

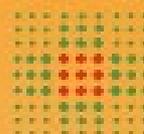
*Con il patrocinio di*



Comune di Cesena  
Accessibile alle Politiche  
per il Benessere dei Cittadini



Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri  
della Provincia di Forlì-Cesena



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Cesena

Convegno

# UPDATE Diabete in Gravidanza

*Con il contributo di*

**ABBOTT Srl**

**A. MENARINI DIAGNOSTICS Srl**

**BAYER HEALTHCARE**

**ELI LILLY ITALIA SpA**

**LABORATORI GUIDOTTI SpA**

**SANOFI-AVENTIS SpA**

**MERCK SHARP & DOHME SpA**

**ROCHE DIAGNOSTICS SpA**

**Cesena, 10 Aprile 2010**

Ospedale M. Bufalini  
Sala Convegni "E. Suzzi"

# Counselling nella donna a rischio e con diabete

Costanza Santini  
Servizio di Malattie  
Metaboliche  
e Diabetologia  
Azienda USL Cesena

Convegno

**UPDATE Diabete  
in Gravidanza**

**Cesena, 10 Aprile 2010**

Ospedale M. Bufalini  
Sala Convegni "E. Suzzi"

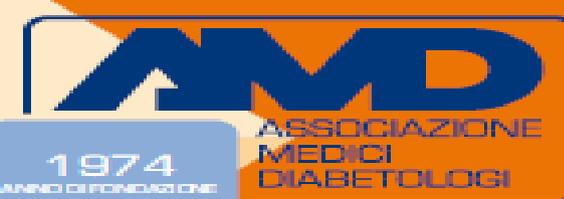
# ***PRECONCEPTION CARE***

**SET di interventi finalizzati  
ad identificare e modificare  
i rischi correlati alla gravidanza attraverso  
la prevenzione e la gestione clinica**

- **Preconception care nella donna fertile *a rischio per diabete***
- **Preconception care nella donna *con diabete***

# STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

## 2009-2010



### Soggetti ad alto rischio di diabete

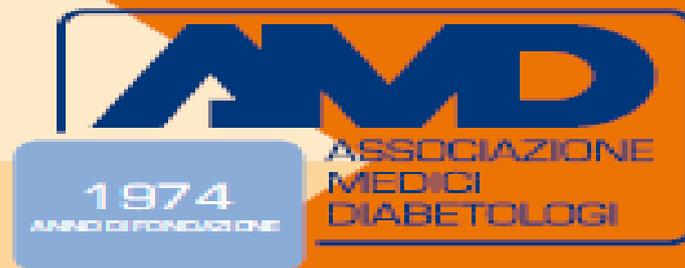
Età < 45 anni e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa ( $\geq 140/90$  mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL ( $\leq 35$  mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi ( $\geq 250$  mg/dl);
- nella donna, parto di un neonato di peso  $> 4$  kg;
- basso peso alla nascita ( $< 2,5$  kg)
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari

IFG o IGT o pregresso diabete gestazionale o  $HbA_{1c}$  6-6,49% (solo con dosaggio standardizzato)

# STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

## 2009-2010



### RACCOMANDAZIONI

La valutazione iniziale di una donna in gravidanza deve comprendere la ricerca di eventuali fattori di rischio di diabete gestazionale: in presenza di un rischio intermedio occorre eseguire un test con carico orale di glucosio alla 24-28<sup>a</sup> settimana di gestazione; in presenza di un rischio alto, invece, è necessario eseguire il test il più precocemente possibile. (Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

# Alterazioni metaboliche in gravidanza

- Metabolismo Glucidico

  - Riduzione della sensibilità insulinica

  - Aumento della risposta  $\beta$ -cellulare

  - Modesto aumento delle glicemie postprandiali

- Metabolismo Lipidico

  - Alterazione dei livelli circolanti di FFA,

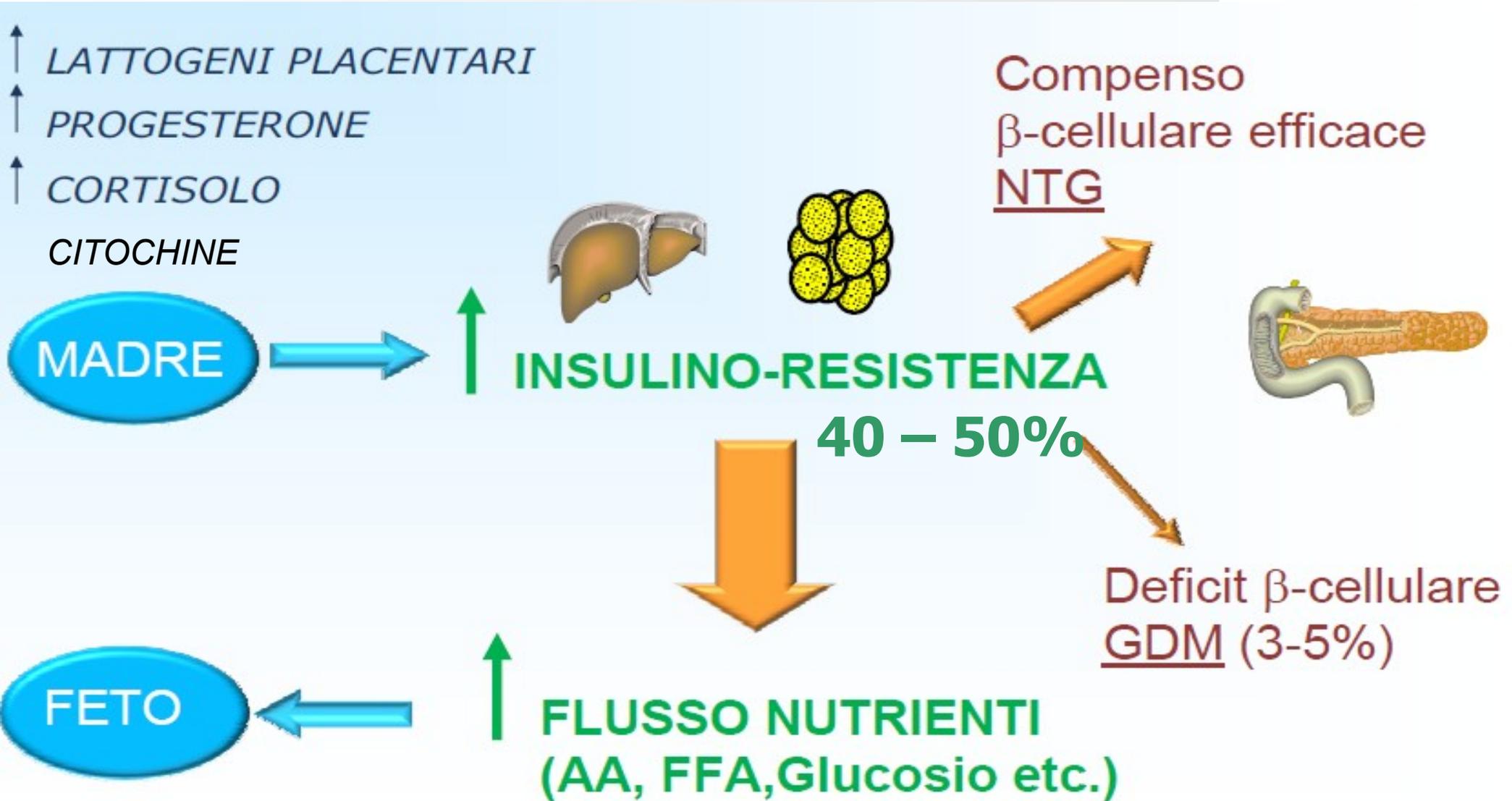
  - Trigliceridi, Colesterolo, Fosfolipidi

  - Formazione di corpi chetonici ("digiuno accelerato")

- Metabolismo Proteico

  - Diminuzione degli AA circolanti

# II e III trimestre



# PROFILI di RISCHIO per GDM

*Standard Italiani 2009-2010*

*4° workshop Chicago 1997*

## Basso Rischio

- Eta' < 25aa
- Peso alla nascita normale
- BMI pregravidico <25
- No familiarità per DM
- Anamnesi negativa per AGT
- Anamnesi ostetrica regolare
- Gruppo etnico a basso rischio

## Alto Rischio

- BMI pregravidico >30
- Familiarità per DM
- Pregressa AGT: IFG, IGT, GDM
- Pregresso feto LGA
- PCOS
- Glicosuria in gravidanza

## Medio Rischio

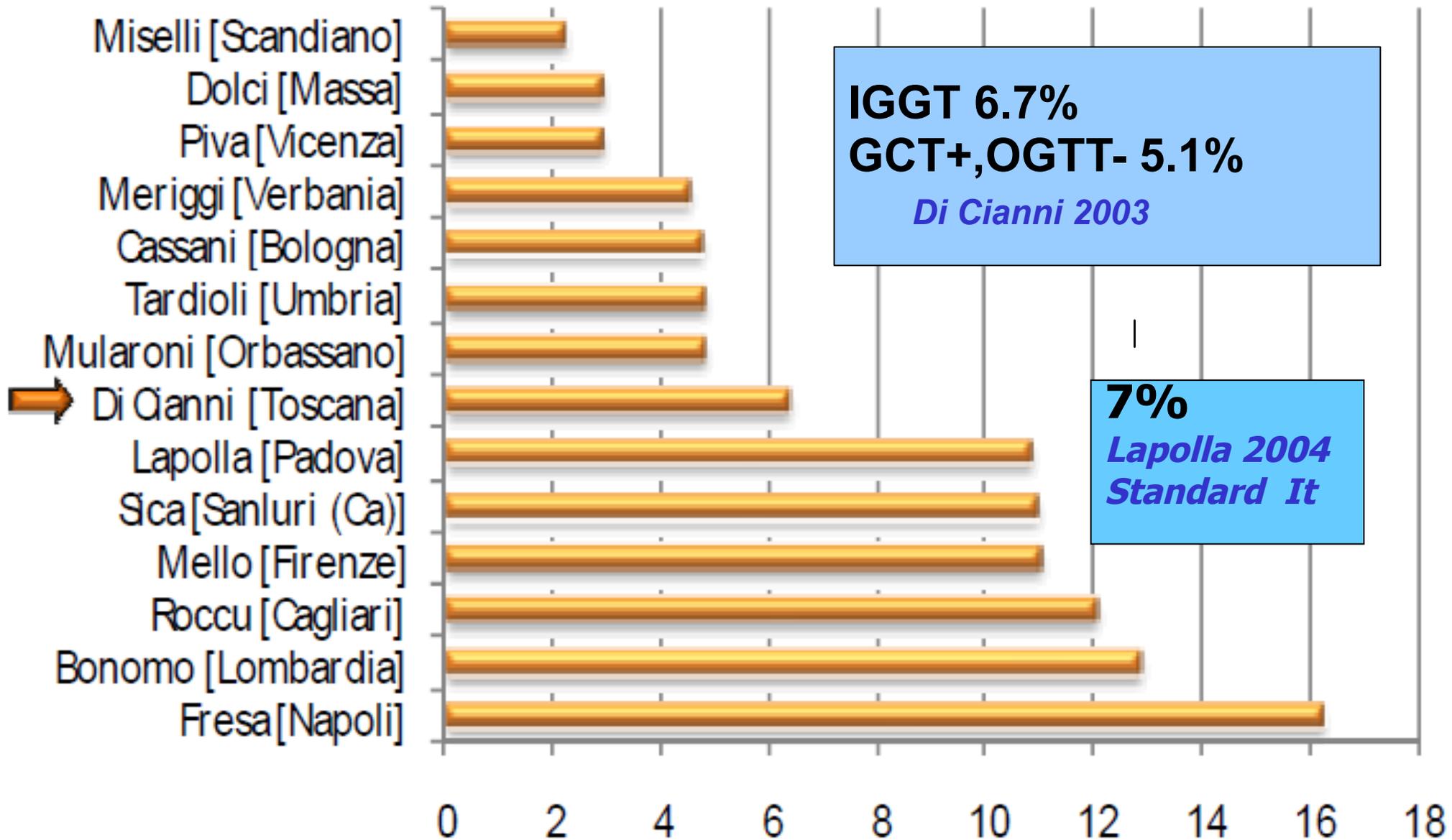
- Caratteristiche Intermedie

# Prevalenza del diabete gestazionale

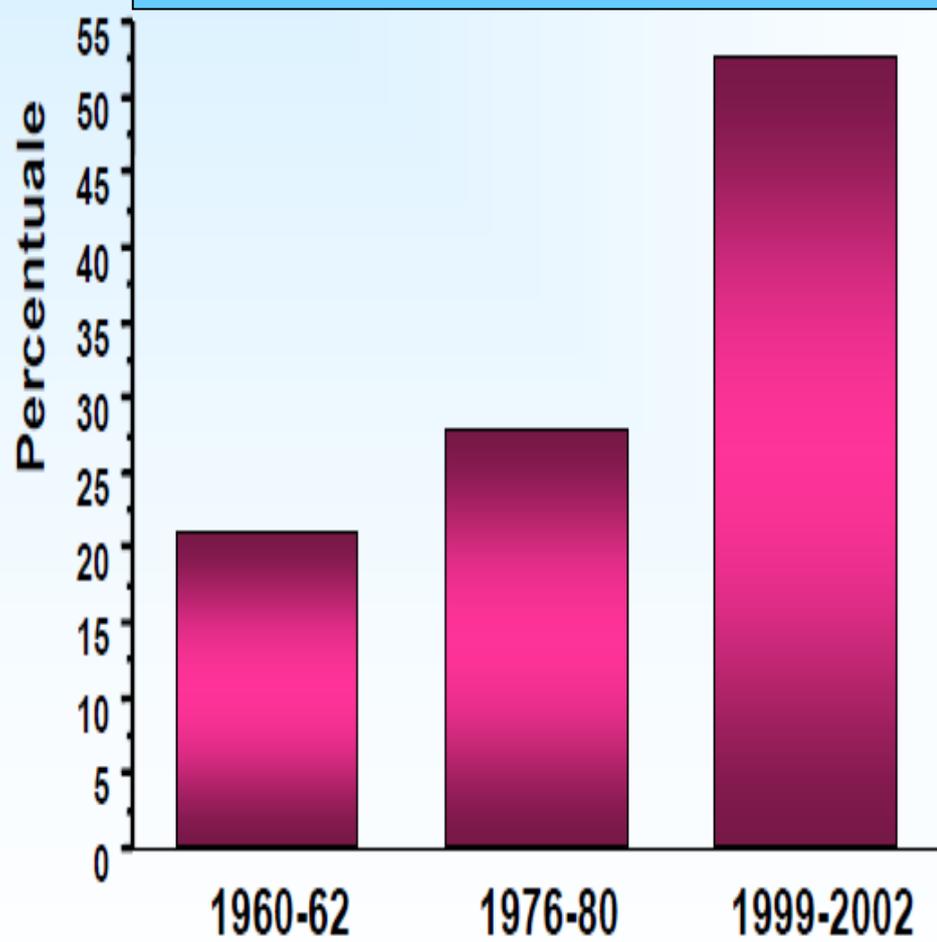
- **Variabile nei diversi paesi del mondo e nello stesso paese**
- **Influenzata da vari fattori**
- **Peso pregravidico BMI**
- **Pregresso GDM**
- **Familiarità per diabete**
- **(Età), (Parità)**
- **Etnia**
- **Caucasica 2.5%**
- **Africana americana 1.8%**
- **Asiatica (Cinese, coreana etc) 5.5-6.5%**
- **Asiatica sud-est (India, Pakistan etc) 10%**
- **Asiatica sud-est (Bangladesh) 15%**

*Assenza di fattori di rischio  
nel 23 – 72% donne  
con GDM*

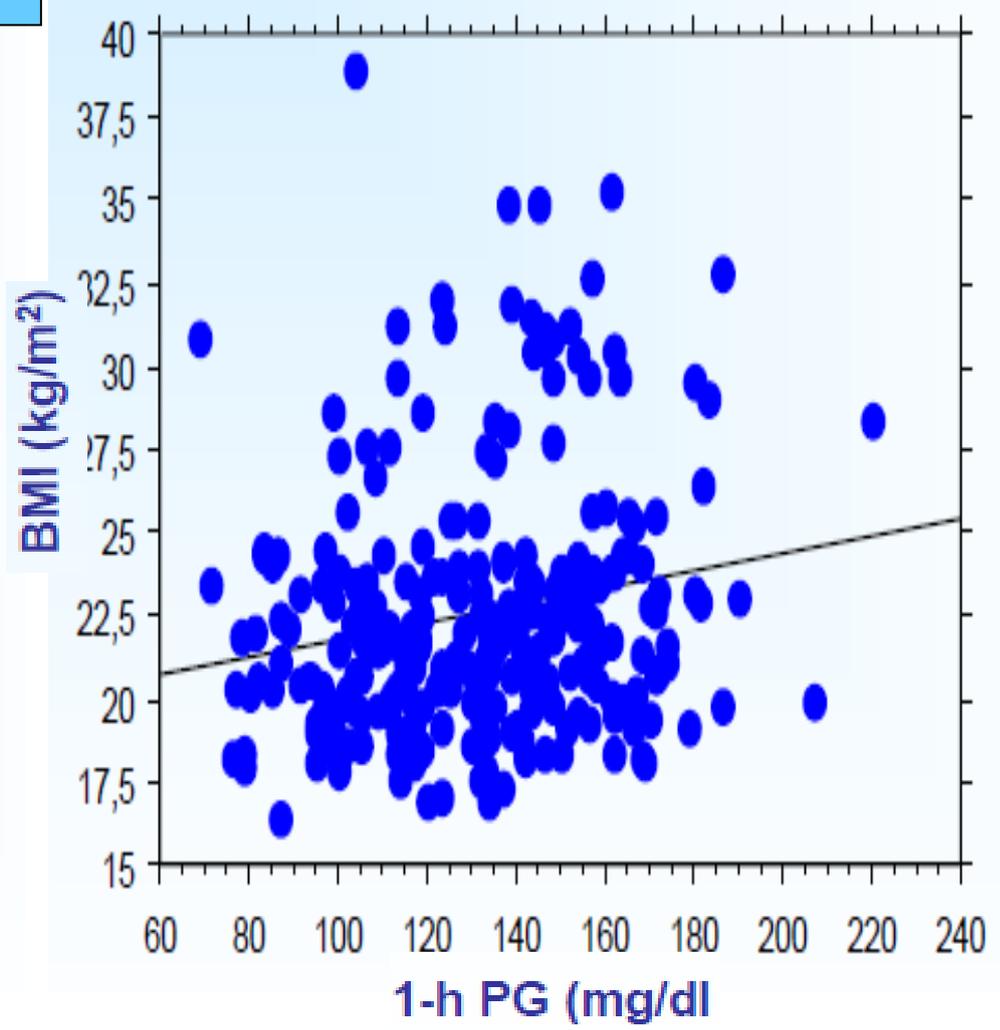
# Prevalenza di GDM in Italia



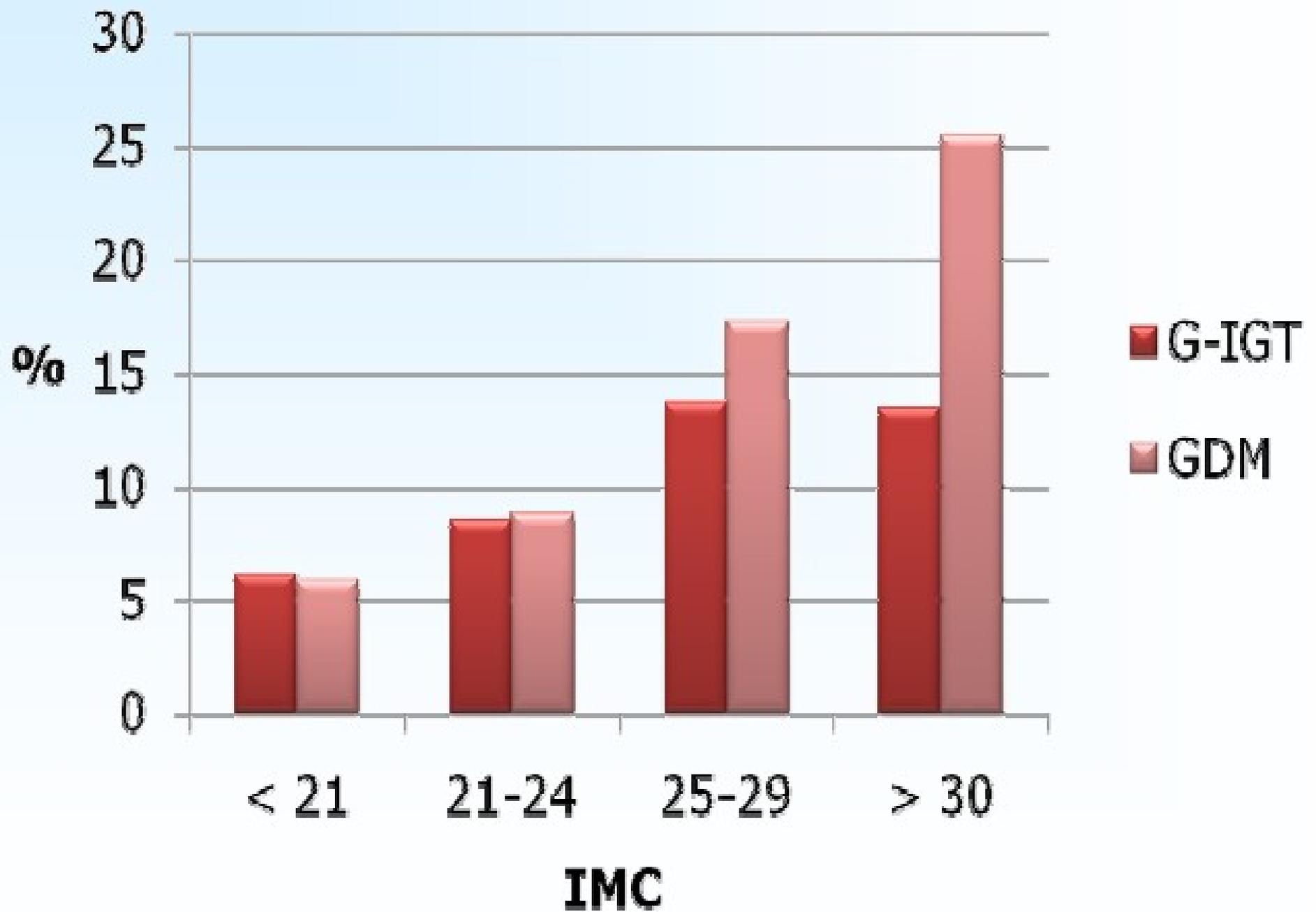
**Prevalenza di sovrappeso /  
Obesità – BMI > 25  
donne età 20-39 aa**



Ogden, JAMA; 2006 *NHANES*



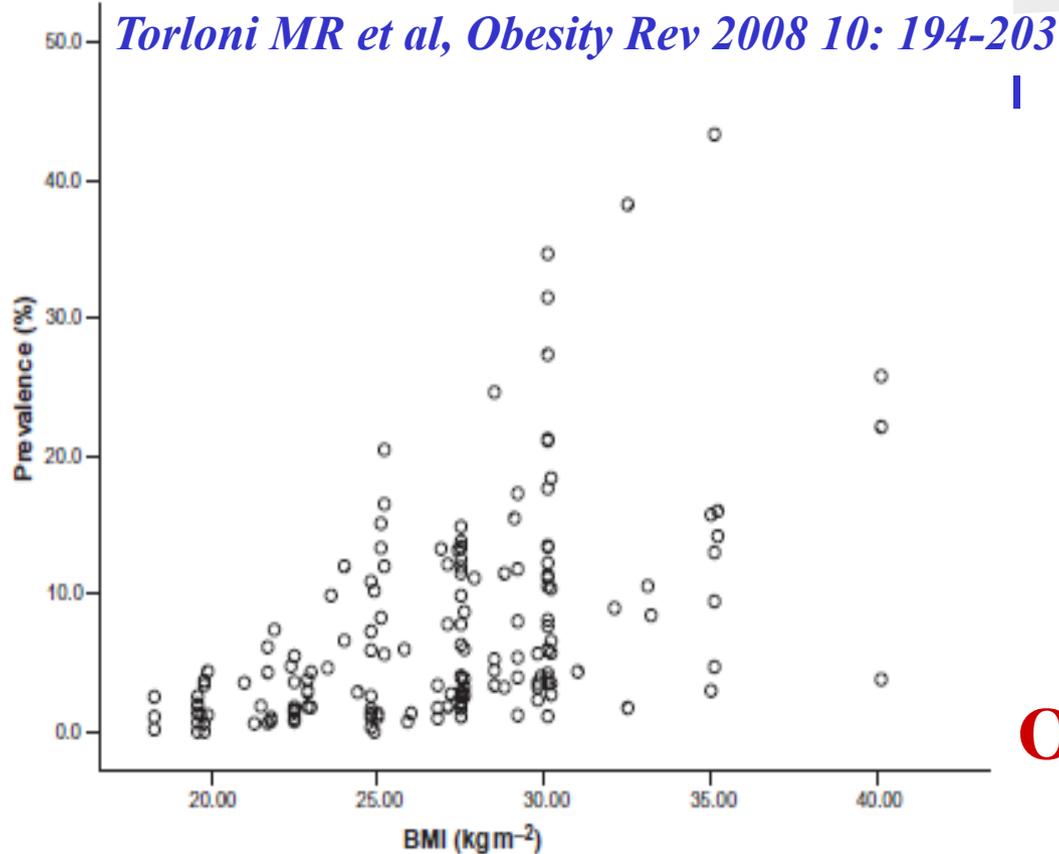
Bertolotto, Di Cianni, Diabetologia, 2008



Di Cianni G. et al, Diabetes Res Cl Pract, 2003

# BMI pre-gravidico e rischio di GDM

GDM  
%



◆ BMI <20: OR  
0.75

◆ BMI 20-25: OR  
1.00

◆ BMI 25-29: OR  
1.97

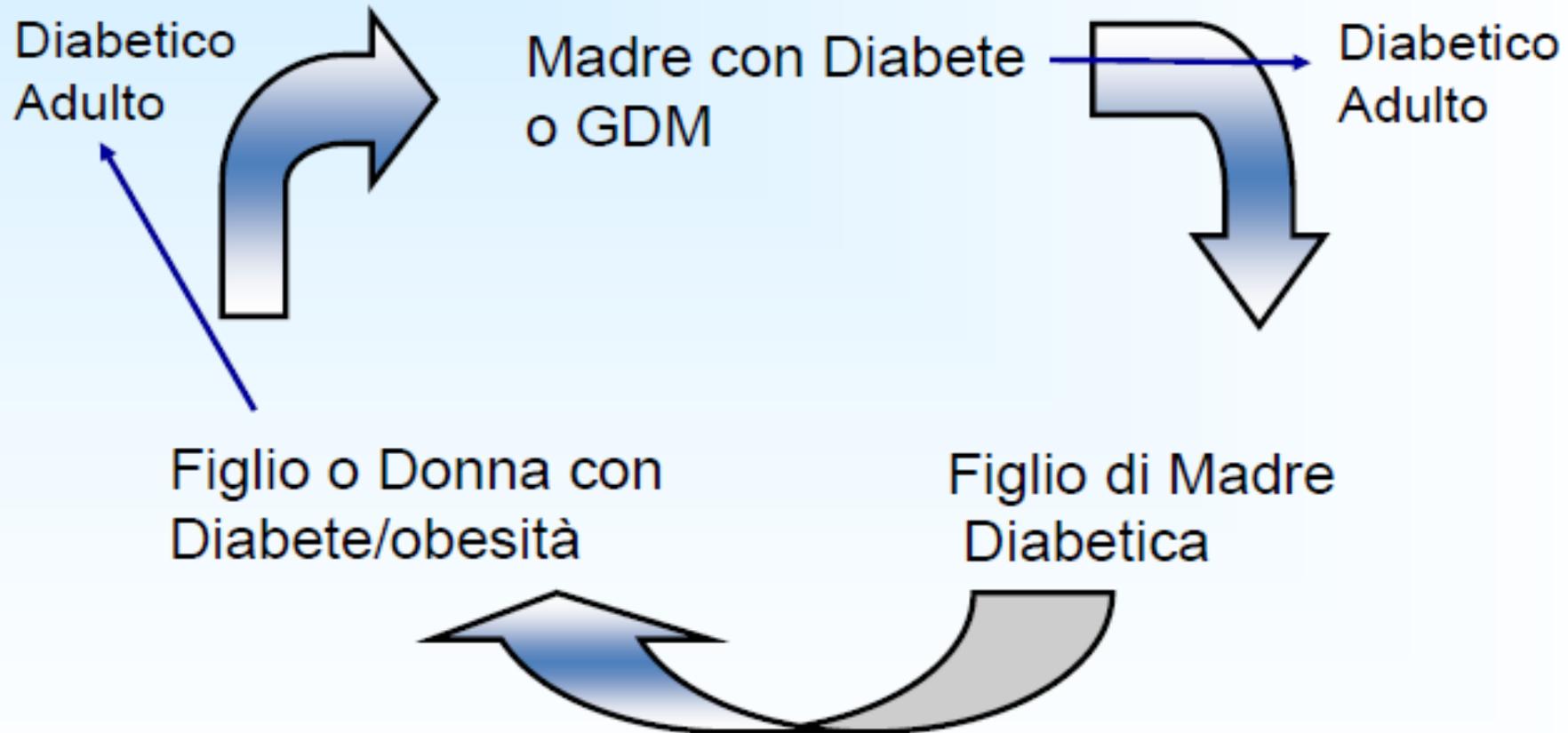
◆ BMI >30: OR  
3.76

Ogni punto di BMI (1 kg m<sup>-2</sup>)  
◆ BMI 30-35: OR  
modifica GDM di 0.92%  
3.01

◆ BMI <25. OR

Prevenire l'obesità nelle donne in età fertile previene il diabete gestazionale e le altre complicanze della gravidanza

# .... diabetità e diabete in gravidanza .....



***Intolleranza al glucosio amplificata o Diabete tipo 2 sub-pre-clinico smascherato dalle modifiche ormonali caratteristiche della gravidanza***

# Donne con storia di GDM: quale evoluzione?

Race/Ethnicity*	Time between pregnancies†	Rate of GDM recurrence (%)
<b>NHW</b>		
NHW (Dutch)	12-48 months	30
NHW (Nova Scotia)	?	33
93% NHW (Australia)	2-4 years	35
NHW (?) (Australia)	?	37
NHW (?) (Australia)	<12 months	84
<b>NHW and minority</b>		
64% NHW, 36% nonwhite (Cleveland)	?	50
80% NHW, 20% non-English speaking, country of birth, including Mediterranean countries (Australia)	<6 years	62
84% NHW (Washington)	?	OR 23
<b>Predominantly minority, including Latinas</b>		
81% African American	?	52
93% Latina	<48 months	68
85% Latina	<48 months	69
Japanese	20-33 months	68
Asian (Chinese, Pilipina, Sri Lankan, Vietnamese)	?	OR 15

## Recidiva di GDM

**variabile negli studi**

✓ **ETNIA**

**fattore di rischio piu' rilevante**

- **NHW <40%**

- **HW >40%**

✓ **Età, parità, BMI, insulina, livelli OGTT: ?**

## Rischio di DM 2

**NHW 11% -12aa**

**26% - 3aa**

# OBESITA', GDM ed Outcome

## Gravide Obese: outcome sfavorevole

- **Aumento morbilità materna:**  
Ipertensione-preclampsia (2-3v), GDM (2-v),  
tromboemb (2v), LGA (2-3v), TC (2-3v) etc
- **Aumento complicanze feto-neonatali (MEF, NeonMortal.)**  
Danimarca 1989-1996  
BMI 18.5-24.9: 6.9/1000; OR 1  
BMI >30: 19/1000; OR MEF 3.1; NM 2.7
- **Complicanze a lungo termine**  
Bambino: Obesità 2-3v, InsulinoR, DM, CHD  
Madre: DM 2 1.5-3v, SM 2-4v

*Kristensen J.BJOG 2005*

## GDM Obese: aumento del rischio di outcome sfavoravole

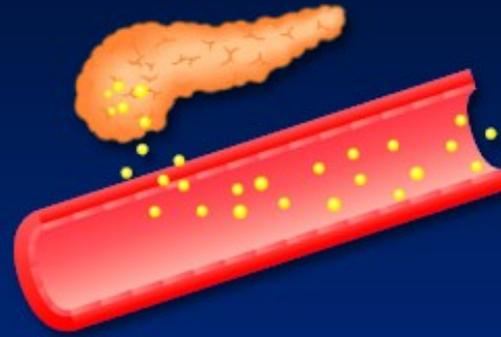
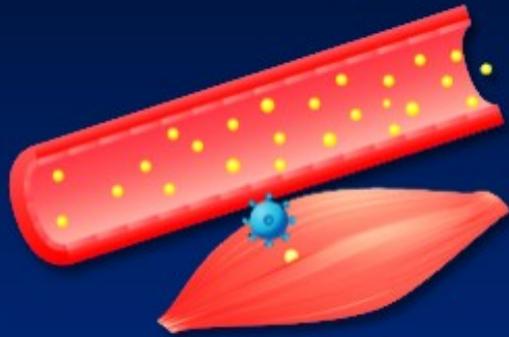
- **Dieta 31%, + tp insulinica 69%**
- **Buon compenso: outcome simile alla obesa**
- **Scompenso: continuum di rischio per complicanze, pre- eclampsia 3v**
- **Complicanze a lungo termine**  
SM 10 v, Cardiopatia Ischemica

*Yogev Y. Sem Fet Neon Med 2009*

# La sindrome metabolica

## INSULINO-RESISTENZA IPER-INSULINEMIA

Ridotta tolleranza  
al glucosio



Iperensione



Obesità viscerale



Disordini omeostatici



Infiammazione sistemica

Dislipidemia

- Ipertrigliceridemia
- Colesterolo-LDL normale o moderatamente elevato
- Colesterolo-HDL ridotto



**GMD Marker di insorgenza di SM**

# Pre-conceptional care nella donna a rischio

## STATO NUTRIZIONALE

**BMI > 27: EF, dieta a basso IG**

*Cochrane coll Rev2009*

## DONNE A RISCHIO DI DIABETE

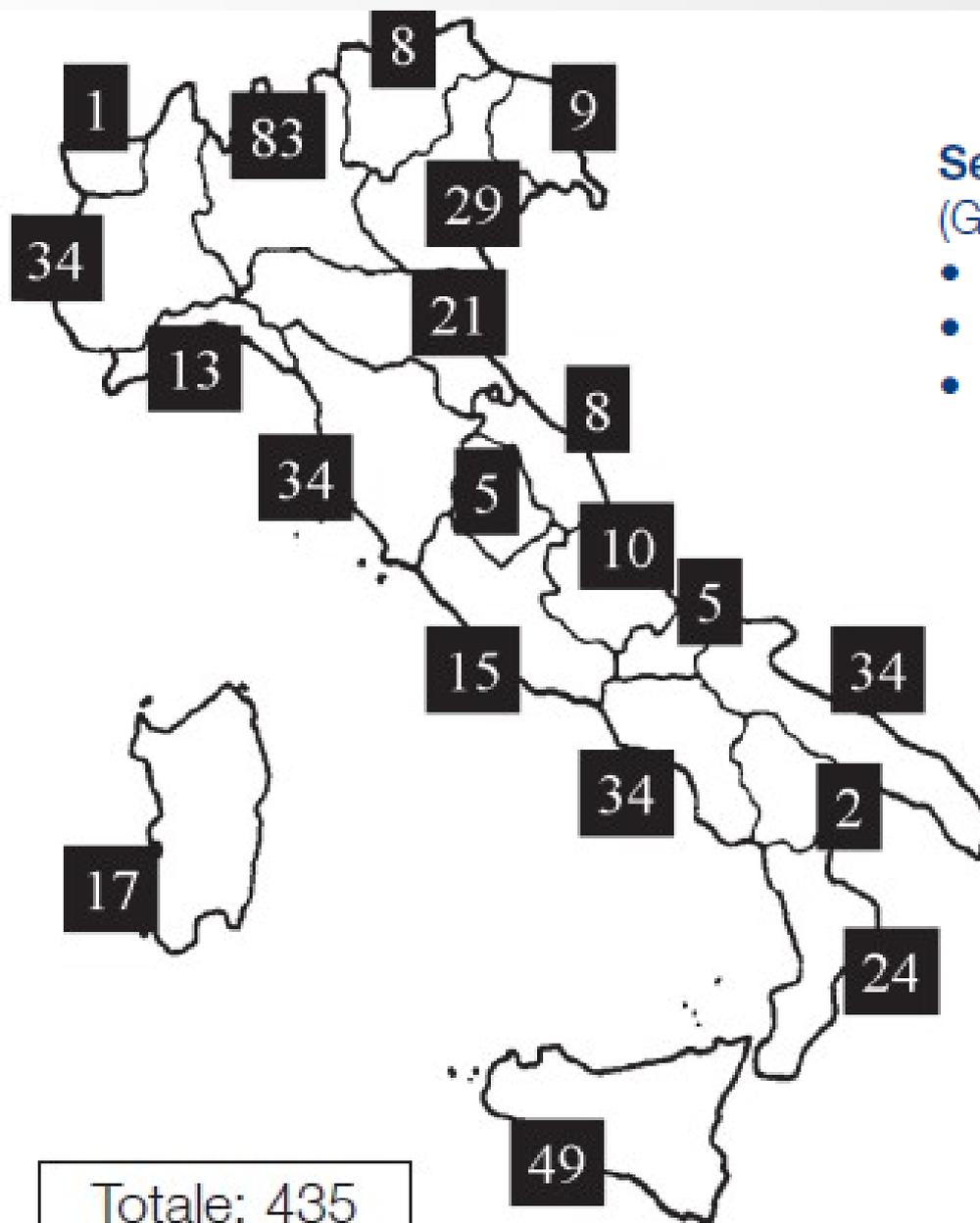
**Valutazione tolleranza glucidica**

**Glucosio, HBA1c, OGTT (alto rischio)**

## DIABETE GESTAZIONALE nella gravidanza indice

- **Riclassificazione della tolleranza glucidica dopo 6 settimane dal parto**
  - **identificazione diabete pregravidico** **Solo 40%!!**
  - **ottimizzazione compenso glicemico**
  - **se normale, rivalutare dopo 2-3aa; fornire indicazioni per ridurre i fattori di rischio**
- **Screening precoce nelle gravide con pregresso GDM non ri-classificato o AGT (IFG, IGT)**
  - **monitoraggio in gravidanza**
  - **miglioramento outcome materno-feto-neonatale**

# Organizzazione dell'assistenza al diabete in gravidanza in Italia



Totale: 435

## Sezione C: attività clinica – diabete gestazionale (GDM)

- Screening e diagnosi (5 domande)
- Gestione clinica (3 domande)
- Follow-up (5 domande)

- Screening 67%  
- Screening donne a rischio 58.6%  
- Follow up 70.8% (dati non noti)  
.....!!

M. Bonomo<sup>1</sup>, A. Lapolla<sup>2</sup>,  
Gruppo di lavoro interassociativo  
AMD-SID “Mamma serena”

# **Preconceptional Care nel diabete pregravidico**

- **Epidemiologia del diabete nell'età fertile:  
8% Diabetici nei paesi sviluppati e 25% nei  
paesi in via di sviluppo hanno età < 44aa**
- **Maggior incidenza di aborti, MEF (2.7%)pre-  
eclampsia, parto pre-termine, malformazioni  
fetali (6-10%): difetti del tubo neurale (3v),  
tratto urinario ; macrosomia, trauma da parto,  
mortalità perinatale (3.2%)**
- **Linee guida:  
ADA 2004, ADA 2009, NICE 2008, SIGN 2001,  
ADIPS 2005; Standard It SID-AMD 2009-2010**

# Malformazioni fetali nelle gravidanze con diabete pregravidico

## Cardiovascular

Transposition of the great vessels  
Ventricular and atrial septal defects  
Coarctation of the aorta  
Situs inversus

**4-5 v**

## CNS

Acrania  
Neural tube defects  
Anencephaly  
Microcephaly  
Holoprosencephaly

**3 v**

## Skeletal system

Hemivertebra  
Caudal regression syndrome

**200 v**

## Renal

Ureteral duplication  
Renal agenesis  
Hydronephrosis

## Gastrointestinal

Duodenal atresia  
Imperforate anus  
Small left colon

## Other

Single umbilical artery

- Prevalenza 6 - 10%
- Entro 8a settimana
- Abortività precoce
- Rischio correlato HBA1c

# **Preconceptional Care: *a chi?***

## **In tutte le diabetiche in età fertile**

- **Counseling sul rischio nelle gravidanze con scompenso glicemico al concepimento**
- **Programmazione della gravidanza**
- **Terapia contraccettiva efficace fino all'ottimizzazione del compenso glicemico**
- **Team multidisciplinare:**
  - **diabetologo, ginecologo esperto nella gestione delle gravidanze a rischio**
  - **MMG; infermiere, dietista esperti**
  - **donna diabetica, familiare**

**Cost - benefit:  
Risparmio doll.  
2000**

*Dece EA 2007*

# **TEMATICHE del COUNSELING PRE -CONCEPIMENTO**

- **Interazione tra diabete – gravidanza**
  - **Modalità di programmazione della gravidanza**
  - **Educazione all'autogestione: alimentazione, monitoraggio glicemico, insulina, ipoglicemie, DKA, attività fisica**
  - **Ottimizzazione dello stato metabolico senza ipoglicemie**
  - **Supporto dietetico, riduzione p.c. fino a BMI <27**
  - **(sospensione del fumo, riduzione alcoolici )\***
  - **Supporto psicologico mirato a migliorare la compliance: attese rispetto al diabete ed agli outcome, qualità della vita, ansietà, depressione, DCA etc °**
- NICE 2008, SIGN 2001, ADIPS 2005\* APIDS 2005°*

# **Preconceptional Care: *quando?***

- **La valutazione clinico-metabolica ed i programmi educativi preconcepimento devono far parte del assessment assistenziale periodico della diabetica in età fertile**
- **Lo screening delle AGT (diabete tipo 2, IFG, IGT) deve essere eseguito nella donna in età fertile ad alto rischio di diabete**

IFG o IGT o pregresso diabete gestazionale o HbA<sub>1c</sub> 6-6,49% (solo con dosaggio standardizzato secondo raccomandazioni di cui a pag. 30)

Età  $\geq 45$  anni, specialmente se con BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>

Età  $< 45$  anni e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa ( $\geq 140/90$  mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL ( $\leq 35$  mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi ( $\geq 250$  mg/dl);
- nella donna, parto di un neonato di peso  $> 4$  kg;
- basso peso alla nascita ( $< 2,5$  kg)
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari

Ragazzi/e di età  $> 10$  anni, con BMI  $> 85^{\circ}$  percentile e due tra le seguenti condizioni:

- familiarità di primo o secondo grado per diabete tipo 2;
- madre con diabete gestazionale;
- segni di insulino-resistenza o condizioni associate (ipertensione, dislipidemia, *acanthosis nigricans*, ovaio policistico, basso peso alla nascita);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio

► I programmi di screening raccomandati nella popolazione generale sono quelli rivolti alle persone ad alto rischio di diabete (screening selettivi, Tabella 4) effettuati in occasione di un controllo medico (screening opportunistici). **(Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione B)**

► I programmi di screening basati sulla glicemia a digiuno hanno un più favorevole rapporto costo/efficacia rispetto a quelli basati su OGTT. **(Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione B)**

► L'esecuzione dell'OGTT può essere presa in considerazione nei soggetti ad alto rischio per meglio definire il rischio individuale di diabete e di malattie cardiovascolari. **(Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione B)**

► In caso di normalità del test di screening, i soggetti ad alto rischio dovrebbero essere riesaminati dopo 2-3 anni, considerando valutazioni anche più frequenti, sulla base dei risultati iniziali e della condizione di rischio globale. Inoltre, devono essere loro fornite indicazioni utili a modificare lo stile di vita e a ridurre i fattori di rischio di diabete presenti. **(Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione B)**

# **Valutazione della diabetica tipo 1 e 2 che desidera intraprendere una gravidanza**

- **Durata del diabete**
- **Complicanze acute: ipoglicemie, ketoacidosi, infezioni**
- **Complicanze croniche: retino / nefro/ neuropatia, ipertensione, vasculopatia aterosclerotica**
- **Comorbidità, in particolare ipertensione (DM 2) e patologie autoimmuni (DM 1)**
- ***LAB:***  
**HBA1c, Cl creat, albuminuria, profilo lipidico, ferro**

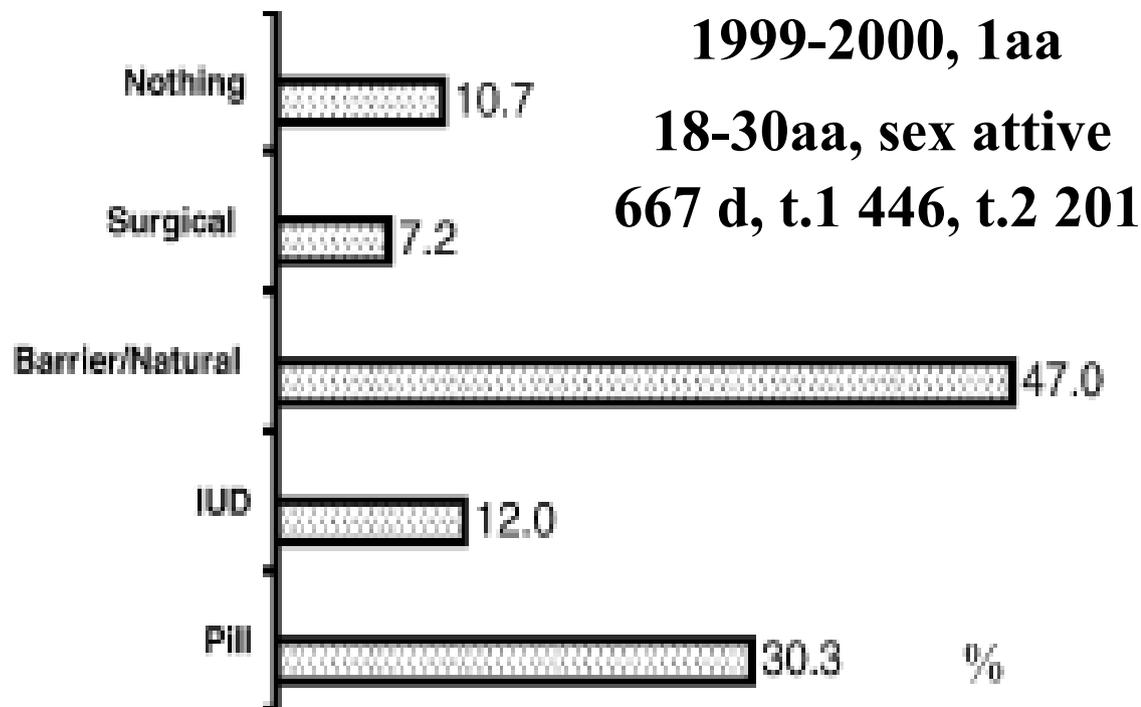
***Controindicazioni: CGI, RD in fase attiva non trattata, IRC grave, gastroparesi diabetica***

# **Valutazione della diabetica tipo 1 e 2 che desidera intraprendere una gravidanza**

- **Terapia ipoglicemizzante:**  
    **insulina, metformina, glibenclamide**
- **Altre terapie: beta bloccanti, ACEI, ARBs, statine**
- **Obiettivi glicemici:**
  - **HBA1c <7% (-1% scarto vs range di normalità)**
  - **Glu prepr, bedtime overnight: 60-99 (70-120)**
  - **Glu post-pr 2h: <100-130 mg/dl (155)**
- **Valutazione ogni 1-2 mesi fino alla stabilizzazione**
- **Folati 5 mg iniziando almeno 3mesi prima del concepimento fino alla 12a settimana**

# La contraccezione nel diabete

- **Nessun metodo è controindicato**
- **Requisito essenziale è l'efficacia**



- ◆ **Insuccesso:**  
EP orali: 0.3%;  
IUD 0.6%; IUD-P 0.1%
- ◆ **Studi di scarsa qualità**
- ◆ **EP basso dosaggio, P, IUD: FG, HBA1c, tp insulinica, Tri, LDL col, BP, BMI sono simili**
- ◆ **Compl. microvascolari:**  
non peggiorano  
*Visser J. Cochrane coll 2009*

Contraception in diabetic women: an Italian study

**Nel DM1 la gravidanza NON è fattore di rischio per lo sviluppo o la progressione delle complicanze microvascolari nel lungo periodo, dopo aggiustamento per età, durata di Diabete ed HBA1c (EURODIAB 2005, DCCT 2000)**

EURODIAB 2005 163 grav / 793 donne 7.3a

Complication/risk factor	Progression to complication*		Adjusted OR†	P-value
<b>Microalbuminuria</b>	<b>Yes = 35</b>	<b>No = 200</b>		
Gave birth (%)	9	17	0.71 (0.17, 2.84)	0.7
Age (years)	37 ± 9	35 ± 5	1.03 (0.94, 1.13)	0.5
Duration (years)	16 ± 10	13 ± 7	1.02 (0.97, 1.08)	0.4
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.2 ± 1.4	6 ± 1.6	1.51 (1.21, 1.87)	0.0003
Systolic BP (mmHg)‡	115 ± 14	115 ± 15	1.01 (0.99, 1.03)	0.4
<b>Any retinopathy</b>				
Gave birth (%)				0.2
Age (years)				0.9
Duration (years)				0.3
HbA <sub>1c</sub> (%)				0.007
Systolic BP (mmHg)‡				0.2
<b>Proliferative retinopathy</b>				
Gave birth (%)	13	16	1.43 (0.33, 6.16)	0.3
Age (years)	37 ± 6	35 ± 5	1.01 (0.92, 1.12)	0.1
Duration (years)	18 ± 6	13 ± 7	1.10 (1.02, 1.17)	0.008
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.4 ± 1.6	6.4 ± 1.8	1.39 (1.09, 1.77)	0.008
Systolic BP (mmHg)‡	125 ± 22	115 ± 15	1.04 (1.00, 1.07)	0.02
<b>Neuropathy</b>	<b>Yes = 59</b>	<b>No = 185</b>		
Gave birth (%)	212	21 ±	0.76 (0.29, 1.96)	0.6
Age (years)	36 ± 5	34 ± 5	1.06 (0.98, 1.14)	0.2
Duration (years)	14 ± 8	13 ± 7	1.01 (0.96, 1.06)	0.8
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.5 ± 1.5	6.1 ± 1.8	1.12 (0.95, 1.33)	0.2
Systolic BP (mmHg)‡	118 ± 116	115 ± 14	1.01 (0.98, 1.04)	0.4

**Non sono disponibili dati relativi alle complicanze MACRO-vascolari**

# **Le complicanze croniche devono essere trattate e "stabilizzate" prima della gravidanza**

## **■ RETINOPATIA DIABETICA**

**Possibile progressione in gravidanza, persistente per 1aa dopo il parto, influenzata da grado di compenso, pressione, nefropatia, gravità RD**

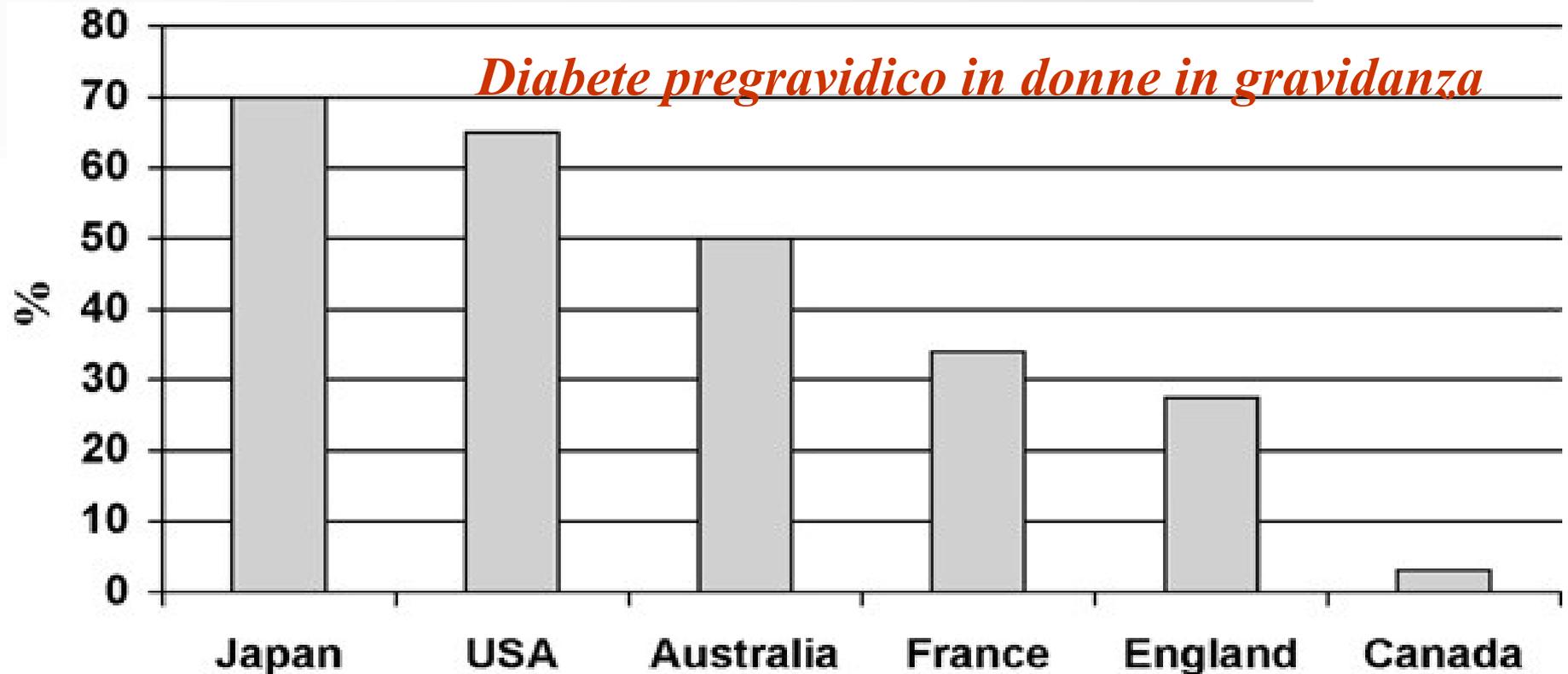
*DCCT 2000*

- Raggiungimento *graduale* -6 mesi- di un buon compenso prima del concepimento**
- Laserterapia pre-concepimento**
- Controllo oculare periodico in gravidanza e per 12 mesi dopo il parto**

# NEFROPATIA DIABETICA

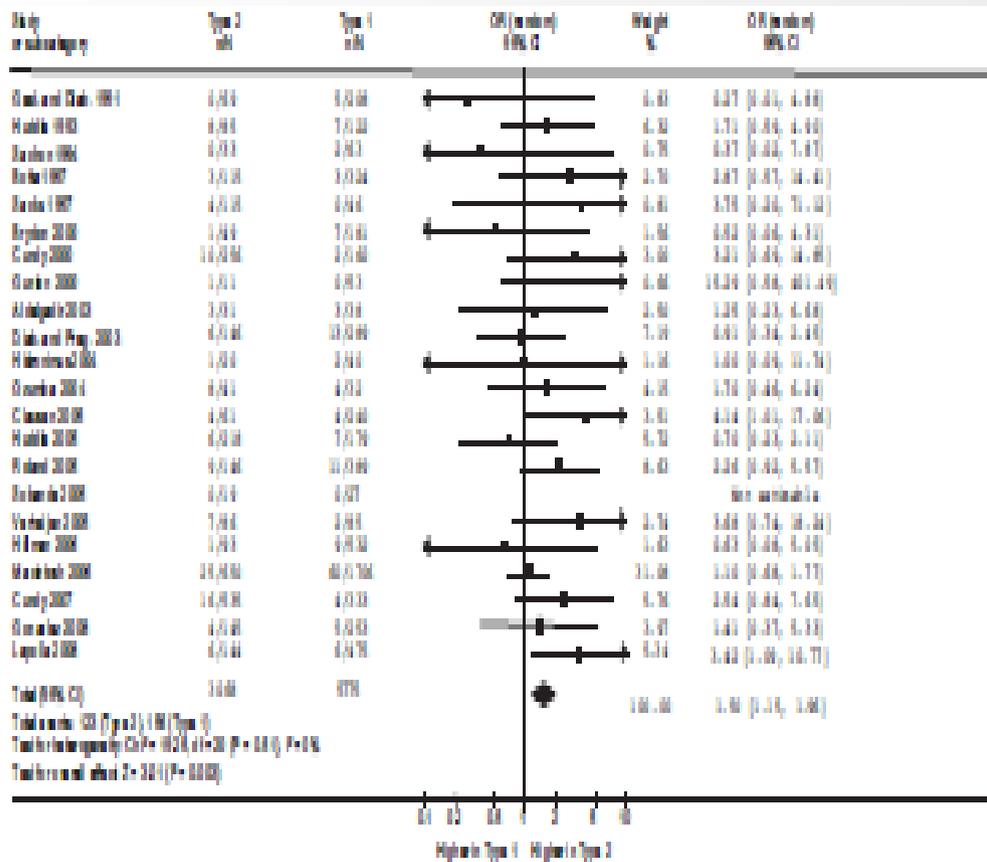
- **Prevalenza: 5 - 10% gravidanze**
- **Rischio di pre-eclampsia, sd nefrosica, parto prematuro, IUGR, MPN**
- **La comparsa precoce dell'alterazione funzionale predice le successive complicanze della gravidanza ed il peggioramento della funzionalità renale e della proteinuria**
- **Microalbuminuria → pre-eclampsia 42%,**
- **Macroalbuminuria → preclampsia 64%**
- **Creat >3 mg/dl o Cl creat <50ml/min**  
→ **peggioramento permanente della FR nel 40%**
- **IR piu' lieve → peggioramento transitorio**
- **IPERTENSIONE: trattamento aggressivo, evitare ACEI, (ARBs), betabloccanti, diuretici**

# La gravidanza nel DM2



- GDM a diagnosi precoce e' spesso DM2 misconosciuto
- HBA1c preconcepimento 29- 45% casi
- Scarso counseling preconcezionale
- Nei gruppi etnici a rischio, l'outcome peggiore è correlato alla scarsa accessibilità all'assistenza per motivi culturali e socio- economici

# Il diabete tipo 2 non deve essere considerato una patologia piu' lieve ed a minor rischio di complicanze per la gravidanza rispetto al diabete tipo 1



- DM2 vs DM1:  
Preconcept.care meno frequente, HBA1c minore all'inizio e durante la gravidanza
- Outcome materno simile
- Outcome fetale peggiore :  
BMI, età, etnia, farmaci antipertensivi, statine ed ipoglicemizzanti orali, deficit di folati

DM2 vs DM1:

PNM OR 1.5; MCM, SB, MN: #

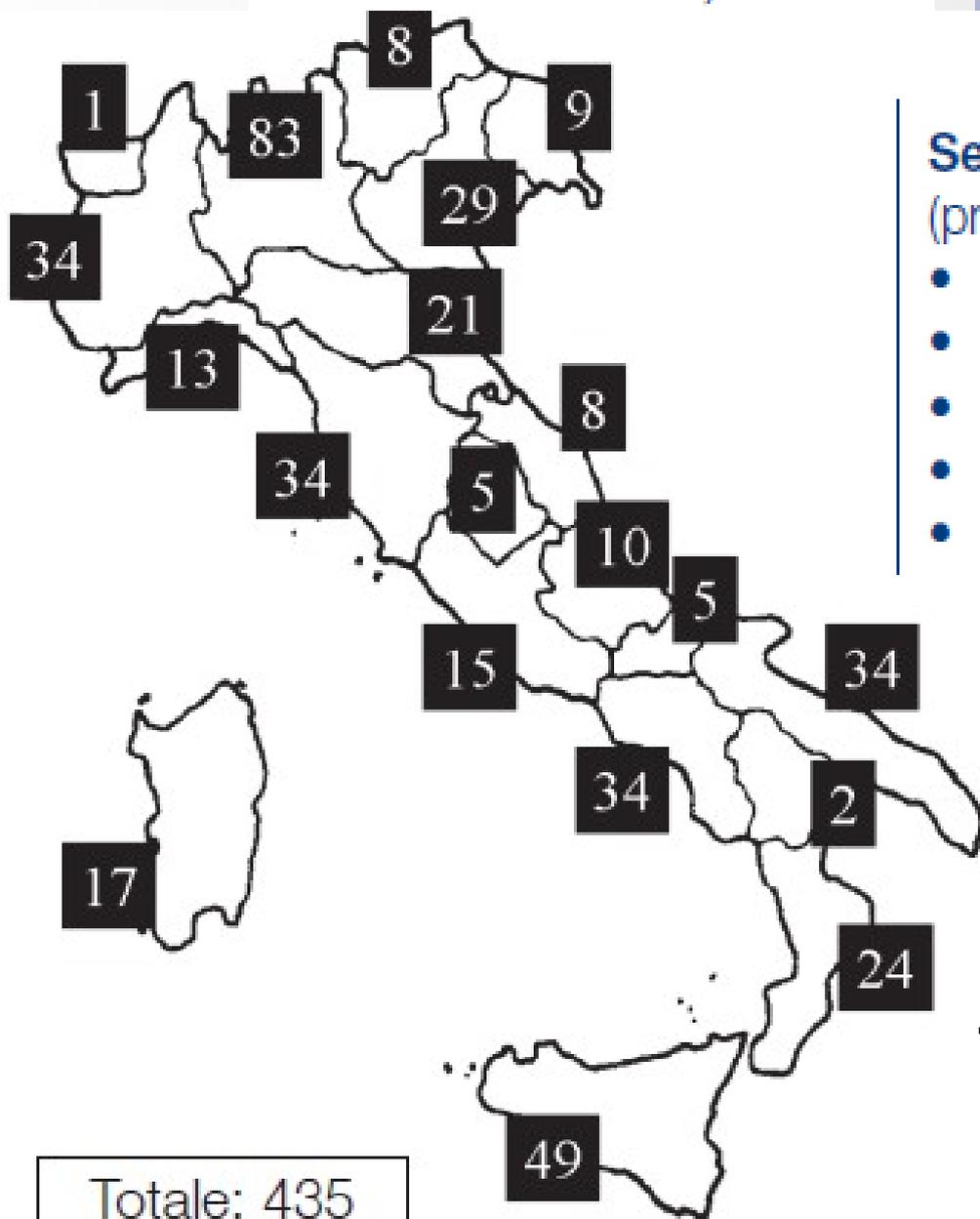
DKA OR 0.09; CS 0.8

Ipertensione, pre-eclampsia, complicanze fetali #

# Organizzazione dell'assistenza al diabete in gravidanza in Italia

M. Bonomo<sup>1</sup>, A. Lapolla<sup>2</sup>,  
G It Diabetol Metab 2008;28:136-142

Gruppo di lavoro interassociativo  
AMD-SID "Mamma serena"



## Sezione D: attività clinica – diabete pregestazionale (pre-GDM)

- Programmi educazionali (4 domande)
- Counseling (1 domanda)
- Programmazione della gravidanza (3 domande)
- Gestione clinica (3 domande)
- Follow-up della prole (2 domande)

- Riproduzione 22.6%
- Morbilità materno-fetale, ottimizzazione preconcepimento programmazione 51%
- Condivisione con ginecologi 34%

**T1: Counseling 40%, Programmazione 35%**

**T2: Counseling 14%**

*J Obstet Gynecol 2005*

# **Pregnancy in women with diabetes**

**The target of the Saint Vincent Declaration  
are far from being achieved**

**The need to educate, motivate and bring  
about improved pre-pregnancy care in  
women with diabetes is a priority**

*Casson IF. Diabet Med 2006; 23,481-484*

**La programmazione della gravidanza deve  
costituire parte essenziale  
dell'educazione della donna diabetica  
fin dall'adolescenza**

