29).

Anche l'osservazione relativa al trattamento con Aspart o insulina umana nel diabete gestazionale, condotta in uno studio molto più piccolo del precedente, in quanto limitato solo a 27 donne, non è ha evidenziato differenze nell'incidenza di episodi di ipoglicemia sintomatica (30).

Lispro

L'osservazione numericamente più importante riguardo l'utilizzo di Lispro in gravidanza, fa riferimento ad una raccolta retrospettiva mul-

Tabella 4 ♦ Obiettivi glicemici in gravidanza (23)

GLICEMIA	MG/DL
A digiuno	<95
Un'ora dopo i pasti	<140
Due ore dopo i pasti	<120

ticentrica comprendente 497 donne con diabete pre-gestazionale (31). L'incidenza di ipoglicemia è risultata 6,9% nel primo trimestre, 6,6% nel secondo e 2,4% nel terzo. Un'altra osservazione condotta su 76 donne con diabete tipo 1 trattate con insulina Lispro, ha registrato 12 episodi di ipoglicemia severa nelle prime settimane di gravidanza (32).

Nell'ambito del diabete gestazionale, una minore incidenza di ipoglicemia, limitata alle ore del mattino è stata riportata da Jovanovic in donne trattate con insulina Lispro, rispetto all'insulina umana (33).

Analoghi ad azione ritardata

Detemir

Uno studio randomizzato, controllato, multicentrico ha comparato gli effetti del trattamento con Detemir in gravidanza in 310 donne affette da diabete tipo 1 randomizzate a Detemir o insulina NPH (34). L'incidenza di ipoglicemia materna nei due gruppi è risultata sovrapponibile (16% Detemir vs 21% NPH). Circa il 90% di entrambi i gruppi ha riferito episodi di ipoglicemia minore, mentre l'80% ha registrato episodi di ipoglicemia notturna.

Glargine

Le osservazioni retrospettive condotte per verificare la sicurezza di Glargine in gravidanza, non sempre riportano dati riferiti all'ipoglicemia materna (35). Uno studio multicentrico italiano ha confrontato gli esiti materno fetali in 107 donne con diabete tipo 1 che facevano uso di insulina glargine prima del concepimento e durante le prime settimane di gravidanza (36). Per la mancanza di dati circa la sicurezza di questo analogo, in 58 donne l'insulina Glargine è stata interrotta al momento della diagnosi di gravidanza e sostituita con insulina NPH. L'incidenza di ipoglicemia materna è stata riportata nel 9,3% dei soggetti che hanno continuato Glargine per tutta la gravidanza e nel 12,1% nel gruppo trattato con NPH.

Anche uno studio caso controllo (Glargine vs NPH) riferito a 92 donne con diabete tipo 1 non ha registrato differenze in relazione agli episodi di ipoglicemici tra le due diverse insuline (37). L'unico studio prospettico che ha esaminato una popolazione di gravide compren-

ti casi di diabete pregestazionale e gestazionale, ha dimostrato una significativa minore incidenza di ipoglicemia severa nei casi trattati con Glargine rispetto al gruppo trattato con insulina NPH (38).

Terapia insulinica con microinfusore

L'uso del microinfusore insulinico in gravidanza ha registrato negli anni un progressivo incremento, soprattutto in fase di programmazione. Sebbene i pochi dati a disposizione, riferiti quasi tutti a studi retrospettivi, non siano in grado di dimostrare un reale vantaggio dell'utilizzo del microinfusore insulinico rispetto alla terapia multi-iniettiva, in relazione agli esiti materno-fetali, viene segnalato che l'utilizzo del microinfusore insulinico si accompagna ad una maggiore stabilità glicemica e a minori episodi ipoglicemici (39). Uno studio retrospettivo multicentrico condotto in Italia, ha confrontato due gruppi di donne con diabete tipo 1 in gravidanza trattate con microinfusore insulinico o con terapia multi-iniettiva (Glargine + analoghi rapidi). I due gruppi sono risultati sovrapponibili in termini di controllo metabolico, inclusa l'incidenza di ipoglicemia severa (3,2% microinfusore e 4,6 terapia multi-iniettiva) (40).

Nettamente diverso è invece il risultato che si ottiene quando il microinfusore insulinico viene applicato unitamente al monitoraggio glicemico in continuo, in quello che viene definito come "closed-loop system", l'incidenza di ipoglicemia si riduce in maniera significativa rispetto a chi pratica terapia insulinica multi-iniettiva (41).

IPOGLICEMIA MATERNA E CONSEGUENZE FETALI

Gli effetti teratogeni dell'ipoglicemia materna sullo sviluppo embrionale sono più evidenti negli studi sperimentali condotti su animali che nelle osservazioni derivate da donne gravide. L'esposizione di embrioni di topo in vitro a un ambiente ipoglicemico per un periodo di circa 2 ore, durante l'embriogenesi è stato associato all'insorgenza di malformazioni (42-43). Gli stessi autori spiegano che questo effetto potrebbe derivare dal fatto che gli embrioni giovani sono dipendenti da una glicolisi continua e, in presenza di concentrazioni glicemiche materne particolarmente basse, il metabolismo del glucosio si blocca quasi del tutto, in quanto gli embrioni non hanno sviluppato la capacità di utilizzare il glucosio attraverso il metabolismo aerobico.

Gli effetti teratogeni dell'ipoglicemia in donne gravide non sono invece ben definiti. Le prime osservazioni risalgono agli anni Sessanta quando l'ipoglicemia era conosciuta soprattutto per le conseguenze mortali in caso di sovrainsulinizzazione di bambini diabetici, o in caso di utilizzo per via endovenosa nel tentativo di induzione di un coma ipoglicemico convulsivante nel trattamento di nevrosi e schizofrenia. A quest'ultima categoria appartengono le osservazioni di Impastato del 1964, che ha riportato la morte di sei casi di neonati con malformazio-

ni congenite in un gruppo di 19 donne nelle quali era stato indotto il coma insulinico per il trattamento di disturbi psichiatrici (44).

Le osservazioni cliniche successive sono basate su studi retrospettivi osservazionali (Tab. 2), che hanno valutato i potenziali effetti teratogeni dell'ipoglicemia materna in pazienti diabetiche, mostrando che non vi è alcun incremento nella frequenza di malformazioni fetali in donne che hanno presentato episodi frequenti di ipoglicemia anche grave, durante la gravidanza (7, 45-55) (Tab. 5). In ogni modo, in considerazione dei dati limitati in letteratura e per la mancanza di studi prospettici a riguardo, la possibilità dell'insorgenza di malformazioni congenite in donne esposte durante la gravidanza a episodi ipoglicemici, non è del tutto esclusa.

Anche i dati sugli effetti che l'ipoglicemia materna esercita sulla frequenza cardiaca fetale, sono conflittuali. Infatti, esistono osservazioni che riportano sia l'insorgenza di tachicardia fetale (56) che di bradicardia e ridotta motilità fetale durante episodi di ipoglicemia materna (57). Gli studi condotti mediante la tecnica del clamp ipoglicemico hanno segnalato un aumento della frequenza (58). Altri studi invece non hanno riportato alcuna variazione sulla FHR e i movimenti fetali, suggerendo che il feto possa utilizzare substrati alternativi durante gli episodi di ipoglicemia materna (59). In ogni modo con la correzione dei livelli glicemici materni sia FHR sia i movimenti fetali ritornano normali. Sebbene i dati presenti in letteratura a riguardo delle malformazioni fetali e di eventuali anomalie della funzionalità cardiaca siano non conclusivi, è riconosciuto che l'esposizione a bassi livelli di glicemia materna durante la gravidanza possa causare ritardo di crescita intrauterino e neonati con basso peso alla nascita ("small for gestational age infants", SGA). Langer ha infatti riportato un'incidenza del 20% di neonati SGA nelle donne con diabete gestazionale con bassi livelli di glicemia (<4.8 mmol/l) e solo nell'11% delle donne senza diabete (60). Il ritardo di crescita intrauterina può essere ricondotto ad una ridotta funzione beta-cellulare conseguente all'ipoglicemia materna. Studi sperimentali su animali hanno dimostrato che feti con ritardo di crescita intrauterina dovuta a insufficienza placentare, hanno ridotta secrezione insulinica, biosintesi insulinica e riserva insulinica. La disfunzione beta cellulare fetale può indicare meccanismi che portano a uno sviluppo adattativo per la sopravvivenza fetale, ma che possono poi predisporre allo sviluppo del diabete nell'età adulta (61).

Anche per quanto riguarda gli effetti dell'ipoglicemia materna sull'outcome perinatale, i dati a disposizione sono pochi e, sebbene non conclusivi, non sembrano indicare un'associazione tra severa ipoglicemia materna e eventuali riduzioni delle performance intellettuali e dello sviluppo psicomotorio in epoca perinatale. Rizzo e collaboratori hanno studiato bambini nati da madri che avevano avuto episodi ipoglicemici durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza trovando score di intelligenza normali a 2 e a 5 anni di età (62). Analogamente, l'ipoglicemia-

mia materna in donne affette da diabete tipo 1 nel primo o terzo trimestre di gravidanza non si è dimostrata come fattore predittivo nelle funzioni cognitive durante la crescita (63).

TRATTAMENTO

La correzione dell'ipoglicemia in gravidanza non si discosta da quelle che sono le indicazioni che vengono forniti a tutti i pazienti diabetici in trattamento con insulina o con secretagoghi. Un'ipoglicemia lieve o moderata è trattata di solito con la somministrazione di 10-15 grammi di glucosio (2-3 grammi ogni 10 Kg di peso corporeo), somministrati sotto varie forme. L'ipoglicemia moderata può richiedere una seconda somministrazione di glucosio.

In caso di perdita di coscienza, il trattamento è di 10-25 grammi di soluzione glucosata al 33% somministrata per via endovenosa in circa 1-3 minuti. Questo tipo di somministrazione specie in gravidanza deve essere monitorata attentamente per evitare flebiti o dolore secondario a rottura della vena.

Il glucagone trova un uso ideale in caso di ipoglicemia grave a domicilio e la dose standard è 1 mg per via sottocutanea. La risposta glicemica si ottiene dopo circa 15 minuti, con un picco fra i 20 e i 60 minuti. Il glucagone non attraversa la placenta e il suo utilizzo in gravidanza non è pericoloso (64). Quando si usa il glucagone è importante ricordare che può determinare dopo la sua somministrazione nausea e vomito e che il monitoraggio glicemico del paziente deve essere continuato fino a che la paziente non si alimenta normalmente.

PREVENZIONE

La donna diabetica in gravidanza deve essere particolarmente educata a riconoscere prontamente i sintomi legati all'insorgenza dell'ipoglicemia, in modo da poter intervenire tempestivamente per correggerla, impedendo la progressione alla neuroglicopenia e alle complicanze più gravi.

Uno studio danese (65) ha riportato in maniera chiara l'efficacia di un intervento educativo strutturato rivolto alle donne diabetiche in gravidanze e ai loro familiari, per ridurre il rischio di ipoglicemia, senza peggiorare il controllo metabolico. L'implementazione del programma di educazione terapeutica ha ridotto del 36% gli episodi di ipoglicemia.

L'educazione terapeutica prima della gravidanza e nel corso di tutta la gestazione rimane uno dei compiti che tutti i servizi di diabetologia sono chiamati a svolgere. Accanto a questo è certamente da tenere in conto l'utilizzo delle nuove tecnologie. La disponibilità di sistemi integrati microinfusore/sensore del glucosio, apre prospettive interessanti per il futuro, in quanto potrebbero permettere una

maggiore aggressività terapeutica senza rischi aggiuntivi di ipoglicemia materna.

CONCLUSIONI

La gestione del diabete in gravidanza rappresenta la sfida più importante nei confronti della terapia insulinica, perché richiede uno sforzo continuo per mantenere l'euglicemia e impedire l'insorgenza degli episodi ipoglicemici. L'ipoglicemia severa in gravidanza è un evento molto frequente, specie nel primo trimestre, quando la sua insorgenza è favorita anche dalla fisiologica riduzione della risposta controregolatoria.

Gli effetti dell'ipoglicemia materna sullo sviluppo fetale, così come quelli a distanza in epoca perinatale, non sono ben evidenti.

L'educazione alla prevenzione dell'ipoglicemia in gravidanza deve essere un obiettivo di tutti i team diabetologici. Le nuove tecnologie per il monitoraggio continuo giornaliero della glicemia potrebbero diventare uno strumento utile per ridurre gli episodi ipoglicemici nelle donne in gravidanza con diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. HAPO Study Cooperative Research Group. *NEJM* 358: 1991-2002, 2008.
2. Parretti E, Mecacci F, Papini M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 24(8): 1319-1323, 2001.
3. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 191(3): 949-953, 2004.
4. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen N, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care* 31: 9-14, 2008.
5. Kimmer et al. Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 15: 1034-1037, 1992.
6. Ringholm L, Pedersen Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 29: 558-566, 2012.
7. The DCCT Research Group. Hypoglycemia in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetes* 37: 271-286, 1997.

Tabella 5 ◆ Ipoglicemia materne e malformazioni congenite nel diabete tipo 1

AUTORE, ANNO (REF.)	EPOCA DI ESPOSIZIONE ALL'IPOGLICEMIA (VALORE GLICEMICO CONSIDERATO)	ESITO DELLA GRAVIDANZA
Impastato 1964 (44)	Prime 10 settimane	Aborti (2), neonati morti (2), multiple malformazioni (1), morbo di Hirschprung (1)
Molsted-Pedersen 1964 (45)	Primo trimestre	Incidenza di malformazioni congenite più bassa in donne con ipoglicemia
Bergman 1986 (46)	Intera gravidanza (ipoglicemia: <60 mg/dl)	Non registrate malformazioni congenite
Rayburn 1986 (4)	Intera gravidanza (ipoglicemia: alterazione dello stato di coscienza con intervento di altra persona)	Non registrate malformazioni congenite
Mills 1988 (48)	5-12 settimane (ipoglicemia: <50 mg/dl)	Non registrate malformazioni congenite
Steel 1990 (49)	Prime 9 settimane	Non registrate malformazioni congenite
Kitzmilller 1991 (50)	2-8 settimane (ipoglicemia: <50mg/dl)	Non registrate malformazioni congenite
Rosenn 1995 (51)	7-13 settimane ipoglicemia severa	Non registrate malformazioni congenite
DCCT 1996 (7)	Primo trimestre ipoglicemia severa	Non registrate malformazioni congenite
Palomar-Morales 1999 (52)	Intera gravidanza	Non registrate malformazioni congenite
Taylor R 2002 (53)	Intera gravidanza	Non registrate malformazioni congenite
Mitanchez 2010 (67)	Intera gravidanza	Non registrate malformazioni congenite
Talaviya et al. 2013 (68)	Intera gravidanza	Non registrate malformazioni congenite

8. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Frequency of symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia in Type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med* 28(3): 352-355, 2011.
9. Murphy HR, Rayman G, Duffied K et al. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 30: 2785-2791, 2007.
10. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diab Met Res Rev* 19: 259-270, 2003.
11. Catalano PM, Huston L, Arnini SB et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 180: 903-906, 1999.
12. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 162: 1008-1014, 1990.
13. Connolly CC, Aglione LN, Smith MS, Lacy B, Moore MC. Pregnancy impairs the counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia in the dog. *Am J Physiol Metab* 287: 480-488, 2004.
14. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S et al. Recall for severe hypoglycemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 19: 232-240, 2003.
15. Diamond MP, Reece EA, Caprio S, Jones TW, Amiel S, De Gennaro N. Impairment of counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 166: 70-77, 1992.
16. Canniff KM, Smith MS, Lacy DB, Williams PE, Moore MC. Glucagon secretion and autonomic signaling during hypoglycemia in late pregnancy. *Am J Physiol* 223: 4-28, 2006.

17. Bjorklund AO, Adason UK, Calstrom KA, Hennem G, Igant A, Lins PE, Wastgrenn LM. Placental Hormones during induced hypoglycemia in pregnant women with insulin dependent diabetes mellitus: evidence of an active role for placenta in hormonal counter-regulation. *Br J Obstet Gynecol* 105: (6) 649-655, 1998.
18. Chellakootty M, Vangsgaard K, Larsen T, et al. A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 89(1): 384-391, 2004.
19. Fuglsang J, Lauszus F, Flyvbjerg A, Ovesen P. Human placental growth hormone, insulin-like growth factor I and -II, and insulin requirements during pregnancy in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88(10): 4355-4361, 2003.
20. Caufriez A1, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G. Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. *Am J Physiol* 265: E572-7, 1993.
21. Ringholm Nielsen L, Juul A, Pedersen-Bjergaard U, et al. Lower levels of circulating IGF-I in Type 1 diabetic women with frequent severe hypoglycaemia during pregnancy. *Diabet Med* 25(7): 826-833, 2008.
22. Kitzmiller JL, Jovanovic L. et al. Insulin therapy in pregnancy. *Textbook of diabetes in pregnancy*. London, Martin Dunitz-Taylor & Francis Group: 359-378, 2003.
23. American Diabetes Association – Standards of medical care in diabetes 2014. Detection and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 37(Suppl. 1): S14-S80, 2014.
24. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert committee. Diabetes in pregnancy. *Can J Diabetes* 37: S168-S183, 2013.
25. Endocrine Society Clinical Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 4227-4249, 2013.
26. National Institute for Health and care Excellence. NICE guideline: diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. nice.org.uk/guidance/ng3, 2015.
27. Hod M, Damm P, Kaaja R et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 198: 186-187, 2008.
28. Mathiens ER, Kinsley B, Amiel SA et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 30: 771-776, 2007.
29. Heller S, Damm P, Marsebach H et al. Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. *Diabetes Care* 33: 473-477, 2010.
30. Pettitt DJ, Ospina P, Howard C et al. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 24: 1129-1135, 2007.
31. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 22: 803-807, 2005.
32. Masson EA, Patmone JE, Brash PD et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro. *Diabetes Med* 20: 46-50, 2003.
33. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ et al. Metabolic and immunological effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 22: 1422-1427, 1999.
34. Matthiens ER, Hod M, Ivanisevic M et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with nph insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 35: 2012-2017, 2012.
35. Leperque J, Lin J, Hall Cg et al. Meta-analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin glargine versus NPH insulin during pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 20 649-670, 2012.
36. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C et al. Perinatal outcomes associated with the use of insulin glargine during pregnancy. *Diabet Med* 25: 993-996, 2008.
37. Poyhonen-Alho M, Ronnema T, Saltevo J et al. Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86: 1171-1174, 2007.
38. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G et al. Glargine vs NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 89: 46-51, 2010.
39. Gabbe SG, Holing E, Temple P et al. Benefits, risks, costs and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 182: 1283-1291, 2000.
40. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S. et al. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab* 37: 426-431, 2011.
41. Murphy HR, Kumareswaran K, Eleri D et al. Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in well controlled pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 34: 2527-2529, 2011.
42. Illsley NP. Glucose transporters in human placenta. *Placenta* 21: 14-22, 2000.
43. Smoak IW, Sadler TW. Embryopathic effects of short-term exposure to hypoglycemia in mouse embryo in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 163: 619-624, 1990.
44. Impastato DJ, Gabriel AR, Lardaro EH et al. Electric and insulin shock therapy during pregnancy. *Dis Nerv Syst* 23: 542-546, 1964.
45. Molsted-Pedersen L, Tygstrup I, Pedersen J. Congenital Malformations in newborn infants of diabetic women. Correlation with maternal diabetic vascular complications. *Lancet* 23: 1124-1126, 1964.
46. Bergman M, Seaton TB, Auerhahn CC, Aaron Young C, Glasser M, Shapiro LR. The incidence of gestational hypoglycaemia in insulin-dependent

- and non-insulin-dependent diabetic women. *NY State J Med* 86: 174-177, 1986.
47. Rayburn W, Piehl E, Sanfield J, Compton A. Reversing severe hypoglycemia during pregnancy with glucagon therapy. *Am J Perinatol* 4(3): 259-261, 1987.
 48. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, et al. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 318: 671-676, 1988.
 49. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can pregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 301: 1070-1074, 1990.
 50. Kitzmiller JL, Gavin LA, et al. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 265: 731-736, 1991.
 51. Rosenn B, Siddiqi TA, Miodovnik M. Normalization of blood glucose in insulin-dependent diabetic pregnancies and the risks of hypoglycemia: a therapeutic dilemma. *Obstet Gynecol Surv* 50: 56-61, 1995.
 52. Palomar-Morales M, Méndez JD. Hypoglycemia as a risk factor in embryonic development in maternal diabetes mellitus. Review of the literature. *Ginecol Obstet Mex* 67: 425-432, 1999.
 53. Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, Marshall SM, Davison JM. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 99(4): 537-541, 2002.
 54. Mitancher D. Fetal and neonatal complications of gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 39(8 Suppl 2): S189-99, 2010.
 55. Talaviya PA, Saboo BD, Joshi SR, Padhiyar JN, Chandarana HK, Shah SJ, Vyas CK, Shah AN. Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment. *Diabetes Metab Syndr* 7(2): 68-71, 2013.
 56. Confino E, Ismajovic B, David MP, Gleicher N. Fetal heart rate in maternal hypoglycaemic coma. *Int J Gynaecol Obstet* 23: 59-60, 1985.
 57. Langer O, Cohen WR. Persisten fetal bradycardia during maternal hypoglycaemia. *Am J Obstet Gynaecol* 149: 688-690, 1984.
 58. Bjorlund AO, Adamson UK, Almstrom NH. Effects of hypoglycaemia on fetal heart activity and umbilical artery doppler velocity waveforms in pregnant women with insulin dependent diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* 103: 413-420, 1996.
 59. Lapidot A, Haber S. Effect of acute insulin-induced hypoglycemia on fetal versus adult brain fuel utilization assessed by ¹³C MRS isotopomer analysis of (U-¹³ C) Glucose metabolism. *Dev Neurosci* 22: 444-455, 2000.
 60. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus – how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynaecol* 161: 646-653, 1989.
 61. Limesand SW, Rozane PJ, Zerbe GO, Hutton JC, Hav WW Jr. Attenuated insulin release and storage in fetal sheep pancreatic islet with intrauterine growth restriction. *Endocrinology* 147 (3): 1488-1497, 2006.
 62. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 325: 911-916, 1991.
 63. Clausen TD, Mortensen EL, Schmidt L, et al. Cognitive function in adult offspring of women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* Jul 28(7): 838-844, 2011.
 64. Rayburn W, Piehl E, Sanfield J, Compton A. Reversing severe hypoglycemia during pregnancy with glucagon therapy. *Am J Perinatol* 4(3): 259-261, 1987.
 65. Ringholm I, Secher AI, Pedersen-Bjergaard U et al. The incidence of severe hypoglycaemia in pregnant woman with type 1 diabetes mellitus can be reduced with unchanged HbA1c levels and pregnancy outcomes in a routine care setting. *Diabetes Res Clin Pract* 101: 123-130, 2013.