Update diabete in gravidanza
Rischi ostetrici e fetali della gravidanza diabetica

Marinella Lenzi Giovanna Todarello
U.O. Ostetricia –Ginecologia

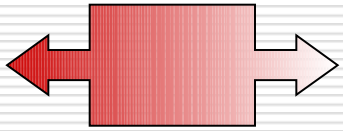
Azienda USL di Bologna
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA

Cesena 10 aprile 2010

Diabete e gravidanza

Diabete 1
Diabete 2
Diabete gestazionale
IFG
IGT

ADA 1997
WHO 1999



Donna

Feto

Persson et al – Obstetrics and perinatal outcomesin tipe 1 diabetic .A large population-based study – Diabetes Care 2009; 32:2005
Studio di popolazione in Svezia – 1991 -2003 con valutazione outcomes materno - fetali tra 5089 gravide con diabete 1 e 1200000 gravidanze singole

	Diabete 1	No diabete
TC	46%	12%
LGA	31%	3,6%
Distocia di spalla	13,7%	0,2%
Pre-eclampsia	14%	2,8%
Malformazioni maggiori	4,7%	1,8%
Parti pretermine	21%	5,1%
MEF	1,5%	0,3%
Mortalità perinatele	2%	0,48%
Mortalità neonatale	0,7%	0,2%

Diabete e gravidanza ……

- La gravidanza non è un fattore di rischio per lo sviluppo di nefropatia, retinopatia o neuropatia (aggiustata per altri fattori quali età, durata del diabete, valori di HB glicata)

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group-
Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complication -
Diabetes Care 2000; 23 :1

Verier-Mine et al – Is pregnancy a risk factor for microvascular complications – Diabet Med 2005 ; 22:1

Retinopatia

- La durata del diabete è il principale fattore che interviene nella progressione della retinopatia diabetica (1,2% meno di 10 anni vs 67% dopo 35 anni)
- La gravidanza è un fattore indipendente associato con la progressione della retinopatia diabetica (3 studi di coorte)
- La progressione della retinopatia durante la gravidanza è associata alla gravità della retinopatia al concepimento (4 studi di coorte) ed alla durata del diabete (6 studi ci coorte)

Retinopatia

- La retinopatia diabetica peggiora in alcune donne durante la gravidanza, ma raramente si sviluppa de novo in donne senza retinopatia prima della gravidanza
- Un cattivo controllo glicemico si associa alla progressione della retinopatia durante la gravidanza
- Una veloce ottimizzazione dei valori glicemici , di chiaro beneficio per il feto, può associarsi ad un peggioramento della retinopatia , con incremento della formazione di essudati
- La terapia laser rappresenta il trattamento d'elezione
- Il controllo della pressione arteriosa ha un effetto benefico sull'edema maculare e la progressione della retinopatia diabetica

Retinopatia

► Le donne gravide con diabete pre-gestazionale dovrebbero effettuare una valutazione del fundus all'inizio della gravidanza ripetuta a 28 settimane se negativo e a 16-20 settimane se positivo

► La presenza di retinopatia diabetica non controindica la rapida ottimizzazione dei valori glicemici nelle gravide che presentano alti valori di Hb glicata all'inizio della gravidanza

►Le donne che presentano una retinopatia proliferativa diabetica diagnosticata durante la gravidanza devono fare un follow-up olfalmologico dopo 6 mesi dal parto

► La retinopatia diabetica non è una controindicazione al parto vaginale

Diabetes in pregnancy - RCOG 2008

Nefropatia diabetica

Definzione :

- microalbuminuria – 20 -200mg/24 ore
- macroalbuminuria (nefropatia conclamata) ->200 mg/24 ore
- insufficienza renale - ↓clearance creatinina, ↑ creatininemia ,uricemia

- La gravidanza non è associata con lo sviluppo di nefropatia o al peggioramento di una nefropatia pre-esistente ad eccezione delle donne con nefropatia avanzata dove la gravidanza può accellerare la progressione verso l'insufficienza renale
- La nefropatia si associa ad un aumentato rischio di outcomes sfavorevoli (iugr, ipertensione cronica, pre-eclampsia ,parto prematuro)

Rosenn et al – Diabetic vascular complication in pregnancy : nefropathy – Diabetes and Pregnancy – London 2003; 486 -94

Nefropatia diabetica

	albumina normale	microalbuminuria	macroalbuminuria
pre-eclampsia	6%	42%	64% °
parto prematuro (<34 w)	6%	23%	45% °
iugr	2%	4%	45% °

° P <0.001
240 gravide con diabete 1
Ekbon et al – Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria – Diabetes Care 2001; 24 (10) :1739 -44

Nefropatia diabetica

- La valutazione della funzionalità renale va effettuata al primo controllo in gravidanza
- In caso di valori di creatinina >120 mg/ml e di Proteinuria > 2gr / die deve essere attivata la consulenza nefrologica
- In caso di protenuria > 5 gr/ die va valutata la profilassi tromboembolica con eparina

Diabetes and Pregnancy – RCOG 2008

Ipertensione – pre-eclampsia

- L’incidenza è aumentata nelle donne gravide diabetiche (17% in presenza di vasculopatia, 8 % in sua assenza vs 5% nella popolazione non diabetica)
- Lo scarso controllo glicemico incrementa il rischio di sviluppare pre-eclampsia

Ipertensione – pre-eclampsia

- studio prospettico osservazionale : 462 donne con diabete 1 -2
  - incidenza di pre-eclampsia : 20%
  - incidenza aumentata all'aumentare della gravità del diabete (11% classe B → 36% classe F)
  - incidenza aumentata in presenza di proteinuria (28% vs 18%)
  - aumentato rischio di parto prematuro (< 35 settimane) all'aumentare della severità del diabete ed in presenza di proteinuria (29% vs 13%)

Sibai BM et al – Risks of pre-eclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus – Am J Obstet-Gynecol 2000 ; 182(2) :364-9

- Malattie cardiovascolari
- Patologia tiroidea
- Neuropatia periferica
- Infezioni (vie urinarie)

Feto …….

- Anomalie congenite
- Aborto
- Macrosomia
- Parto prematuro
- Mortalità perinatale
- Ipoglicemia
- RDS
- Iperbilirubinemia
- Policitemia

- Iperglicemia materna è il fattore determinante di queste complicanze

- La normalizzazione dei valori glicemici riduce il rischio di aborto e malformazioni a valori simili alla popolazione non diabetica

% di donne con HB glicata inferiore a 7 % in ogni trimestre di gravidanza ed outcomes fetali Cemach 2005

	Pregravidico	< 13' settimane	18-23 sett	27 sett
malformazioni	22%	25,7%	57,3%	58%
Mef o mortalità perinatale	12,9%	19,4%	39,7%	40%
Feti normali e vivi a 28 giorni	28,5%	40,3%	70,9%	66,9%

Malformazioni congenite

- Maggior rischio di agenesia renale, sindrome da regressione caudale, cardiopatia congenita e difetti del tubo neurale
- L'incidenza di malformazioni è correlata alla iperglicemia in relazione dose-dipendente
  (attraverso meccanismi di stress ossidativo, apoptosi ad anomalie della proliferazione cellulare e differenziazione)
- La somministrazione di folati in fase preconcezionale e durante l'organogenesi può ridurre l'incidenza di difetti del tubo neurale ed altre malformazioni

Le donne diabetiche hanno un maggior rischio di avere malformazioni congenite

McLeod et al – Prevention and dectection of diabetic embriopathy – Community Genetics 2002; 5(1) 33-9

Tipo malformazione	Tipo di malformazione	Prevalenza per 1000 nati vivi	Rischio relativo rispetto a donne senza diabete
cuore	Trasposizione dei grossivasi Difetti setti ventricolare Coartazione aorta	3-10	3-5
Sndrome regress.caudale		0,2 -0,5	200
S.N.C	Difetti tubo neurale Microcefalia Idrocefalo isolato	2,1	2-10
App.genito Urinario	Rene cistico Disgenesia renale Duplicazione ureterale	1,7 -3	2-5
App. gastro-enterico	Atresia duodenale Atresia anorettale Ipoplasia colon sn	1	3
Sist.muscolo-scheletrico	Artrogriposi Piede talo	0,8-2,4	2-20
Schisi oro-facciale		1,8	1,5

Rischio relativo di malformazioni congenite per diversi valori di HB glicata nel primo trimestre di gravidanza in donne con diabete 1 rispetto a donne non diabetiche

%Hb glicata entro 14'sett	Malformazioni congenite	RR
≤ 5.6	1/47	1.6
5.6 – 6.8	7/170	3.0
6.9 -8.0	8/252	2.3
8.1 – 9.3	6/133	3.3
≥ 9.4	4/61	4.8

498 donne con diabete 1 – 691 gravidanze – 709 bambini

Suhonen L, Hiilesmaa V and Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43(1):79–82.

Malformazioni congenite

- Un maggior numero di malformazioni sono diagnosticate prima della nascita quando l'ecografia alla 18-20' settimana include la valutazione delle quattro camere e degli assi lunghi

- La detection rate è minore nelle donne diabetiche rispetto alla popolazione a basso rischio principalmente a causa dell'obesità

Diabete e difetti congeniti

Studio multicentrico caso – controllo di madri di bambini nati con difetti congeniti (13030) e senza difetti (4895) _ National Birth Defects Prevention Study (1997 – 2003)

►Diabete pregestazionale associato in maniera significativa ad anomalie cardiache e non (isolate e multiple) - OR 3,17

► Diabete gestazionale associato con un numero minore di anomalie cardiache e non (isolate e multiple) , più frequenti nelle donne con BMI pregravidico ≥ 25 - OR 1,42

Correa A et al – Diabetes mellitus and birth defects – Am J Obstet Gynecol - 2008 , 199 (3) :237

Aborto

Aumentato rischio di aborto spontaneo secondario all'iperglicemia

- studio di coorte : 99 donne con diabete 1 (28 con counselling preconcezionale, 71 con controlli dopo inizio gravidanza)
  - i livelli di Hb glicata erono notevolmente più bassi a 9 e 14 settimane nel gruppo con counselling prenatale
  - ***il tasso di aborto risultava significativemente più basso nel gruppo con counselling preconcezionale (7% vs 24%)***
  - i livelli di Hb glicata erono significativamente superiori nel donne che abortivono

Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, *et al*. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome.*Obstetrics and Gynecology* 1991;77(6):846–9.

Aborto

- Fattori causali possono essere l'aumentata incidenza di malformazioni, fattori immunologici, insufficienza vascolare (nelle diabetiche con compromissione vascolare)
- Il fattore causale principale è il cattivo controllo glicemico nel periodo del concepimento piuttosto che nelle settimane precedenti l'aborto

Macrosomia

- Peso fetale > 4000 o 4500 gr o > 90°per l'epoca gestazionale
- Il diabete materno si associa ad un'aumentata probabilità di avere un feto macrosoma a causa di un aumentato transfer di substrati glicidici con iperinsulinemia secondaria
- La patogenesi che porta alla macrosomia inizia nella prima fase della gravidanza; lo stretto controllo dei valori glicemici materni nel primo trimestre di gravidanza ha un ruolo importante nella riduzione della macrosomia fetale

Rey E et al -The effetc of first-trimester diabetes control on the incidence of macrosomia - Am J Obstet Gynecol 1999; 181 (1) :202 – 6
Page RC – Is macrosomia associated with poor glycemic control in diabetic pregnancy% - Diabet Med 1996; 13 (2) :170 -4
Gold AE et al – The effect of glycemic control in the pre-conception period and early pregnancy On birth weight in women with IDDM – Diabetes Care 1998 ; 21 (4) :535 - 8

Macrosomia

- I livelli di glicemia post-prandiale presentano l' associazione più forte con la comparsa di macrosomia (rispetto alla HB glicata)
- La valutazione della glicemia post-prandiale produce esiti migliori rispetto alla glicemia pre-prandiale

Manderson – preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic Pregnancy: a RCT – Am J Obstet Gynecol 2003; 189(2) : 507-12

DeVenciana – Postprandialversus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes Requiring insulin therapy- N Eng J of Med 1995 ; 333(19) :127 -41

- L'intervento più importante per evitare la macrosomia fetale è diminuire i picchi glicemici post-prandiali
- Il target glicemico per le donne gravide è più basso rispetto alle donne non gravide
- L'automonitoraggio glicemico va personalizzato , cercando di evitare il rischio di ipoglicemia (soprattutto notturna)
- La HB glicata n on dovrebbe essere usata di routine per il controllo glicemico nel 2' e 3' trimestre di gravidanza

Diabetes in pregnancy – RCOG 2008

Macrosomia

- dismorfica asimmetrica
- indicatori :- glicemia a digiuno> 90 mg
  - glicemia postprandiale >120 mg
  - CA > 75° tra 29° e 32°settimana
- Aumenta trauma da parto
- Aumentate conseguenze a lungo termine: -
  - obesità
  - malattia coronarica
  - ipertensione
  - diabete 2

Macrosomia

- È uno dei fattori che condiziona il tempo e la modalità del parto
- Un'eccessiva crescita fetale (>97° dalla 36° settimana) ed uno scarso controllo glicemico sono elementi che possono indurre ad anticipare il parto con modalità differenziate (induzione e/o TC elettivo) in base anche alle condizioni ostetriche ed alla parità

Macrosomia

Langer 1987
75979 nati- peso >4000gr

7.6% madri non diabetiche

20% madri diabetiche

Macrosomia

Langer 2004

- **Induzione per feti di peso < 4250 gr**
- **TC elettivo per feti di peso > 4250 gr**

- Il protocollo applicato nel triennio 93 -95 ha consentito una diminuzione della distocia di spalla di 3 volte rispetto al triennio ’90-’92
- Il TC elettivo in madri diabetiche con feti >4250gr determina un aumento del 26% dei TC , prevenendo il 76% delle distocie di spalla, mentre nelle madri non diabetiche previene solo il 40% delle distocia

Macrosomia

- Stima del peso alla nascita
  - CA
  - stima peso fetale (Hadlock,Shepard)
- L'accuratezza nella stima del peso fetale è minore nelle donne diabetiche e per i feti macrosomi
- Non vi è differenza nell'accuratezza della CA o stima peso fetale nel predire la macrosomia alla nascita

  (Coomarasamy et al- Accuracy of ultrasoundbiometry in the prediction of macrosomia: a systematic review –BJOG 2005, 112(11) :1461-6

  revisione sistematica di 63 studi – 19117 pazienti

Polidramnios

- È più frequente nelle gravidanze complicate da diabete, soprattutto in presenza di macrosomia fetale e scarso controllo glicemico
- Si associa ad un aumentato rischio di parto prematuro

Le gravide con diabete pregestazionale e gestazionale (anche se solo in terapia dietetica) dovrebbero essere valutate con l' ecografia per la stima della crescita fetale e la valutazione del liquido amniotico ogni 4 settimane dalla 28' alla 36' settimana

Diabetes and Pregnancy – RCOG 2008

Parto prematuro

- Aumentato rischio di parto prematuro spontaneo (16 vs 11%) o iatrogeno (22vs 3%)
- I valori di Hb glicata nel primo trimestre hanno un forte valore predittivo del parto prematuro (il rischio di PP è > 40% quando Hb glicata è >7,7% alla8' settimana di gestazione

  Luszus- Preterm delivery in normoalbuminemic diabetic women without pre-eclampsya – Eur J Obste Gyn and Reprod Biol -2006:124(2) :144-9
- Indicazioni : macrosomia, scarso controllo glicemico, pre-eclampsia , peggioramento nefropatia

Parto Prematuro

- L'uso degli steroidi per la prevenzione della RDS determina un significativo peggioramento del controllo glicemico che richiede un incremento della somministrazione di insulina

- I beta mimetici non dovrebbero essere usati per la tocolisi poiché inducono iperglicemia e chetoacidosi

Outcome perinatale

- Aumentato rischio di anomalie congenite: difetti tubo neurale (3.4%)
  cardiopatie (3,3%)

- Aumentato rischio di mortalità perinatale (3.8%)

I rischi sono uguali per gravide affette da diabete di tipo 1 e 2

Cemach,2005

Mortalità perinatale

- L'incidenza di MEF nel 3' trimestre di gravidanza complicava il 50% delle gravidanze diabetetiche in epoca –pre-insulinica
- Il tasso di mortalità in donne con buon controllo glicemico si avvicina alle donne non diabetiche
- Le malformazioni congenite si riscontrano nel 50% delle morti perinatali da donne diabetiche

Mortalità perinatale

- Il diabete è responsabile del 3% dei nati morti

  (Simpson 2002)

- La terapia insulinica ha diminuito il tasso di natimortalità dal 11,5% al 1,1% in 30 anni

	Donne con diabete di tipo 1 e 2			
	Frequenza (3808)	Tasso	Tasso nazionale (620841)	Rate ratio
MEF *	**63**	**26.8**	**5.7**	**4.7**
Morte * perinatale	**75**	**31.8**	**8.5**	**3.8**
Morte ° neonatale	**22**	**9.3**	**3.6**	**2.6**

* tasso per 1000 nati vivi e morti

° tasso per 1000 nati vivi

Mortalità endouterina, perinatale e neonatale in bambini nati da donne con diabete 1 e 2 in Inghilterra, Galles, Nord Irlanda (1/3/02 – 28/2/03) – **Cemach 2005**

Mortalità perinatale

Indicatori di rischio di mortalità intrauterina

- Clinici : ipertensione
  riduzione dei movimenti fetali
- Laboratoristici: controllo metabolico non ottimale
  funzionalità renale alterata
  coagulopatia da consumo
- Strumentali: alterato sviluppo fetale
  alterazioni LA (oligo – poliidramnios)
  dopplerflussimetria fetale alterata
  profilo biofisico fetale alterato
  CTG non reattivo o con riduzione della variabilità