REGIONE CALABRIA

Proposta di D.C.A. n. 46 **del** 24.01.2018
Registro proposte del Dipartimento tutela della Salute

DECRETO DEL COMMISSARIO AD ACTA
(per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 30 dicembre 2009, n. 191, nominato con Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015)

DCA n. 11 **del** 25/01/2018

OGGETTO: Rete Assistenziale Diabetologica Integrata Territorio-Ospedale e Documenti di consenso della Regione Calabria sulla erogazione dei presidi, prescrizione e gestione della terapia con microinfusori ed altre tecnologie, di indirizzo per la gestione del diabete gestazionale e di indirizzo per la gestione della gravidanza in donne con diabete pre – gestazionale tipo1 e tipo2

Il R.U.P. del Settore n. 11
Dott. Sergio Petrillo

Il Dirigente Generale
Dott. Bruno Zito

Pubblicato sul Bollettino Ufficiale
della Regione Calabria n. _____ del _____

Presidenza del Consiglio dei Ministri

DCA n. 11 **del** 25 GEN. 2018

OGGETTO: Rete Assistenziale Diabetologica Integrata Territorio-Ospedale e Documenti di consenso della Regione Calabria sulla erogazione dei presidi, prescrizione e gestione della terapia con microinfusori ed altre tecnologie, di indirizzo per la gestione del diabete gestazionale e di indirizzo per la gestione della gravidanza in donne con diabete pre – gestazionale tipo1 e tipo2 ; PDTA sul piede diabetico

IL COMMISSARIO AD ACTA

(per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 30 dicembre 2009, n. 191, nominato con Deliberazione del Consiglio dei Ministri in data 12.3.2015)

VISTO l'articolo 120 della Costituzione;
VISTO l'articolo 8, comma 1, della legge 5 Giugno 2003, n.131;
VISTO l'articolo 4, commi 1 e 2, del decreto legge l° Ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla legge 29 Novembre 2007, n. 222;
VISTO l'Accordo sul Piano di rientro della Regione Calabria, firmato tra il Ministro della salute, il Ministro dell'Economia e delle finanze e il Presidente pro tempore della regione in data 17 dicembre 2009, poi recepito con DGR N. 97 del 12 febbraio 2010;
RICHIAMATA la Deliberazione del 30 Luglio 2010, con la quale, su proposta del Ministro dell'economia e delle finanze, di concerto con il Ministro della salute, sentito il Ministro per i rapporti con le regioni, il Presidente pro tempore della Giunta della Regione Calabria è stato nominato Commissario ad acta per la realizzazione del Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario di detta Regione e sono stati contestualmente indicati gli interventi prioritari da realizzare;
RILEVATO che il sopra citato articolo 4, comma 2, del decreto legge n. 159/2007, al fine di assicurare la puntuale attuazione del Piano di rientro, attribuisce al Consiglio dei Ministri — su proposta del Ministro dell'economia e delle finanze, di concerto con il Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali, sentito il Ministro per i rapporti con le regioni - la facoltà di nominare, anche dopo l'inizio della gestione commissariale, uno o più sub commissari di qualificate e comprovate professionalità ed esperienza in materia di gestione sanitaria, con il compito di affiancare il Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in

esecuzione dell'incarico commissariale;
VISTO l'articolo 2,comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, il quale dispone che per le regioni già sottoposte ai piani di rientro e già commissariate alla data di entrata in vigore della predetta legge restano fermi l'assetto della gestione commissariale pre-vigente per la prosecuzione del piano di rientro, secondo programmi operativi, coerenti con gli obiettivi finanziari programmati, predisposti dal Commissario ad acta, nonché le relative azioni di supporto contabile e gestionale.
VISTO gli esiti delle riunioni di verifica dell'attuazione del Piano di rientro, da ultimo della riunione del
26 luglio e del 23 novembre 2016 con particolare riferimento all'adozione dei Programmi operativi 2016-2018

VISTO il DCA n. 119 del 4/11/2016 con il quale è stato approvato il Programma Operativo 2016- 2018, predisposto ai sensi dell'art. 2, comma 88, della L. 23 dicembre 2009, n. 191 e s.m.i.

VISTO il Patto per la salute 2014-2015 di cui all'Intesa Stato-Regioni del 10 luglio 2014 (Rep. n. 82/CSR) ed, in particolare l'articolo 12 di detta Intesa;

VISTA la legge 23 dicembre 2014, n. 190 (in particolare, l'articolo 1, da 569 a 572) che recepisce quanto disposto dal Patto per la salute 2014-2015 di cui alla citata Intesa Stato-Regioni del 10 luglio 2014 (Rep. n. 82/CSR) statuendo che la nomina a Commissario ad acta per cui è deliberazione è incompatibile con qualsiasi incarico istituzionale presso la regione soggetta a commissariamento;

VISTA la nota prot. ri.2981LICL397 del 20 marzo 2015 con la quale il Ministero dell'Economia e delle Finanze' ha trasmesso alla Regione Calabria la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 12.3.2015 con la quale è stato nominato l'Ing. Massimo Scura quale Commissario ad acta per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, e successive modificazioni;

VISTA la medesima Deliberazione del Consiglio dei ministri in data 12.3.2015 con la quale è stato
nominato Commissario ad acta nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale;
RILEVATO che con la suddetta Deliberazione è stato assegnato al Commissario ad acta per l'attuazione del Piano di rientro l'incarico prioritario di adottare e ed attuare i Programmi Operativi e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l'erogazione dei livelli 'essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e Utilità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, nell'ambito della cornice normativa vigente, con particolare riferimento alle seguenti azioni ed interventi prioritari:
1) adozione del provvedimento di riassetto della rete ospedaliera, coerentemente con il Regolamento sugli standard ospedalieri di Cui all'Intesa Stato-Regioni del 5 agosto 2014 e con i pareri resi dai Ministeri affiancanti, nonché con le indicazioni formulate dai Tavoli tecnici di verifica;

2) monitoraggio delle procedure per la realizzazione dei nuovi Ospedali secondo quanto previsto dalla normativa vigente e dalla programmazione sanitaria regionale;
3) adozione del provvedimento di riassetto della rete dell'emergenza urgenza secondo quanto previsto dalla normativa vigente;
4) adozione del provvedimento di riassetto della rete di assistenza territoriale, in coerenza con quanto • specificatamente previsto dal Patto per la salute 2014-2016;
5) razionalizzazione e contenimento della spesa per il personale;
6) razionalizzazione e contenimento della spesa per l'acquisto di beni e servizi;
7) interventi sulla spesa farmaceutica convenzionata ed ospedaliera al fine di garantire il rispetto dei vigenti tetti di spesa previsti dalla normativa nazionale;
8) definizione dei contratti con gli erogatoti privati accreditati e dei tetti di spesa delle relative prestazioni, con l'attivazione, in caso di mancata stipulazione del contratto, di quanto prescritto dall'articolo 8-quinquies> comma 2- quìnquies, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e ridefinizione delle tariffe delle prestazioni sanitarie, nel rispetto di quanto disposto dall'art. 15, comma 17, del decreto-legge a 95 del 2012, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 135 del 2012;
9) completamento del riassetto della rete laboratoristica e di assistenza specialistica ambulatoriale;
10) attuazione della normativa statale in materia di autorizzazioni e accreditamenti istituzionali, mediante adeguamento della vigente normativa regionale;
11) interventi sulla spesa relativa alla medicina di base;
12) adozione dei provvedimenti necessari alla regolarizzazione degli interventi di sanità pubblica veterinaria e di sicurezza degli alimenti;
13) rimozione, ai sensi di quanto previsto dall'art. 2, comma 80, della legge n. 191 del 2009, dei provvedimenti, anche legislativi, adottati dagli organi regionali e i provvedimenti aziendali che siano di' ostacolo alla piena attuazione del piano di Tienilo e dei successivi Programmi operativi, nonché in contrasto con la normativa vigente e con i pareri e le valutazioni espressi dai Tavoli tecnici di verifica e dai Ministeri affiancanti;
14) tempestivo trasferimento delle risorse destinate al SSR da parte del bilancio regionale;
15) conclusione della procedura di regolarizzazione delle poste debitorie relative all'ASP di Reggio Calabria;
16) puntuale riconduzione dei tempi di pagamento dei fornitori ai tempi della direttiva europea 2011/7/UE del 2011, recepita con decreto legislativo n. 192 del 2012;
PREMESSO che la Regione Calabria nella formulazione del programma operativo 2016-2018 (ai sensi dell'art. 15, comma 20, DL 6 luglio 2012, n. 95, convertito con modificazioni nella L. 7 agosto 2012, n.. 135), ha previsto nel programma 2.1.1"Riorganizzazione delle Reti Assistenziali per intensità di cure", la definizione dei percorsi di cura, nonché dei percorsi diagnostico terapeutici relativi ad alcune aree di particolare interesse che prevedano l'integrazione ospedale/territorio;

CONSIDERATO che con DPGR-CA del 19 giugno 2013, n. 89, era stato già recepito l'Accordo Stato-Regioni del 6 dicembre 2012 "Piano sulla malattia diabetica", rep. atti n. 233/cfr., che si propone, oltre al miglioramento dell'assistenza nei confronti delle persone con diabete e/o a rischio, la realizzazione di un nuovo modello di sistema integrato, proiettato verso un disegno multicentrico, mirato a valorizzare sia la rete specialistica diabetologica, che tutti gli attori dell'assistenza primaria, rendendo in modo omogeneo sul territorio regionale, più efficienti i servizi di prevenzione e assistenza e promuovendo la riduzione del peso della malattia sulla singola persona e sul contesto familiare e sociale;

RILEVATO che con delibera del 18 giugno 2009, n. 368 la Giunta Regionale aveva già definito l'organizzazione della rete diabetologia pediatrica, i cui referenti hanno contribuito alla predisposizione e condivisione del PDTA del diabete mellito in età pediatrica relativamente anche al presente atto;

TENUTO CONTO che per dare attuazione al Piano sulla malattia diabetica, è stato istituito, con un nuovo Decreto del Dirigente Regionale n.14292 del 14/12/2017, il Gruppo Tecnico di Coordinamento Regionale della Rete Diabetologica Calabrese;

CONSIDERATO che l'attività svolta del Gruppo Tecnico di Coordinamento Regionale della Rete Diabetologica Calabrese ha prodotto i seguenti documenti, quali allegati alla presente per farne parte integralmente:

- Rete Assistenziale Diabetologia Integrata Territorio-Ospedale - Allegato 1;
- Documento di indirizzo per la gestione del diabete gestazionale - Allegato 2;
- Documento di indirizzo per la gestione della gravidanza in donne con diabete pre – gestazionale tipo1 e tipo2 - Allegato 3;

CONSIDERATO che con DCA n. 13 del 2 aprile 2015 sono già stati approvati i PDTA (Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali) per la malattia diabetica nell'adulto e nell'età pediatrica;

CONSIDERATO che relativamente alla rete, la Regione Calabria definisce il modello organizzativo che si svilupperà su tre aree, di coordinamento interaziendale Territorio Ospedale e che la rete dovrà essere strettamente correlata con tutte le forme organizzative della medicina Generale (Medici di famiglia e Pediatri di LS).

TENUTO CONTO che con proposta n 127 del 31-07-2017 era già stato inoltrato detto provvedimento, alla Struttura Commissariale, nella sua interezza, per l'adozione dello stesso a seguito dell'istruttoria effettuata da Dipartimento Salute.

VISTA la nota 0008485-01/08/2017 – GAB – A, con la quale, successivamente, il Dott. Andrea Urbani, Direttore Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute, ha rassegnato le proprie dimissioni dall'incarico di sub-Commissario ad acta per l'attuazione del Piano di Rientro dai disavanzi sanitari per la Regione

Calabria;

VISTA

- la legge regionale 13 maggio 1996 n.7 e s.m.i. (Norme sull'ordinamento della struttura organizzativa della Giunta regionale e sulla dirigenza regionale);
- la legge regionale n. 34/2002 e s.m.i. e ritenuta la propria competenza.

CONSIDERATO altresì che il nuovo riassetto organizzativo della struttura dipartimentale regionale ha comportato alcune modifiche ed in particolare:

- Con la nota del Direttore Generale del 13/10/2016 prot n 309579 il Dr Sergio Petrillo Dirigente Medico in temporaneo utilizzo presso il Dipartimento è stato nominato responsabile dei Procedimenti inerernti al Settore 11 "Servizi Ospedalieri – Specilaistica Ambulatoriale , Diagnostica e Laboratoristica Pubblica e Privata
- Con la Deliberazione di Giunta Regionale n. 352 del 31/07/2017 il Dott. Bruno Zito è stato individuato quale Dirigente Generale ad interim del Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie, nelle more dell'individuazione del titolare all'esito delle procedure previste dalla normativa vigente;

TENUTO CONTO di quanto emerso nel corso della riunione tecnica tenutasi in data 23 novembre 2017 nel corso della quale è stato redatto verbale relativo alle correzioni e integrazioni, a quanto già precedentemente proposto in data 31/07/ 2017 con prop. n. 127, ritenute opportune e necessarie da parte di tutti gli interlocutori intervenuti (tecnici specialisti, rappresentanti delle associazioni, rappresentanti del Dipartimento Tutela della Salute e Commissario straordinario);

TENUTO CONTO ALTRESI' di quanto emerso nel corso della ulteriori riunioni tecniche tenutesi in data 28 dicembre 2017, nel corso della quale è stato redatto verbale relativo alle correzioni e integrazioni, da apportare al DCA n. 146/2017 risultato incoerente in alcune sue parti con le indicazioni dei tecnici diabetologi e in data 16 gennaio 2018 , presso la Struttura Commissariale, nel corso della quale sono state concordate con i tecnici di riferimento (farmacisti e diabetologi) le integrazioni di cui sopra;

RITENUTO, pertanto di dover procedere alla riproposizione della riorganizzazione della Rete Diabetologia Ospedaliera e Territoriale, al fine di uniformare i percorsi di cura su tutto il territorio regionale e garantire omogeneità e condivisione dei percorsi di cura fra tutti i servizi competenti e coinvolti in ciascuna area del territorio regionale, e al fine altresì di favorire l'analisi e la soluzione collegiale dei problemi, l'appropriatezza clinica ed organizzativa e la formazione comune, motivo per cui, con il presente atto, la Regione Calabria, conseguentemente, intende istituire la Rete Territoriale Assistenziale Diabetologia come da Piano Nazionale Diabete e Piano Nazionale Cronicità.

DATO ATTO che il presente provvedimento è stato redatto materialmente dal Settore n. 11, Servizi Ospedalieri - Specialistica Ambulatoriale, Diagnostica e Laboratoristica

Pubblica e Privata, del Dipartimento Tutela della Salute della Regione Calabria;
RAVVISATA la necessità di riproporre detto DCA

DECRETA

Per le motivazioni di cui in premessa, che qui si intendono riportate quale parte integrante e sostanziale del presente atto:
DI APPROVARE i seguenti documenti,quali allegati al presente DCA , prodotti dallo stesso Gruppo Tecnico:

- Rete Assistenziale Diabetologica Integrata Territorio-Ospedale - Allegato1;
- Documento di indirizzo per la gestione del diabete gestazionale – Allegato 2;
- Documento di indirizzo per la gestione della gravidanza in donne con diabete pre – gestazionale tipo1 e tipo2 – Allegato 3;

DI RIMETTERE al Settore Farmaceutico del Dipartimento Tutela della Salute il compito di procedere all' adeguamento e/o integrazione del dca146/2017 così da renderlo coerente con quanto concordato nella riunione del 16 gennaio 2017 e con quanto indicato nel presente decreto e nei relativi allegati dal n. 1 al n. 3 , in particolare per quanto attiene alla gestione dei dispositivi medici ed ai relativi accordi con Federfarma, anche nel rispetto di quanto previsto dai nuovi LEA;
DI FARE OBBLIGO ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Provinciali e Ospedaliere di dare la massima diffusione ai predetti documenti;
DI FARE OBBLIGO ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Provinciali e Ospedaliere, il tutto in stretta collaborazione con i professionisti diabetologi facenti parte del gruppo di lavoro, di formalizzare, con apposito atto deliberativo, l'organizzazione prevista, ciò al fine di definire, nell'area di riferimento, precise responsabilità e compiti, nonché programmare le attività di informazione e formazione, sui PDTA stessi, necessarie per l' attuazione dei percorsi e per effettuare il relativo monitoraggio;
DI TRASMETTERE il presente decreto, ai sensi dell'art. 3 comma 1 dell'Accordo del Piano di Rientro, ai Ministeri competenti;
DI DARE MANDATO alla Struttura Commissariale per la trasmissione del presente decreto al Dirigente generale del Dipartimento Tutela della Salute ed agli interessati;
DI DARE MANDATO al Dirigente generale per la pubblicazione sul BURC telematico e sul sito web del Dipartimento Tutela della Salute della Regione Calabria.

Il Commissario ad acta
Ing. Massimo Scura

REGIONE
CALABRIA

ALLEGATO 1

RETE ASSISTENZIALE DIABETOLOGICA INTEGRATA TERRITORIO-OSPEDALE

Sommario

PREMESSA..... PAG.3

1) RETE ASSISTENZIALE DIABETOLOGICA PAG.6

LIVELLI DI ASSISTENZA..... PAG.7

TRANSIZIONE DEI GIOVANI DIABETICI VERSO L'ETÀ ADULTA PAG.16

IL COORDINAMENTO REGIONALE DELLA RETE DIABETOLOGICA..... PAG.17

SISTEMA INFORMATICO A SUPPORTO DELLA RETE DIABETOLOGICA..... PAG.19

FASE TRANSITORIA 2017 – 2019..... PAG.28

INDICATORI DI MONITORAGGIO..... PAG.29

CRITICITA'..... PAG.32

CONCLUSIONI..... PAG. 33

2) RETE DIABETOLOGICA PEDIATRICA PAG.34

Premessa

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito il "*diabete mellito un'emergenza sanitaria a livello mondiale*". Nel 2014 la prevalenza del diabete a livello mondiale è stata stimata del 9% tra gli adulti di età > di 18 anni. Nel 2012 un milione e mezzo di morti sono state causate direttamente dal diabete e si stima che più dell'80% di tali decessi siano occorsi nelle popolazioni più povere.

Dati recentemente pubblicati dall'International Diabetes Federation (IDF) sostengono che nel 2010 oltre 284 milioni di persone fossero affette da diabete e le proiezioni dell'organizzazione non sono rassicuranti: si prevede, infatti, che nel 2030 i diabetici adulti (fascia d'età 20-79) saranno 438 milioni.

La diffusione del diabete sta crescendo in ogni regione del mondo ed è previsto che il tasso di prevalenza globale aumenterà dal 6,4% del 2010 al 7,7% nel 2030.

I dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2013 indicano che è diabetico il 5,4% degli italiani (5,3% delle donne e 5,6 % degli uomini), pari a oltre 3 milioni di persone.

La prevalenza standardizzata è aumentata dal 3,9% nel 2001 al 4,8% nel 2013.

La prevalenza del diabete è mediamente più alta nel sud Italia (6,5%), con un valore massimo registrato in Calabria pari all' 8,5%.

Per garantire una sempre migliore assistenza attraverso l'omogeneità della cura, la condivisione dei percorsi assistenziali e l'adeguamento allo sviluppo tecnologico, la Regione Calabria istituisce la Rete Assistenziale Diabetologica articolata su tre livelli di assistenza per intensità di cura.

La Rete deve essere strettamente correlata per consentire a tutte le figure professionali coinvolte di agire in maniera integrata con protocolli di comunicazione prestabiliti e preferibilmente attraverso sistemi informatici per la gestione in remoto dei pazienti quando necessario.

Ciascuna struttura o persona coinvolta nella rete dovrà adeguarsi ai protocolli di prevenzione e di cura previsti, elaborati dal Tavolo Tecnico sulla base delle evidenze cliniche e delle Linee Guida e raccomandazioni delle Società Scientifiche internazionali e di quelle nazionali riconosciute da Agenas.

In accordo con il Piano Nazionale Esiti (PNE), la *qualità* della Rete sarà valutata in maniera oggettiva attraverso le seguenti *dimensioni*:

- ✓ Efficacia (outcome) = esito clinico del paziente;
- ✓ Efficienza (output) = corretto utilizzo delle risorse (ricovero, DS, DH, PACC, prestazione ambulatoriale, esami ematochimici e strumentali;
- ✓ Appropriatezza clinica ed organizzativa;
- ✓ Soddisfazione del care-giver;
- ✓ Accessibilità alle cure o equità;
- ✓ Soddisfazione degli operatori;
- ✓ Sicurezza e Rischio Clinico.

Ciascuna *dimensione* avrà uno strumento organizzativo e indicatori di processo e di esito previsti da Agenas. Inoltre la performance di ciascun livello di assistenza nella Rete sarà valutata attraverso gli Audit che si avvarranno degli strumenti del PNE. Il PNE riporta per prestazione le soglie minime di attività da effettuare per essere produttivi, gli indici di mortalità aggiustati per età e comorbidità. Nel caso in cui le prestazioni relative alla malattia diabetica non siano contemplate nel PNE si provvederà comunque alla raccolta dei dati attraverso le singole Aziende Ospedaliere/ASP.

La Regione Calabria con DPGR-CA n. 89 del 19 giugno 2013 recepisce il Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica, con DCA n. 13 del 2 aprile 2015 approva il PDTA per la malattia diabetica nell'adulto e nell'età pediatrica, preso atto della necessità di adottare un modello organizzativo dell'assistenza al paziente diabetico che si adatti ai suoi molteplici e mutevoli bisogni e che individui per i diversi stadi della malattia, almeno tre livelli di cura diversi con diverso assorbimento di risorse, diverse tipologie assistenziali e diversa organizzazione.

Il modello organizzativo che si è dimostrato più efficace è quello della assistenza integrata coniugato alla medicina di iniziativa ed al follow-up proattivo, strumenti, questi, che permettono di garantire un monitoraggio stabile dei pazienti, in particolare negli stadi più avanzati di malattia, e di intraprendere azioni correttive.

Esso prevede l'attivazione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA), condivisi e codificati per i vari stadi di patologia, un sistema di raccolta dei dati clinici che possa generare gli indicatori di processo e di esito, ed un sistema di comunicazione tra i vari attori.

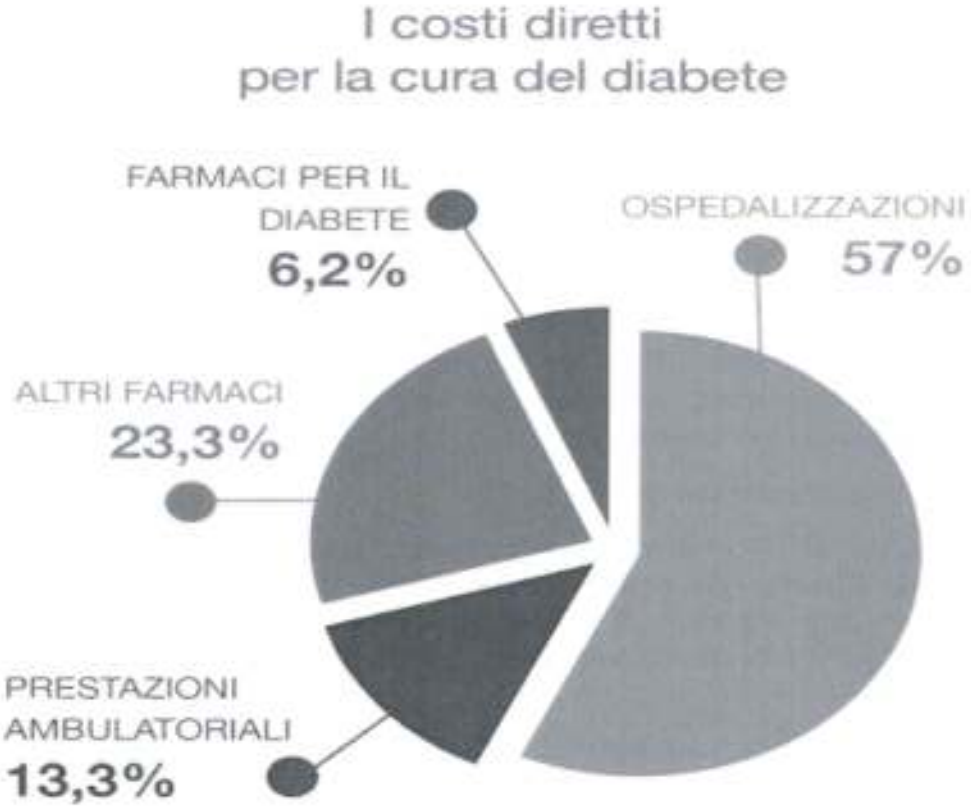
I modelli funzionali di rete assistenziale promossi per la gestione di patologie croniche si basano generalmente su un modello di tipo estensivo con l'integrazione ospedale-territorio, in base al diverso livello di criticità del paziente.. La complessità, l'elevata incidenza e prevalenza della malattia diabetica e la conseguente risposta assistenziale rendono infatti improponibile l'applicazione pedissequa del sistema "Hub & Spoke". Risulterebbe infatti economicamente non sopportabile la costruzione di centri di riferimento in grado di sopperire autonomamente a tutte le necessità assistenziali delle persone diabetiche ed inoltre creerebbe un percorso inverso al modello di deospedalizzazione del paziente diabetico, invece garantito, da una rete assistenziale di tipo estensivo.

Va quindi sostenuto il modello di Rete Integrata Reticolare (proposta nel Piano Nazionale per la Malattia Diabetica) che si basa su risorse e competenze già esistenti a livello regionale, non richiede costi aggiuntivi e può efficacemente contribuire al miglioramento della qualità assistenziale e alla riduzione dei costi. In tale modello infatti per offrire la risposta più appropriata alla criticità presentata, è previsto che a livello territoriale vengano realizzati dei percorsi assistenziali finalizzati a creare sinergie operative tra le diverse risorse e competenze già esistenti.

La rete assistenziale è costituita dal livello dell'assistenza primaria e dal livello delle cure specialistiche, riorganizzando e ridefinendo le strutture e i servizi disponibili e riqualificando la rete dei professionisti. La rete va costruita sia tra le strutture specialistiche territoriali che ospedaliere, in una prospettiva di continuità assistenziale modulata sulla base dello stadio evolutivo e sul grado di complessità della patologia.

È necessaria una maggiore flessibilità nei modelli organizzativi e operativi, che, per essere efficaci, devono prevedere servizi strutturati e organizzati, "riconoscibili per la complessità delle prestazioni offerte", e professionisti dedicati, organizzati in team multi-professionali e multi-disciplinari, che gestiscano percorsi assistenziali integrati.

COSTO ASSISTENZA SANITARIA



1) RETE ASSISTENZIALE DIABETOLOGICA

La Regione Calabria, tramite il sistema ospedaliero (DCA n. 64) e le Strutture territoriali/distrettuali assicura a tutti i soggetti affetti da **diabete mellito** (tipo 1, tipo 2, altro tipo) i seguenti livelli minimi di assistenza:

- una valutazione diabetologica, metabolica ed internistica completa al momento della diagnosi e a intervalli regolari;
- una valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari al momento della diagnosi e a intervalli regolari;
- un' informazione corretta e completa sul diabete, sulle sue complicanze, sull' efficacia della modifica degli stili di vita e sui trattamenti nel corso dell'evoluzione della storia naturale della patologia;
- la definizione e la gestione di un piano terapeutico personalizzato, finalizzato a ottenere il migliore compenso metabolico possibile;
- un approccio dietetico personalizzato;
- la terapia educazionale come parte integrante del piano terapeutico che comprenda, secondo le esigenze, la gestione dell'ipoglicemia, la gestione del diabete in caso di patologie intercorrenti, la cura dei piedi, il counseling sulla cessazione del fumo, la gestione dell'attività fisica e di una corretta alimentazione, l'autogestione della terapia sulla base del monitoraggio domiciliare della glicemia;
- la fornitura dei dispositivi medici per l'attuazione della terapia, quali le penne per insulina e gli infusori, quando indicati;
- l'addestramento al monitoraggio domiciliare della glicemia secondo precisi piani personalizzati, e la prescrizione del relativo materiale di consumo nei casi che lo richiedano (allegato n.2 e 3);
- il trattamento degli altri fattori di rischio cardiovascolare quali il sovrappeso, l'ipertensione e le dislipidemie;
- lo screening e il trattamento della retinopatia diabetica;
- lo screening e il trattamento della nefropatia diabetica;
- lo screening e il trattamento della neuropatia diabetica;
- lo screening e il trattamento della disfunzione erettile;
- lo screening e il trattamento del piede diabetico (allegato n. 6);
- lo screening e il trattamento della cardiopatia ischemica e delle altre complicanze vascolari;
- un'assistenza qualificata nel corso dei ricoveri ordinari;
- l'applicazione di protocolli clinici per le emergenze diabetologiche e per il trattamento dei pazienti diabetici ricoverati in ospedale.

Ogni Azienda Sanitaria/Ospedaliera deve assicurare a tutte le donne in gravidanza:

- lo screening del diabete gestazionale e, a quelle con diabete gestazionale in atto e alle donne diabetiche in gravidanza, i seguenti livelli minimi di assistenza:

  - il counseling su corretta alimentazione e attività fisica;
  - una corretta informazione sulla gestione del diabete in gravidanza;
  - la terapia medica e nutrizionale adeguata, con frequenti rivalutazioni;
  - la terapia educazionale all'autogestione;
  - l'addestramento al monitoraggio domiciliare della glicemia e la prescrizione del relativo materiale di consumo (diabete gestazionale);
  - lo screening periodico della retinopatia diabetica (diabete pre-gravidico);
  - l'assistenza metabolica specialistica durante il travaglio e il parto;
  - la rivalutazione metabolica dopo il parto (diabete gestazionale);
  - una corretta informazione sulla contraccezione nelle donne diabetiche in età fertile, quando indicato;
  - una corretta informazione sulla pianificazione della gravidanza in tutte le donne diabetiche in età fertile (allegati n. 4 e n. 5).

LIVELLI DI ASSISTENZA

Assistenza di primo livello:

L'assistenza di primo livello è demandata ai MMG, che rappresentano i terminali di primo livello della Rete Assistenziale Diabetologica. Esplicano la loro azione nella prevenzione, nella diagnosi e nella terapia del diabete. È loro compito in particolare provvedere sulla base del PDTA (DCA n. 13 del 2 aprile 2015):

- alla sorveglianza della popolazione, anche con modalità di medicina di iniziativa, ove concordato, anche in collaborazione con il personale addetto all'assistenza domiciliare;
- alla sorveglianza e monitoraggio della popolazione a rischio;
- allo svolgimento di programmi di educazione sanitaria in collaborazione con i Centri Specialistici di Diabetologia (CSD);
- al richiamo attivo delle persone riconosciute come diabetiche ma non inserite in PDTA, proponendo loro l'inserimento nel PDTA stesso, previa sottoscrizione del consenso informato (DCA n. 13 del 2 aprile 2015);
- alla presa in carico prevalente delle persone con diabete di tipo 2 non complicato, o con complicanze stabili, che abbiano raggiunto un compenso adeguato e stabile della glicemia e degli altri fattori di rischio cardiovascolare o un soddisfacente miglioramento di questi ultimi fino al permanere delle condizioni di stabilità e di compenso;
- a proporre e mettere in pratica il piano di cura individuale, inviando alla CSD con la cadenza prevista (annuale, biennale o anche triennale) dal piano di cura;

- ad inviare ai CSD secondo modalità condivise e previste dal PDTA (DCA n. 13 del 2 aprile 2015) i casi a maggiore complessità, le neo-diagnosi, le complicanze e le co-morbilità sopravvenute;
- alla prevenzione del piede diabetico al fine di ridurre il rischio d'insorgenza di ulcere tipiche;
- a proporre il ricovero per i soggetti diabetici in caso di necessità ;
- a prendere in carico post-dimissione i pazienti diabetici ricoverati, in collaborazione con il CSD, con modalità variabili a seconda della classe di intensità di cura;
- a verificare periodicamente gli indicatori di processo e di esito, anche in collaborazione con gli ambulatori specialistici distrettuali;
- alla presa in carico dei pazienti diabetici in assistenza domiciliare con possibilità di consulenza dello specialista operante nel distretto;
- alla gestione delle situazioni emergenziali per logistica, difficoltà orografiche, particolari situazioni dei pazienti (allettamento, frattura femore, post-ricoveri, malattie infettive acute, etc.), anche prescrivendo i presidi della insulino-terapia (aghi, siringhe, etc.) e dell'automonitoraggio glicemico (strisce reattive e aghi pungidito), fino ad un fabbisogno massimo di 3 mesi.

Il **Distretto** rappresenta, per motivi di prossimità, il riferimento principale per la popolazione residente, in particolar modo per le persone con patologie croniche, che si rivolgono ai servizi per esigenze primarie legate alla gestione della loro malattia.

In particolare, per i pazienti diabetici, i servizi distrettuali e/o poli-distrettuali hanno il compito di garantire l'accesso al percorso di cura organizzato coordinato dal responsabile del CSD territoriale. Pertanto diventa auspicabile che in ogni ASP venga identificato un coordinatore della propria rete territoriale diabetologica. Inoltre il distretto garantisce l'erogazione di tutte le prestazioni - certificazioni previste nei nuovi LEA, necessarie in relazione ai bisogni sanitari e socio-sanitari dei pazienti nel rispetto della norma vigente.

Il percorso di cura garantisce agli assistiti la programmazione degli accessi alla CSD, e, ove occorra, l'accessibilità ai presidi ospedalieri.

Il distretto e la specialistica ambulatoriale devono funzionare come binari di congiunzione tra ospedale e territorio, come un sistema polifunzionale multidimensionale con i suoi potenziali punti di integrazione con il sistema ospedaliero, come mostrato nelle figure 1, 2 e 3.

Figura1. Il distretto come sistema polifunzionale multidimensionale con i suoi potenziali punti di integrazione con il sistema ospedaliero (Fonte: IGEA-ISS Febbraio 2011)

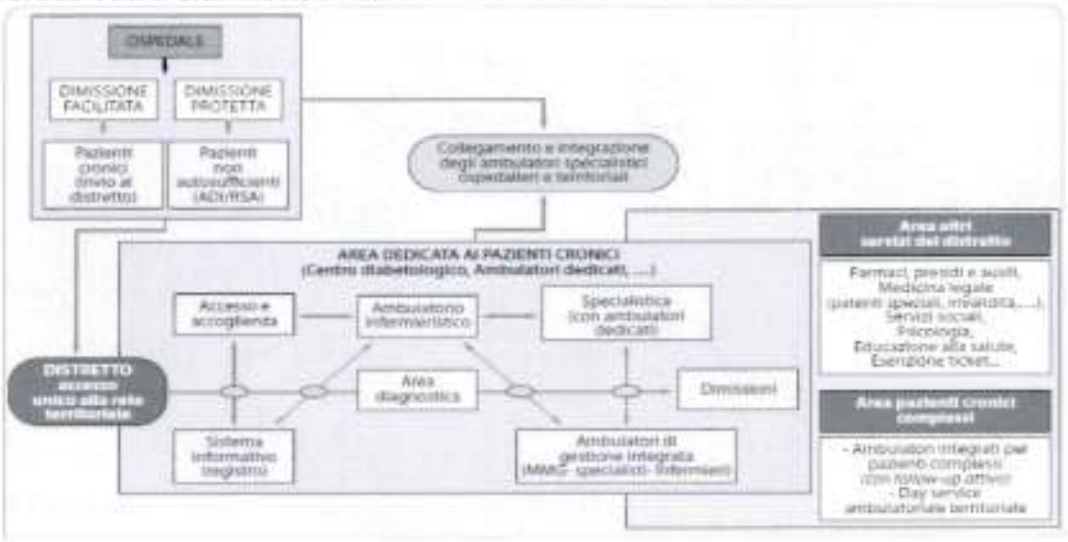


Figura2. I percorsi assistenziali intraospedalieri integrati con il territorio (Fonte: IGEA-ISS Febbraio 2011)

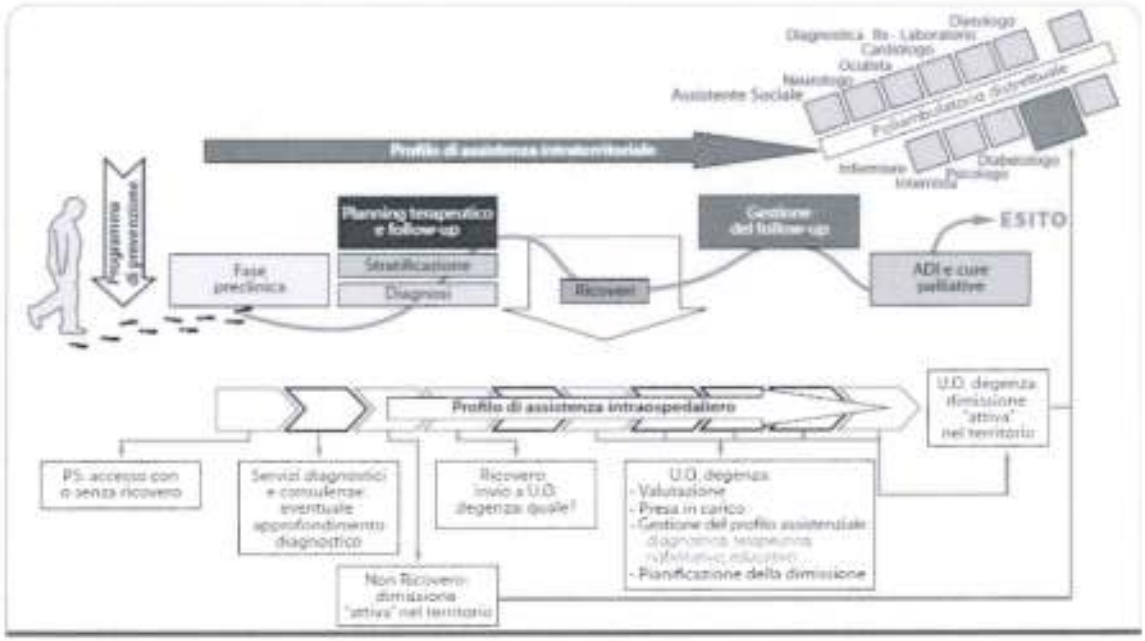
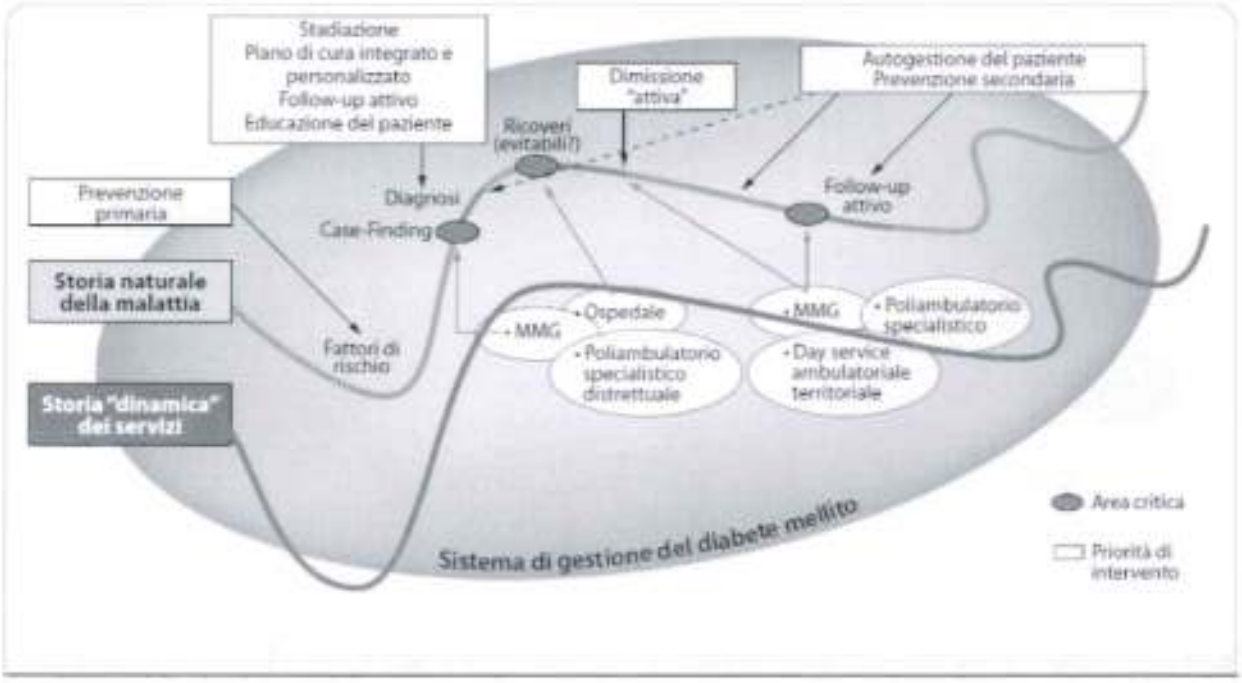


Figura3. Rete assistenziale (Fonte: IGEA-ISS Febbraio 2011)



Assistenza di secondo livello:

L'assistenza di secondo livello è demandata ai CSD territoriali ed ospedalieri entrambi in possesso dei requisiti minimi organizzativi e tecnologici che caratterizzano un nodo di secondo livello della rete assistenziale diabetologica come previsto dal Piano Nazionale delle Cronicità che tende alla deospedalizzazione delle patologie croniche.

Requisiti minimi organizzativi, tecnologici e strutturali:

- autonomia funzionale;
- team specialistico dedicato: diabetologo, nutrizionista/dietista, psicologo, podologo, infermiere;
- accesso all'utenza di almeno 30 ore settimanali, distribuite in 5 giorni a settimana, con almeno un'apertura pomeridiana;
- espletamento delle consulenze richieste;
- strumentazione per la gestione diretta di screening, stadiazione e cura del danno d'organo o presenza di protocolli condivisi per la gestione del PDTA;
- collegamento con le figure professionali specialistiche di riferimento;
- sistema informatico per la gestione integrata e raccolta dati;
- sviluppo dell'attività di telemedicina con i MMG;

- coordinamento di tutte le attività diabetologiche di primo livello del proprio territorio e collegamento tra primo e terzo livello di assistenza;
- organizzazione di tutte le attività formative/informative riguardanti il diabete nel proprio territorio.

  Detti requisiti devono essere garantiti per tutte le strutture di secondo livello nelle more dell'autorizzazione ed accreditamento definitivo e previa certificazione della direzioni sanitarie aziendali.

Il Team che eroga prestazioni diabetologiche è costituito da medici specialisti, infermieri e dietisti dedicati con conoscenze specifiche clinico assistenziali ed educative. Infermiere e dietista devono essere funzionalmente dedicati con formazione in campo diabetologico al fine di operare in maniera specifica nei percorsi educazionali mirati alla gestione della patologia diabetica come l'autocontrollo glicemico, l'addestramento all'utilizzo di insulina e dei devices, la terapia nutrizionale personalizzata, garantire percorsi di addestramento all'uso delle tecnologie.

Il personale dedicato e le associazioni dei pazienti devono avere formazione curriculare in campo diabetologico al fine di operare in maniera specifica nei percorsi educazionali mirati alla gestione della patologia diabetica come l'autocontrollo glicemico, l'addestramento all'utilizzo di insulina e dei devices, la terapia nutrizionale personalizzata, l'uso delle tecnologie.

Le prestazioni possono essere erogate in regime ambulatoriale o in regime di Day Service in funzione dei PDTA (DCA n.13 del 2 aprile 2015).

I Centri Specialistici di Diabetologia attraverso lo specialista diabetologo deve essere in grado di fornire agli ospedali presenti sul territorio, ed alle RSA, laddove non siano presenti in loco competenze diabetologiche, la consulenza diabetologica a tutti i pazienti ricoverati che ne abbiano necessità e deve garantire la corretta presa in carico del paziente diabetico neo-diagnosticato e in dimissione. A sua volta, l'Ospedale deve coordinarsi con lo specialista territoriale di diabetologia per garantire l'assistenza in condizioni di degenza quando necessario e le dimissioni protette.

È fondamentale che in ogni Azienda Sanitaria sia previsto un coordinamento *unico* dell'assistenza diabetologica e non si verifichino situazioni che creino duplicazioni di intervento e variabilità delle prestazioni erogate. Tale coordinamento ha anche il compito di formare e aggiornare tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di assistenza (MMG e altri specialisti) alla cura della malattia diabetica.

Assistenza di terzo livello:

L'assistenza di terzo livello è demandata ai nodi della rete di norma presenti negli ospedali Hub ed in possesso dei seguenti requisiti minimi:

- requisiti del secondo livello;
- servizio di pronto soccorso/accettazione;
- disponibilità di posti letto per i pazienti con complicanze e co-morbilità del diabete (es rianimazione, chirurgia vascolare, cardiochirurgia, malattie infettive, etc.);
- follow-up attivo ad alta intensità specialistica;
- collegamento funzionale strutturato con i professionisti che fanno parte del team diabetologico allargato (cardiologi, nefrologi, neurologi, oculisti, ortopedici, chirurghi vascolari, chirurghi plastici, infettivologi, etc.) per la cura delle complicanze del diabete e per la gestione del paziente diabetico complesso con pluri-patologie, in particolare il paziente diabetico che necessita di interventi di rivascolarizzazione;
- espletamento delle consulenze richieste.

Detti requisiti devono essere garantiti per tutte le strutture di terzo livello nelle more dell'autorizzazione ed accreditamento definitivo e previa certificazione delle direzioni sanitarie aziendali.

Organizzazione e responsabilità nella gestione del paziente con diabete ricoverato

Lo specialista diabetologo deve farsi carico del paziente durante tutto il percorso di cura all'interno dell'ospedale.

Relativamente alla presenza delle persone con diabete in ospedale sono individuabili quattro step fondamentali:

1. Percorso pre-operatorio del paziente con diabete

Il percorso pre-operatorio permette di eseguire le indagini necessarie per la valutazione del rischio operatorio e di preparare l'intervento. La pre-ospedalizzazione è indispensabile inoltre per consentire la consulenza strutturata presso i Centri Specialistici di Diabetologia al fine di:

- ottimizzare la cura;
- programmare l'intervento in una fase di controllo metabolico ottimale e
- programmare il tipo di trattamento dell'iperglicemia nel perioperatorio.

Questa gestione consente di:

- azzerare le giornate di degenza pre-intervento;
- ridurre la degenza media;
- ottimizzare le liste di attesa;
- migliorare gli esiti ;

2. Accesso dei pazienti con diabete in Pronto Soccorso

Il paziente diabetico può accedere in urgenza al Pronto Soccorso per problemi connessi alla malattia, quali ipoglicemia o iperglicemia, iperosmolarità o chetoacidosi, ulcere infette del piede, o per iperglicemia di nuovo riscontro (neodiagnosi).

È indispensabile che siano predisposti e condivisi dei percorsi di presa in carico da parte dei Centri Specialistici di Diabetologia, e dei protocolli di gestione delle urgenze. Ciò al fine di:

- garantire continuità assistenziale al paziente con diabete;
- prendere in carico il paziente neodiagnosticato da parte del team diabetologico;
- educare e addestrare all'utilizzo di insulina e dell'autocontrollo pazienti in cui è necessaria una modifica terapeutica;
- gestire in team multidisciplinare le urgenze del piede diabetico, riducendo al minimo il rischio di amputazioni;
- gestire con competenza il paziente critico con iperglicemia mediante protocolli di trattamento insulinico intensivo condivisi;
- ridurre i ricoveri inappropriati.

3. Assistenza al paziente con diabete ricoverato

In tutti i pazienti con diabete – già noto o neodiagnosticato – che accedono al ricovero ospedaliero per qualunque causa, è opportuno il coinvolgimento della Struttura diabetologica di competenza per la presa in carico del paziente e la gestione della fase acuta da parte del team diabetologico.

Devono essere previsti percorsi assistenziali condivisi:

- per il paziente critico;
- per la gestione del paziente in degenza ordinaria;
- per l'educazione terapeutica strutturata.

La funzione dell'ospedale diviene in questo modo complessiva, riuscendo a fornire al paziente con diabete l'assistenza di cui necessita, garantendogli un trattamento adeguato del compenso metabolico e indicazioni sul prosieguo dell'assistenza e, nel caso del paziente neodiagnosticato, la presa in carico e l'educazione terapeutica strutturata indispensabili per renderlo autonomo e in grado di autogestirsi, prima della dimissione.

I Centri Specialistici di Diabetologia devono inoltre garantite assistenza cardiologica, oftalmologica, neurologica, nefrologica, tramite PDTA concordati con altre strutture o figure professionali del team.

4. Dimissione "protetta" o presa in carico pre-dimissione

In qualunque contesto assistenziale sia ricoverato il paziente con diabete, deve essere condiviso con i Centri Specialistici di Diabetologia (sia ospedaliera sia territoriale) un percorso di dimissione protetta, che garantisca:

- la presa in carico pre-dimissione da parte del team diabetologico di riferimento;
- l'educazione terapeutica del paziente da parte del personale infermieristico del Centro Specialistici di Diabetologia.

In questo modo, si assicura una continuità assistenziale tra ospedale e territorio che posiziona il paziente al centro di una rete di servizi efficiente ed efficace, evitando gli "abbandoni" successivi alla dimissione in assenza degli strumenti (presidi) e della formazione idonea per eseguire la terapia farmacologica e l'autocontrollo glicemico domiciliare in sicurezza.

Il Centro Specialistico di Diabetologia ospedaliera si fa carico della costruzione dei percorsi assistenziali con il Pronto soccorso, il Day Hospital, il Day Service e i reparti di degenza medica e chirurgica al fine di garantire al soggetto con diabete i trattamenti appropriati alla situazione clinica e la continuità di cura alla dimissione.

TRANSIZIONE DEI GIOVANI DIABETICI VERSO L'ETÀ ADULTA

Particolare attenzione deve avere la transizione dell'adolescente con diabete alla rete assistenziale dedicata all'adulto che è una fase molto critica per la continuità delle cure e per l'elevato rischio di abbandono del sistema delle cura da parte del ragazzo/a, con pericolo concreto di complicanze a lungo termine. Tale transizione deve avvenire in maniera omogenea. Il passaggio deve essere un "processo" e non un evento critico, perciò è necessario che tale passaggio sia preparato, motivato, condiviso e accompagnato. E' indispensabile disegnare un percorso di transizione personalizzabile ed adattabile alle varie realtà locali, tenendo come riferimento i modelli condivisi dalle società scientifiche.

Perché la transizione sia efficace occorre che:

- ✓ la famiglia, il giovane e i medici siano orientati al futuro;
- ✓ la progettazione della transizione sia comunicata molto in anticipo;
- ✓ il trasferimento della gestione di cura dal genitore al giovane adulto sia precoce;
- ✓ la famiglia e gli operatori sanitari aiutino il giovane a sviluppare l'indipendenza;
- ✓ i giovani siano coinvolti;
- ✓ si realizzi un piano di transizione che preveda l'accoglienza nella struttura per gli adulti da parte di personale formato, in spazi e tempi dedicati ai giovani;
- ✓ il processo sia complesso dinamico e periodicamente verificato.

IL COORDINAMENTO REGIONALE DELLA RETE ASSISTENZIALE DIABETOLOGICA

Il Gruppo Tecnico di Coordinamento Regionale della Rete Assistenziale Diabetologica risponde direttamente al Dirigente Generale del Dipartimento Tutela della Salute e si relaziona sistematicamente con il Dirigente del Settore 11 "Servizi Ospedaliero-Specialistico Ambulatoriale, Diagnostica e Laboratoristica Pubblica e Privata" che li coordina e cura le relazioni con i Dirigenti Responsabili o Loro delegati dei Settori Autorizzazione/Accreditamento, Prevenzione, Politica del Farmaco, Territoriale e Informatico per le problematiche di loro competenza che di volta in volta devono essere affrontate.

Sarà convocato periodicamente al fine di eventuali revisioni del documento e dei relativi allegati.

Il Gruppo Tecnico di Coordinamento Regionale della Rete Diabetologica Integrata Territorio-Ospedale composto da due Dirigenti del Settore n.11 del e dal Dirigente del Settore 13 del Dipartimento Tutela Salute, dagli specialisti diabetologi rappresentanti gli ospedali ed il territorio, in associazione ai rappresentanti delle società scientifiche e delle associazioni dei pazienti.

In generale la rappresentanza complessiva nell'ambito del Coordinamento è articolata come di seguito specificato:

1. Parti assistenziali e scientifiche:

- n.1 per area : Responsabili dei Centri Specialistici Diabetologici che esercitano la funzione di coordinamento di area della Rete Assistenziale Diabetologica stessa;
- n.1 in rappresentanza delle strutture diabetologiche A.O./A.O.U. per ogni area della Rete Diabetologica;
- n.1 in rappresentanza della diabetologia pediatrica;
- n.1 in rappresentanza degli Specialisti Ambulatoriali, uno per ciascuna ASP;
- n.1 in rappresentanza della rete delle Cure primarie;
- n.1 in rappresentanza degli operatori sanitari non medici dell'assistenza diabetologica;
- n.1 in rappresentanza dei Distretti sanitari;
- n.3 in rappresentanza delle Società Scientifiche più rappresentative .

2. Associazioni di volontariato:

- n. 4 rappresentanze delle associazioni operanti a livello regionale sull'area diabetologica.

In particolare il gruppo si compone come di seguito indicato:

Referente Regionale o suo delegato:

Settore 11 Dipartimento Tutela della Salute- Dott. Sergio Petrillo - Dirigente Medico – R.U.P

Componenti regionali:

Settore 11 Dipartimento Tutela della Salute Dott.ssa. Maria Antonietta Iorfida - Dirigente Biologo

Settore 11 Dipartimento Tutela Salute Avv. Domenico Gullà- funzionario - in qualità di segretario

Dirigente Settore 13 Dipartimento Tutela della Salute- Dott.ssa. Giuseppina Fersini

Farmacista Responsabile Regionale DPC Dott.ssa Luciana Florio

Dott.ssa Francesca Faggiano	per l' Hub, CS
Prof. Agostino Gnasso	A.O.U. MD CZ
Dott. Luigi Puccio	Hub, A.O. Pugliese-Ciaccio CZ
Dott. Domenico Mannino	Hub,A.O. Bianchi Melacrino RC
Dott. Salvatore Pacenza	Spoke , Crotone
Dott. Raffaele Mancini	Spoke Lamezia e OG Soverato
Al momento non indicato	Spoke Locri
Dott. Giovanni Grossi	Spoke Paola -Cetraro
Dott. Giuseppe Crispino	ASP VV
Dott. Gaudenzio Stagno	ASP RC
Dott. Piero Vasapollo	Presidente Regionale SIMG Medico Medicina Generale
Dott.ssa Francesca Faggiano	Presidente Regionale SID
Dott. Francesco Castro	Presidente Regionale AMD
Dott. Nicola Lazzaro	Referente Regionale SIEDP
Dott. Francesco Mammi	Presidente AGD Italia
Dott. Giuseppe Armentano	Centro DEA Rossano
Sig.ra Mariolina Fera	Presidente Regionale OSDI
Dott.ssa M. Antonella Ferraro	CODICAL
Sig.Vincenzo Maura	FediCal
Sig.raGabriella Violi	FanD

Le funzioni del coordinamento regionale della rete assistenziale diabetologica sono:

- formulare gli obiettivi organizzativi, programmare le attività di governo clinico, definire le priorità per le attività di ricerca, sviluppare attività di Health Technology Assessment per l' acquisizione di nuove tecnologie;
- definire i criteri di appropriatezza clinica e organizzativa dell'assistenza Diabetologica, con particolare riferimento ai ricoveri , implementare la Rete Assistenziale Diabetologica anche nella sua componente Informatica;
- coadiuvare, insieme ai Coordinamenti di Area, il gruppo di lavoro di valutazione del farmaco (in seno alla Commissione Regionale del Farmaco) nell'aggiornamento delle Linee guida di appropriatezza per l'utilizzo dei farmaci impiegati;
- supervisionare e verificare la fase di elaborazione e quella di applicazione dei PDTA;
- elaborare raccomandazioni basate sull'evidenza in merito ai nuovi farmaci innovativi e/o di alto impatto economico in ambito Diabetologico, concorrendo a determinare forme di facilitazione nell'uso e nella somministrazione al fine di garantire equità di accesso ai trattamenti innovativi ;
- monitorare l'appropriatezza dei percorsi assistenziali e degli indicatori previsti.

SISTEMA INFORMATICO A SUPPORTO DELLA RETE ASSISTENZIALE DIABETOLOGICA

All'interno della Rete Assistenziale Diabetologica sarà avviata la configurazione di una Rete Informatica Regionale.

Gli obbiettivi della costituzione di questa piattaforma sono:

- garantire la connessione online continua di tutte le realtà afferenti alla rete;
- garantire l'accesso, ad ogni singolo operatore, ai database di archiviazione dei servizi diagnostici, ai PDTA regionali e aziendali, alle Linee Guida, ai programmi di formazione ed aggiornamento; ai protocolli degli studi clinici attivi;

Nella fase di sperimentazione saranno coinvolte un numero limitato di strutture ma l'obiettivo finale è di poter collegare tutte le unità della Rete.

Registro Regionale Diabete

Preso atto che in regione esiste già una progettualità che prevede l'istituzione di registri per varie patologie tra cui la Malattia Diabetica, il gruppo tecnico, nel condividere tale orientamento, definisce le fonti che alimenteranno il suddetto registro identificate come di seguito elencato:

- codice esenzione ticket;
- SDO;
- specialistica;
- cartella clinica informatizzata.

Secondo una procedura concordata successivamente dalla società che gestirà i dati.

Informatizzazione della Rete Assistenziale Diabetologica (RAD)

Le Aziende Sanitarie sono tenute a sviluppare il sistema informatico aziendale per la diabetologia, secondo le indicazioni prodotte dal **Coordinamento Regionale**, in quanto strumento essenziale per la valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e per la prescrizione informatizzata dei farmaci. Gli obiettivi dell'informatizzazione sono:

- raccogliere, analizzare e processare le informazioni sanitarie in modo sicuro ed automatico;
- contribuire allo sviluppo di un sistema di reporting della prescrizione specifico e integrato tra il livello locale e regionale a supporto del governo e delle decisioni anche in clinica;
- rendere disponibile il dato ai professionisti della rete secondo codifiche condivise;
- costruire banche dati per la ricerca scientifica;
- registro diabete.

L'informatizzazione della Rete si baserà su una piattaforma condivisa dalle Aziende Sanitarie di diritto pubblico ed eventuali Strutture sanitarie di diritto privato accreditate al fine di garantire la connessione online continua di tutte le realtà afferenti alla Rete Assistenziale Diabetologica della Regione Calabria, tenendo conto degli applicativi attualmente in uso su tutto il territorio regionale

che appaiono sufficientemente omogenei, tali da poter essere utilizzati come punto di partenza per tale processo.

La piattaforma prevederà la presenza, all'interno del sito web di ogni singola azienda, di un link "Rete Assistenziale Diabetologica", a cui gli operatori autorizzati possano accedere mediante l'inserimento di uno user ID e di una password.

I link di ogni singola azienda garantiranno l'accesso ai database delle singole UU.OO. afferenti alla rete ed insistenti nell'azienda (Archivi dati cartelle cliniche delle UU.OO. di Diabetologia), ai database di archiviazione dei servizi diagnostici (es. Radiologie), ai PDTA regionali e aziendali, alle Linee Guida Regionali, ai programmi di formazione e d'aggiornamento, ai protocolli degli studi clinici controllati attivi, etc., ovviamente ai soli soggetti autorizzati attraverso specifici profili autorizzativi (UN e PW).

Le comunicazioni tra le diverse unità operative della Rete Assistenziale Diabetologica avverranno attraverso un servizio di posta elettronica certificata (PEC) al fine di sveltire le procedure e garantire la sicurezza del sistema.

All'interno della piattaforma informatica sarà progressivamente attivato un servizio di telemedicina destinato a clinici, utenti informati, e loro care-givers appositamente formati.

La rapidità nell'ottenere un secondo parere senza spostamenti del paziente consentirebbe inoltre, di indirizzare velocemente il paziente alle terapie più appropriate con il duplice risultato di migliorare la qualità di vita del paziente e risparmiare risorse.

Sarà implementato il monitoraggio delle liste di attesa per le prestazioni diagnostiche e terapeutiche.

RETE ASSISTENZIALE DIABETOLOGICA CALABRESE

La **Rete Assistenziale Diabetologica**, giusti decreti organizzativi, si configura in tre aree così definite:

AREA NORD, AREA CENTRO, AREA SUD:

A supporto di tali aree esiste un'organizzazione dei servizi ospedalieri, supportato da OG (ospedale generale), OZD (ospedale zona disagiata) e da attività ambulatoriali distribuite sul territorio di riferimento, vedi Figure 4 e 5

AREA NORD

ASP Cosenza Ambulatori di diabetologia di I° livello

Distretto Cosenza/Savuto

- Distretto Esaro/ Pollino
- Distretto Tirreno
- Asp CS Praia a Mare
- Asp CS Castrolibero
- Asp CS Cassano allo Jonio
- Asp CS San Marco Argentano
- Asp CS Acri
- Ospedale OZD Asp CS Trebisacce
- Ospedale OZD Asp CS San Giovanni in Fiore
- Ospedale OZD Asp CS Acri

Ambulatori di II Livello

- Centro **DEA** Rossano (Privato accreditato)
- Ambulatorio c/o Spoke Castrovillari
- Ambulatorio c/o SC Medicina P.O. Spoke Rossano /Corigliano
- Ambulatorio c/o SC Medicina P.O. Spoke Paola /Cetraro
- Distretto Media Valle Crati (**Poliambulatorio "Gabriella De Maio" di Rende)**

Ambulatori di III livello

- Ambulatorio SC Medicina P.O. Hub AO Annunziata CS

AREA CENTRO

Ambulatorio di I livello ASP CZ

- Ambulatorio c/o SC Medicina P.O. OZD Soveria Mannelli

Ambulatori di II livello CZ

- CSD Diabetologia territoriale ASP CZ
    - Ambulatorio c/o SC Medicina P.O. Spoke Lamezia Terme (sub-articolazione)
    - Ambulatorio c/o SC Malattie Endocrine e del Ricambio AOU Mater Domini
- Ambulatorio c/o SC Medicina Generale AOU Mater Domini
- Ambulatorio c/o SC Malattie Endocrine e del Ricambio AOU Mater Domini

Ambulatori di I livello ASP VV

- Ambulatori Distretto unico di Vibo Valentia (Tropea, Nicotera, Filadelfia, Serra San Bruno, Nuovo Complesso Penitenziario)
- Ambulatorio c/o Medicina Ospedale Vibo Valentia

Ambulatorio di diabetologia di II livello

- Ambulatorio territoriale ASP Vibo Valentia con Team dedicato

ASP Crotone Ambulatori di diabetologia di I livello

- Distretto unico di Crotone - (Cirò Marina e Mesoraca)

Ambulatori di diabetologia di II livello

- Ambulatorio c/o SC Geriatria PO Spoke Crotone

Ambulatorio di diabetologia III livello

- Ambulatorio c/o SC Malattie Endocrine e del Ricambio P.O. Hub AO Pugliese-Ciaccio CZ

AREA SUD

Ambulatori di diabetologia di I livello

- ASP Reggio Calabria 1
- ASP Reggio Calabria 2
- ASP Locride

- ASP Tirrenica

  Ambulatorio c/o SC Medicina P.O. OG Melito Porto Salvo

Ambulatori di diabetologia II livello RC

- Ambulatorio c/o SC Pediatria P.O. Spoke Locri
- Ambulatorio Territoriale ASP Tirrenica c/o P.O. di Gioia Tauro con Team Dedicato

Ambulatorio di diabetologia III livello

- Ambulatorio c/ o SC Malattie Endocrine del Ricambio P.O. Hub A.O. Bianchi Melacrinò

Figura 4. Rete Diabetologica della Regione Calabria

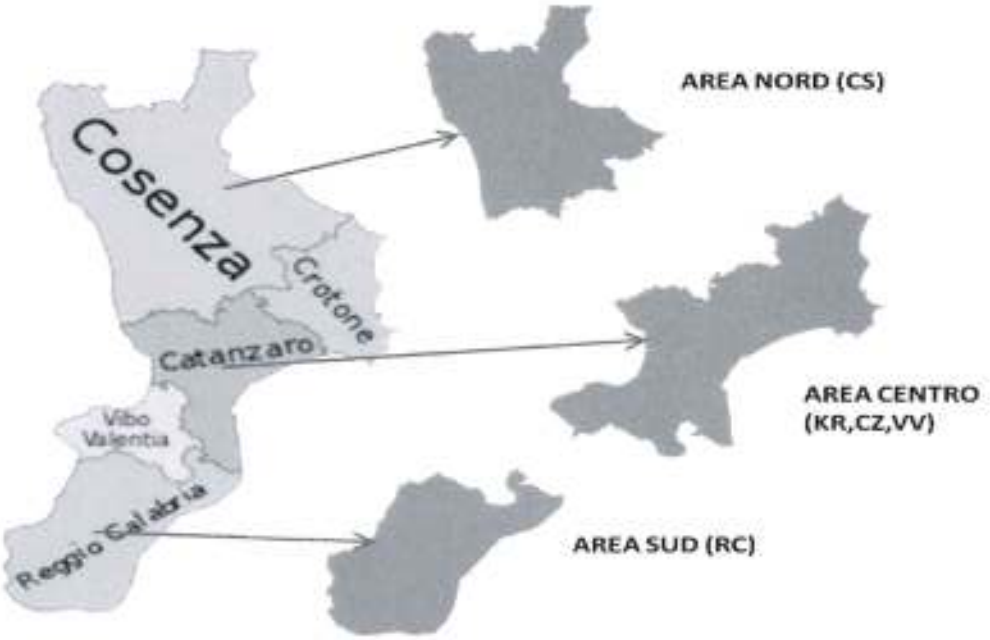
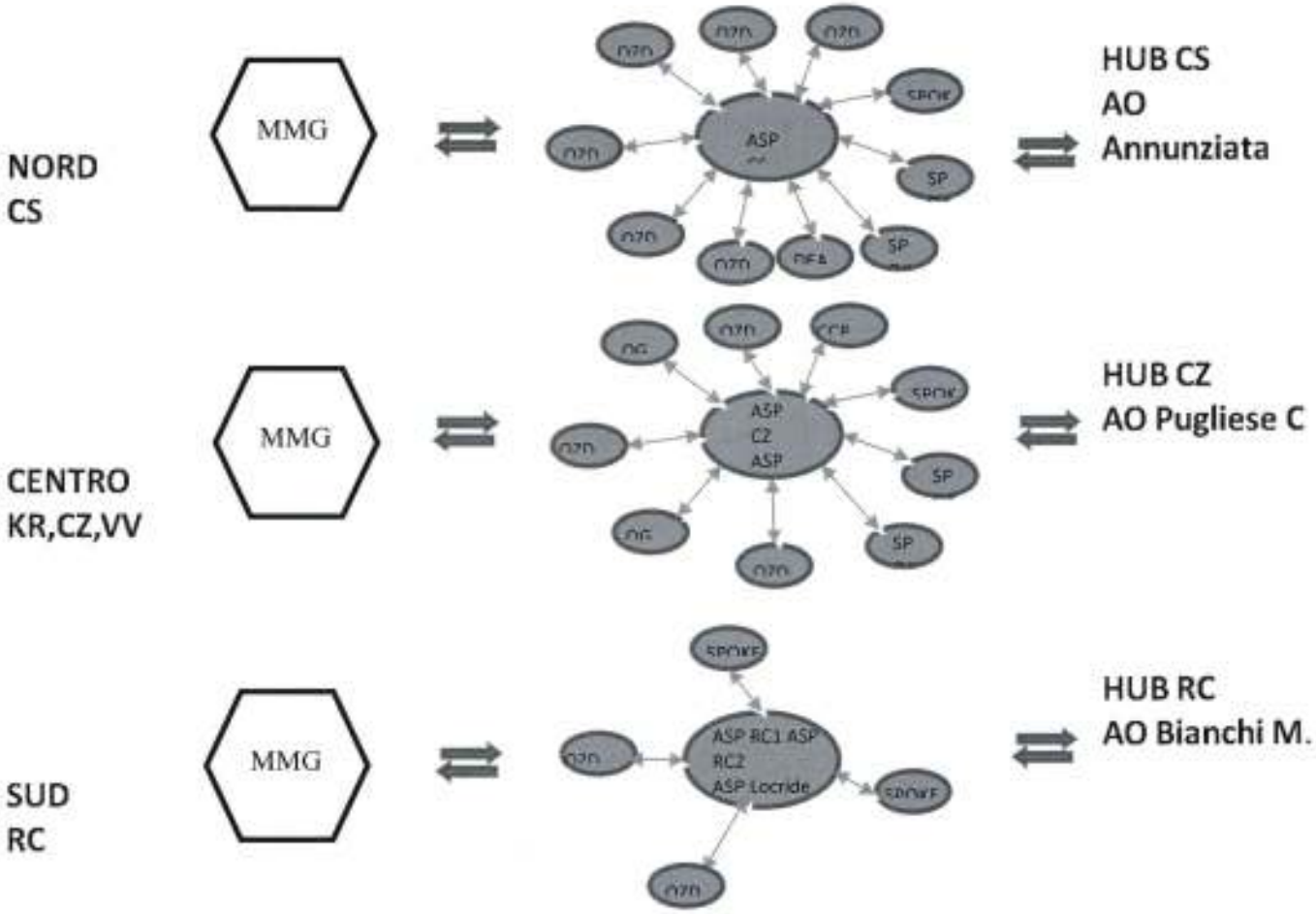


Figura5. Modello di rete per la Regione Calabria



Nel modello raffigurato, di tipo funzionale e non strutturale, le strutture specialistiche delle AA.SS.PP., coordinate sulla base di percorsi condivisi ed omogenei, rappresentano il riferimento **centrale del sistema**, quale **cabina di regia** per la presa in carico ed il governo del percorso **complessivo del paziente in ambito specialistico**.

Da un lato si interfacciano con la rete territoriale, governata e coordinata dal Distretto, ai fini di una ottimale condivisione dei percorsi diagnostico-terapeutici con la rete delle Cure primarie, nell'ambito del modello di gestione integrata già in essere per il diabete ed in prospettiva estensibile a tutta l'area delle cronicità, esercitando il ruolo di HUB in tale modello (DCA n. 13 del 2 Aprile 2015).

Dall'altro lato la rete specialistica territoriale si interfaccia con la rete ospedaliera HUB per la gestione dell'elevata complessità assistenziale e per l'alta specializzazione.

Eventuali attività diabetologiche espletate presso ambulatori afferenti ad altre discipline, in particolare Medicina Interna e Geriatria, si raccordano funzionalmente con la struttura aziendale della Rete Diabetologica per quanto riguarda i percorsi clinici ed organizzativi nell'ambito delle rete stessa.

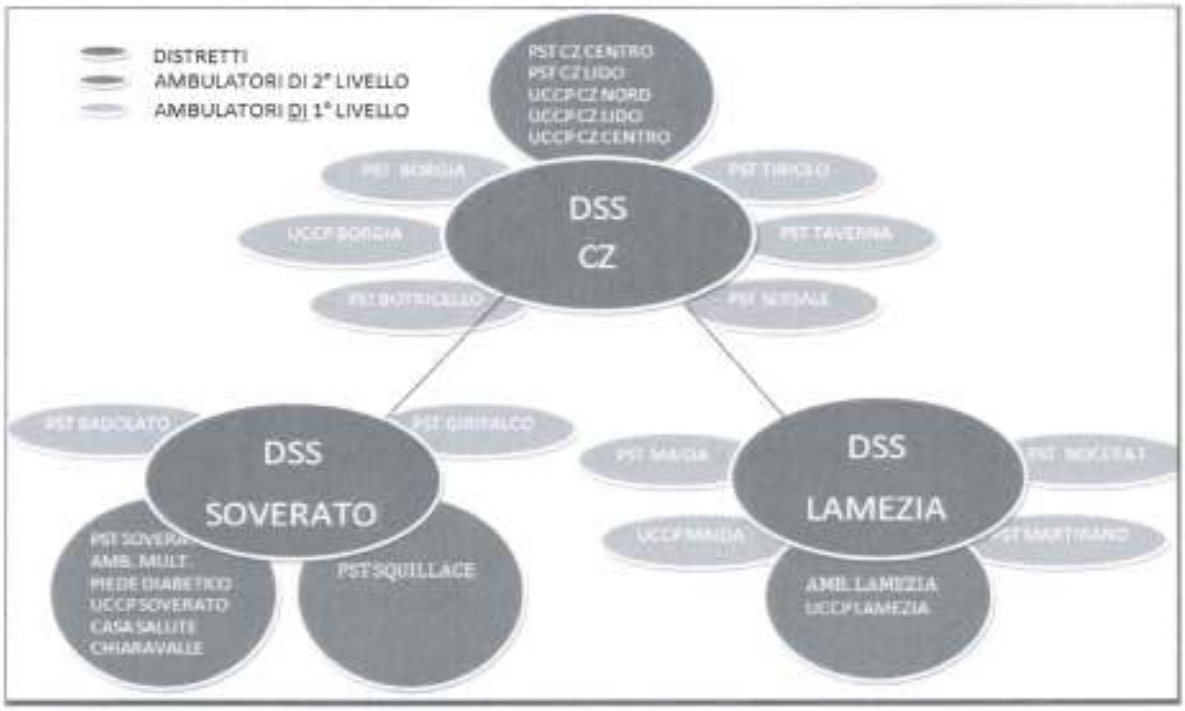
Gli specialisti ambulatoriali interni alle strutture ospedaliere entrano a tutti gli effetti fra le figure specialistiche che operano nella rete e partecipano all'applicazione e revisione dei percorsi clinici ed organizzativi della rete stessa.

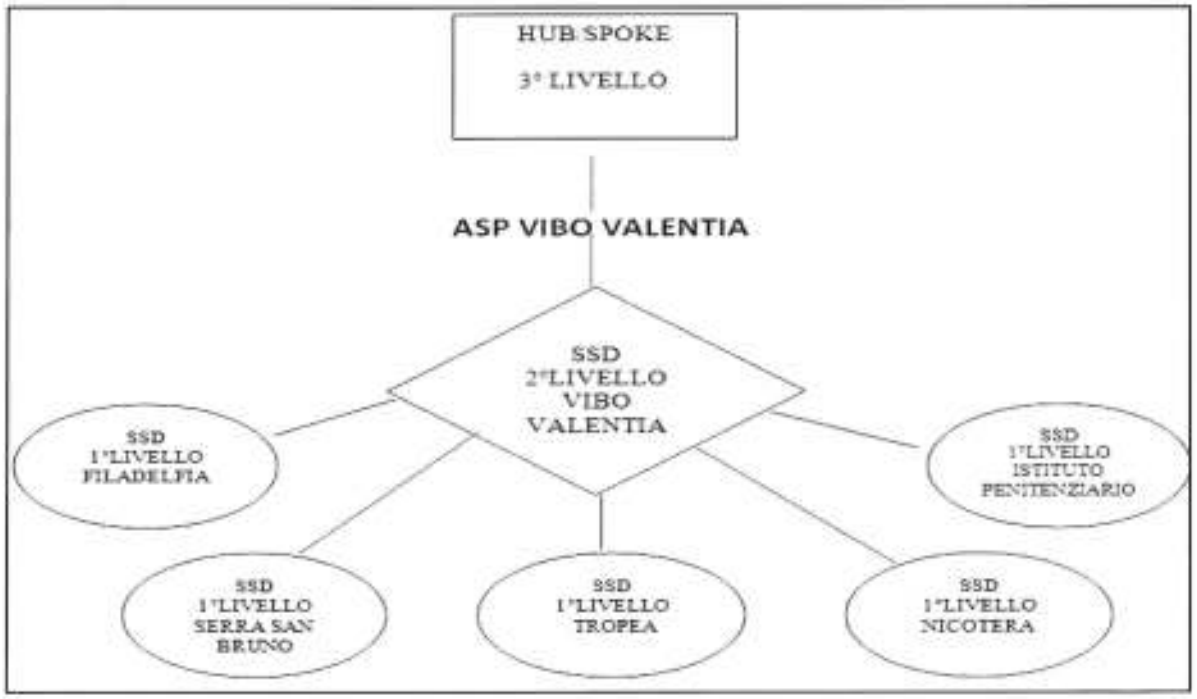
Il modello di Rete Diabetologica è pertanto orientato a realizzare l'interrelazione fra il percorso di presa in carico da parte della medicina territoriale ed il percorso specialistico territoriale ed ospedaliero, in un sistema sanitario in cui:

- **l'ospedale non è più il riferimento di centralità del sistema e neanche l'unico luogo deputato ad erogare prestazioni assistenziali di elevata qualità;**

- **si allarga, dal punto di vista qualitativo sul territorio, l'offerta delle risposte sanitarie nell'ambito di percorsi diagnostico-terapeutici predefiniti.**

Di seguito, illustrato due tipi di attuazione del modello di Rete Reticolare Diffuso il primo dei quali già attivo sul territorio regionale.





FASE TRANSITORIA 2017 – 2019

Nelle more di consolidare l'aspetto organizzativo a regime, come descritto nel paragrafo precedente, si procede con l'avvio di una fase transitoria a decorrere dalla data di approvazione del presente decreto.

Piano di azione

Il piano d'azione si sviluppa attraverso le seguenti fasi:

a) Pianificazione interaziendale delle azioni da intraprendere (sei mesi): in ogni area della Rete Assistenziale Diabetologica deve essere identificata una struttura coordinatrice che, d'intesa con le Direzioni Generali delle AA.SS.PP., con la Rete dei Distretti e con la Direzione Generale dell'A.O. Hub di riferimento istituisce e coordina il gruppo di lavoro per la definizione e/o completamento della riorganizzazione in rete dell'attività diabetologica. Ne fanno parte i responsabile della CSD competenti nelle materie oggetto della rete. In particolare si ritiene utile la costante interazione con le strutture degli HUB di riferimento e con la rete pediatrica e del piede diabetico, individuando i centri specialistici diabetologici con particolare competenza nella cura del piede diabetico.

b) Identificazione (sei mesi) nell'ambito del provvedimento di cui sopra, di un primo set di cinque indicatori di processo ed out come intermedio per monitorare l'andamento del progetto nel primo triennio.

c) Riarticolazione attività (due anni): in ogni area si procede al censimento e alla definizione delle sedi di attività, articolandole per intensità di cura: primo livello (Cure primarie – gestione integrata del DMT2); secondo livello (diabetologie territoriali, e ambulatori di altre discipline) e criteri per l'invio ai Centri Specialistici Diabetologici ospedalieri di terzo livello.

d) Revisione dei PDTA già approvati nell'ambito della sperimentazione regionale (due anni).

e) Avvio delle attività riportate (dodici mesi) capitolo "Conclusioni", paragrafo: "Obiettivi, finalità ed aree di responsabilità della Rete Assistenziale Diabetologica".

Monitoraggio delle attività e degli esiti della Rete Assistenziale Diabetologica

L'attività della Rete Assistenziale Diabetologica (territoriale, della diabetologia pediatrica e del piede diabetico) viene monitorata a livello aziendale e regionale tramite:

1. Analisi dei verbali delle riunioni di area, in cui dovranno risultare decisioni condivise riguardo ai percorsi diagnostico-terapeutici, alle procedure operative ed organizzative dei servizi erogati, nonché proposte migliorative e monitoraggio delle azioni intraprese,
2. Indicatori di monitoraggio di cui al capitolo dedicato.

Con il supporto del Coordinamento Regionale le cui competenze si esplicano nell'esercizio di funzioni consultive e di supporto per la definizione delle strategie e degli indirizzi della programmazione regionale in materia di assistenza diabetologica.

Il Coordinamento è articolato come di seguito specificato:

-Strutture Regionali coinvolte nelle attività assistenziali;

Il Dirigente Generale del Dipartimento Tutela della Salute, il Dirigente indicato del Settore 11 "Servizi Ospedaliero-Specialistico Ambulatoriale, Diagnostica e Laboratoristica Pubblica e Privata" che li coordina e cura le relazioni con i Dirigenti Responsabili o Loro delegati dei Settori Autorizzazione/Accreditamento, Prevenzione, Politica del Farmaco, Territoriale e Informatico per le problematiche di loro competenza che di volta in volta devono essere affrontate.

INDICATORI DI MONITORAGGIO

Gli indicatori servono a verificare l'efficienza della presa in carico e l'efficacia delle cure.

Per una corretta e appropriata attuazione della Rete Assistenziale Diabetologica è necessario definire indicatori per la valutazione dei risultati (monitoraggio).

Al fine di valutare la qualità dell'assistenza fornita e la rispondenza agli standard definiti dalle linee guida evidence based medicine, è fondamentale individuare indicatori di processo atti a misurare il raggiungimento degli obiettivi prefissati.

In particolare la misura degli indicatori di processo consente il controllo delle attività delle strutture diabetologiche e quindi, in ultima analisi, di valutare la capacità di un'organizzazione.

Gli indicatori di esito o out come permettono invece di verificare se e in quale misura l'insieme dei risultati abbia prodotto il raggiungimento degli obiettivi prefissati.

Si elencano alcuni indicatori e gli standard di riferimento da utilizzare in audit strutturati per valutare l'andamento degli accordi di gestione integrata della Malattia Diabetica e gli esiti clinici sui pazienti (cfr. Standard Italiani per la cura del DM 2016), da considerare ai fini del monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva/erogativa delle prestazioni ambulatoriali e della valutazione annuale dei Direttori Generali ASP, garanti della corretta, efficiente ed efficace attuazione del PDTA, sulla base delle procedure e dei flussi informativi regionali.

Per la validazione del progetto di assistenza integrata verranno utilizzati i seguenti tipi di indicatori:

- **indicatori di avvio del processo;**
- **indicatori di processo;**
- **indicatori di esito intermedio;**
- **di esito finale;**
- **indicatori di terapia.**

INDICATORI DI AVVIO DEL PROCESSO

- % centri coinvolti;
- % MMG coinvolti;
- % PZ diabetici coinvolti;
- % SD coinvolti;

- % PZ diabetici seguiti dagli SD coinvolti;
- % PZ diabetici seguiti dagli MMG coinvolti

INDICATORI di PROCESSO (a cura dell'MMG)

Si riferiscono agli assistiti diabetici ed individuano le prestazioni caratterizzanti il PDTA, al fine di monitorare, attraverso prestazioni traccianti, il livello di applicazione del PDTA stesso e sono:

- numero di pazienti diabetici seguiti in PDTA;
- emoglobina glicata: n° rilevazioni/aa/pz;
- LDL e trigliceridi (*): n° rilevazioni/aa/pz;
- microalbuminuria: n° rilevazioni/aa/pz;
- creatininemia: n° rilevazioni/aa/pz;
- ECG: n° rilevazioni/aa/pz;
- glicemia: n° rilevazioni/aa/pz;
- esame urine completo: n° rilevazioni/aa/pz;
- % pazienti diabetici con almeno una valutazione del fondo oculare nell'anno;
- % pazienti diabetici con almeno una rilevazione di LDL e trigliceridi nell'anno;
- % pazienti diabetici con almeno una microalbuminuria nell'anno;
- % pazienti diabetici con almeno un ECG nell'anno;
- frequenza controllo Pressione Arteriosa;
- frequenza controllo circonferenza vita e peso;
- frequenza controllo del Piede;
- frequenza controllo automonitoraggio/autocontrollo

(*) il dato si riferisce alla contemporanea presenza delle quattro rilevazioni.

INDICATORI DI PROCESSO

- n° visite specialistiche diabetologiche / anno;

- n° pz diabetici /anno seguiti dalle strutture di diabetologia;
- % pz diabetici con retinopatia;
- % pz diabetici con nefropatia;
- % pz diabetici con neuropatia;
- % pz diabetici con pregresso infarto del miocardio;
- % pz diabetici con angina;
- % pz diabetici con rivascolarizzazione;
- % pz diabetici con claudicatio;
- % accessi ai Centri Specialistici di Diabetologia secondo PDTA/totale accessi ai Centri Specialistici di Diabetologia nell'anno;
- % pz diabetici che utilizzano devices per la tp insulinica
- % pz diabetici che utilizzano sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia;
- % pz diabetici che utilizzano il flash glucose monitoring.

INDICATORI DI ESITO INTERMEDIO (STANDARD:70%)

- % pz diabetici con Hba1c<7%;
- % pz diabetici con microalbuminuria negativa;
- % pz diabetici con trigliceridi<150mg/dl;
- % pz diabetici con PA</=130/80mmHg;
- % pz diabetici con LDL <100mg/dl.

INDICATORI DI ESITO FINALE (STANDARD:<15%)

-frequenza di accesso al Pronto Soccorso per Diabete e/o per complicanxe acute;

-frequenza di ricovero ospedaliero per Diabete.

INDICATORI DI TERAPIA

- n° pz diabetici trattati soltanto con la terapia alimentare;
- n° pz diabetici trattati con farmaci euglicemizzanti orali;
- n° pz diabetici trattati con farmaci euglicemizzanti orali ed insulina basale
- n° pz diabetici trattati con insulina;
- n° pz diabetici trattati con microinfusore

CRITICITA'

La messa a regime della Rete Diabetologica dovrà superare le criticità attuali che connotano attualmente la nostra regione.

In Calabria, infatti, è poco sviluppata una visione sistemica del percorso di cura che favorisca la continuità assistenziale nella gestione del paziente, con l'attribuzione di funzioni specifiche ai diversi settori dell'assistenza e la definizione di procedure e percorsi che sappiano rispondere appropriatamente ai bisogni clinici delle persone.

Esistono sul territorio difformità nei modelli organizzativi, nelle procedure e negli strumenti per la presa in carico integrata del paziente diabetico sia tra le diverse aree sia, talvolta, nell'ambito della stessa area.

E' auspicabile un potenziamento della capacità dei servizi territoriali di prendersi carico dei pazienti non soltanto aumentando il numero delle persone con diabete assistite, ma anche e soprattutto migliorando l'appropriatezza delle prestazioni erogate nei diversi regimi assistenziali e in integrazione con le prestazioni socio-assistenziali.

CONCLUSIONI

Obiettivi, finalità ed aree di responsabilità della Rete Assistenziale Diabetologica

L'obiettivo prioritario della Rete territoriale Diabetologica della Regione Calabria è garantire al cittadino la migliore assistenza nel settore attraverso:

- la condivisione e l'omogenea applicazione di percorsi di cura (PDTA);
- il perseguimento e la periodica revisione dell'appropriatezza clinica ed organizzativa dell'assistenza erogata;
- l'analisi e la possibile soluzione collegiale di problemi emergenti;
- la necessaria creazione di un **Registro Diabete Regionale**, titolare del trattamento dei dati raccolti, tenendo presente che non può esserci nessuna struttura titolare del registro in quanto i dati sono proprietà del dipartimento e possono essere consultati solo in forma anonima;
- la formazione comune e continua.

La Rete Assistenziale Diabetologica in coerenza con l'obiettivo generale di spostare la gestione delle cronicità dal versante ospedaliero a quello territoriale:

- assicura l'assistenza ai pazienti diabetici, secondo livelli di cura adeguati allo stadio di evoluzione della malattia, attraverso una organizzazione formalizzata tra strutture di diabetologia territoriali, in accordo con la rete delle Cure primarie da un lato e secondo percorsi per i ricoveri o prestazioni di elevata complessità concordati con i centri ospedalieri dall'altro;
- promuove l'integrazione tra specialisti territoriali, ospedalieri e medici di MMG, sia nell'approccio diagnostico e terapeutico che nel counseling e nell'educazione terapeutica;
- elabora percorsi per assicurare il rispetto dei tempi per le prime visite con particolare attenzione al paziente neo-diagnosticato;
- individua percorsi specifici per il diabete e le sue complicanze, e per la gravidanza coinvolgendo tutte le figure professionali necessarie: gli operatori del team oltre agli specialisti dedicati, quali ginecologo, nefrologo, oculista, neurologo, cardiologo, ecc. ;
- è parte della rete territoriale aziendale (Distretti, rete delle Cure primarie e delle relative forme organizzative, strutture residenziali socio-sanitarie e private accreditate sul territorio) per garantire la GI dei percorsi di salute e la presa in carico dei pazienti più complessi;
- attiva percorsi preferenziali per consulenze, in particolare ai pazienti ricoverati negli ospedali sede di DEA o P.S., ma anche in tutti gli altri presidi ospedalieri, al fine di ridurre il tasso di ricovero e della degenza media, favorendo la successiva rapida presa in carico dell'assistito; rappresenta, pertanto, il punto di intersezione nel percorso di continuità assistenziale pre e post ricovero ospedaliero, avendo il compito di garantire ai propri pazienti la **presa in carico**, congiuntamente a MMG e **l'accompagnamento** in tutte le fasi in cui si articola il percorso di salute, ivi compresa la fase ospedaliera qualora si renda necessaria in caso di insorgenza di complicanze o per interventi di elevata complessità;
- assicura la raccolta omogenea di dati amministrativi e clinici per un costante monitoraggio della rete al fine di individuare criticità e azioni di miglioramento;
- collabora con istituzioni riconosciute, compreso le associazioni dei pazienti, per la ricerca, progettazione e realizzazione di progetti di Epidemiologia e Prevenzione;
- assicura il coordinato monitoraggio delle prescrizioni e del consumo di farmaci, ausili e protesi

per diabetici, per garantire l'allineamento alle indicazioni delle linee guida nazionali ed internazionali riconosciute.

Aziende Sanitarie e strutture coinvolte nella Rete Assistenziale Diabetologica

L'organizzazione dell'assistenza specialistica diabetologica regionale, è, oggi, articolata nell'ambito di una struttura Spoke per ogni ASP a fronte di strutture operanti in HUB ospedalieri.

Tale articolazione rende pertanto possibile e agevole la riorganizzazione in rete della diabetologia territoriale regionale, operando sulle tre aree di coordinamento interaziendale.

2) LA RETE DIABETOLOGICA PEDIATRICA CALABRESE

Il diabete mellito in età pediatrica (0-18 anni) viene oggi definito come un gruppo di disordini metabolici eterogenei dal punto di vista genetico, patogenetico e clinico caratterizzati da elevati livelli ematici di glucosio. Il diabete mellito tipo 1 (DMT1) , autoimmune, rappresenta la forma più frequente di diabete in questa fascia di età, anche se sempre più spesso vengono diagnosticate forme di diabete non autoimmune, come il diabete mellito tipo 2 (DMT2) e il diabete monogenico (MODY).

La diagnosi di DMT1, se tardiva, è gravata da un rischio elevato di chetoacidosi grave ed è spesso associata ad altre patologie autoimmuni (celiachia, tiroidite,etc.) che rendono ancora più complessa la gestione della malattia. Importanti studi longitudinali hanno ormai ampiamente dimostrato che il cattivo controllo metabolico è responsabile di complicanze severe ed invalidanti in diversi organi bersaglio, con impatto importante sia sugli health outcomes, quali morbosità, disabilità e mortalità, sia sui costi dell'assistenza sanitaria. Inoltre, il crescente diffondersi del sovrappeso e dell'obesità in età pediatrica, che ha raggiunto nella nostra regione proporzioni epidemiche, divenendo il problema nutrizionale di maggior rilevanza, rappresenta un allarmante fattore di rischio in quanto un bambino obeso ha molte probabilità di divenire un adulto obeso e di sviluppare le patologie correlate (ipertensione, dislipidemia, intolleranza glucidica, diabete, sindrome metabolica). L'aumento di incidenza del diabete tipo 2 (DMT2) nella fascia di età adolescenziale rappresenta un problema di salute già emergente e di sicuro impatto socio-sanitario nei prossimi anni.

Nell'età evolutiva, il diabete mellito è caratterizzato da una forte instabilità e, quindi, da una gestione estremamente difficile in relazione alle peculiarità fisiologiche, psicologiche e nutrizionali tipiche dell'età. Dal punto di vista assistenziale il bambino con diabete è innanzitutto un bambino e, come tale, necessita dell'assistenza e del supporto che solo l'area pediatrica con preparazione specifica può offrire (vedi Piano Nazionale diabete). Inoltre, dai dati della letteratura, emerge in maniera chiara la necessità di una assistenza globale che tenga conto oltre che degli aspetti medici, anche di quelli psicologici, relazionali e sociali.

Dati epidemiologici del diabete mellito tipo 1 (DMT1)

In Italia è stato istituito nel 1997 il RIDI (Registro Italiano sul Diabete Insulino-dipendente) finalizzato alla raccolta dei dati epidemiologici sui nuovi casi di diabete mellito nella fascia di età 0-14 anni. Ne fanno parte 10 registri regionali (Valle D'Aosta, Piemonte, Liguria, Marche, Lazio, Umbria, Abruzzo, Calabria, Campania, Sardegna) e 6 provinciali (Torino, Trento, Pavia, Modena, Firenze-Prato,Messina). Precedenti studi italiani nella popolazione pediatrica riportano un progressivo aumento dell'incidenza del DMT1 superiore al 3.6% nel periodo 1990-1999 (Carle F. et al, Diabetes Care, 2004) ed un incremento di circa il 3% nel periodo 1990- 2003 (Bruno G. et al, Diabetes, 2010).

In Calabria, fino al 2004, non erano disponibili dati sull'incidenza del DMT1 in età pediatrica. La rete diabetologica pediatrica calabrese, nel 2009, ha aderito al RIDI. Il centro di Locri raccoglie i dati forniti da tutti i centri della "rete" calabrese relativi ai nuovi esordi e, in forma aggregata, vengono inviati al centro di riferimento nazionale.

Il primo lavoro di ricerca epidemiologica retrospettivo effettuato per il triennio 2005-2007, ha messo in evidenza un tasso standardizzato di incidenza del diabete tipo 1 pari a 15.1/100.000/anno nella fascia di età 0-14 anni.

Incidenza del Diabete tipo 1 nell'Italia Meridionale

2005-2007	Calabria	Campania	Messina	Totale
Anni-persona 0-14 aa	299.697	999.259	90.774	1.389.730
Casi M 0-14 aa	61	167	17	245
Casi F 0-14 aa	76	135	18	229
*TIS [IC 95%]	15,1 [12,6-17,8]	9,6 [8,5-10,7]	12,4 [8,6-17,2]	10,9 [9,9-11,9]

(Cherubini V et al. SIEDP, Napoli 2009)

Un importante studio epidemiologico sui dati del registro italiano RIDI, relativo al decennio 2004–2013, ha documentato 3643 nuovi casi di DMT1 nella popolazione italiana 0-14 anni, con una incidenza pari a 18.8 casi/100.000/anno (95%CI: 17.7-20.0) nel genere maschile e 17.3 casi/100.000/anno (95%CI: 16.3-18.5) nel genere femminile[1].

La Calabria, con circa 40-50 nuovi casi/anno, registra nella fascia di età 0-14 anni un tasso d'incidenza di 17-18 casi/anno/100.000

[1] V. Cherubini et al., *Incidence of type 1 diabetes in Italy during 2004-2013, Epidemology and Biostatistics*, RIDI , Polytechinic University of Marche.

Al 31.12.2016 sono 634 i casi di diabete tipo 1 (0-18 aa) seguiti presso i centri pediatrici calabresi, pari ad un tasso di prevalenza di 1.8 ‰ della popolazione pediatrica di riferimento.

L'organizzazione dell'assistenza diabetologica pediatrica in Calabria

Il recente Piano Nazionale per la malattia diabetica, predisposto dal Ministero della Salute ed approvato in Conferenza Stato-Regioni e pubblicato G.U. n.32 del 7-2-2013 -Suppl. Ordinario n. 9, per l'età evolutiva evidenzia che *"bambini e adolescenti (0-18 anni) devono essere seguiti in ambiente pediatrico dedicato e specializzato (L.176/91 "Convenzione di New York sui diritti del fanciullo") con interventi strutturati in funzione dei diversi tipi di diabete e fasce d'età. Inoltre, questi devono essere curati in ospedale solo nel caso in cui l'assistenza di cui hanno bisogno non possa essere fornita a pari livelli a domicilio o presso ambulatori o in day service. A questo scopo è necessario che la prevenzione, la diagnosi e la cura siano affrontate in area pediatrica, da personale dedicato e con specifica formazione. Ciò è indispensabile per consolidare gli interventi di prevenzione e migliorare l'assistenza ai bambini/adolescenti con diabete"*.

La popolazione pediatrica calabrese (0-18 anni), al 1 gennaio 2016 (dati ISTAT, risulta di 348.798 pari al 17.7 % della popolazione complessiva residente (1.970.521 abitanti). La suddivisone per provincia è la seguente: Cosenza 119374 (34.2 %), Catanzaro 62.734 (17.9 %), Reggio Calabria 102.610 (29.5 %), Crotone 34.390 (9.8 %) e Vibo 29.690 (8.6 %).

In Calabria l'attività di prevenzione, diagnosi e cura della malattia diabetica in età pediatrica (0-18 anni) è garantita dalla "**Rete diabetologica pediatrica calabrese**", un network assistenziale specialistico nato nel 2007 per volontà di alcuni pediatri aderenti alla Società Italiana di Pediatria (SIP) e facenti parte del Gruppo di studio Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP). Sino ad allora, molti bambini e giovani con diabete della regione erano costretti a raggiungere centri extra regionali per potere avere risposte adeguate ai loro problemi di salute. Questo fenomeno della migrazione sanitaria, oltre a determinare gravi disagi alle famiglie, aveva anche pesanti ripercussioni in termini economici per la regione. La formalizzazione dell'assetto organizzativo è avvenuta circa due anni dopo con la delibera di Giunta regionale n° 368 del 18.06.2009. Il modello organizzativo assistenziale della "Rete diabetologica pediatrica calabrese" , che ha trovato successiva conferma nei Decreti del Commissario ad acta per il Piano di rientro - DCA n° 13 del 02 aprile 2015, DCA n. 30 del 03.03.2016 e DCA n° 64 del 05.07.2016 sulla riorganizzazione delle reti assistenziali e della rete ospedaliera - si basa su un **modello di "rete integrata reticolare"** (modello proposto dal Piano Nazionale per la Malattia diabetica e recepito dalla Regione Calabria), che prevede nelle SC di Pediatria degli Ospedali hub e spoke regionali la presenza di "strutture semplici di diabetologia pediatrica" ed un centro di coordinamento. Questo tipo di organizzazione in "rete" non ha avuto necessità di costi aggiuntivi in quanto ha utilizzato risorse e competenze esistenti sul territorio regionale. In questi anni la "Rete" si è impegnata a rendere omogenea, attraverso l'utilizzo di strumenti clinico-assistenziali condivisi (PDTA), la presa in carico dei pazienti ed ha contribuito in maniera decisiva al miglioramento della qualità dell'assistenza e alla riduzione dei costi. Inoltre, l'organizzazione dell'assistenza, articolata su due livelli assistenziali, con un centro che svolge le funzioni di coordinamento regionale, è in linea con quanto previsto dal Piano nazionale sulla malattia diabetica, recepito dalla regione Calabria con DPGR - CA n. 89 del 19 giugno 2013. La suddivisione di compiti tra PLS/Distretto (I livello) e centri ospedalieri specialistici (II livello), assicura la presa in carico globale ed il soddisfacimento di tutti i bisogni di carattere medico e socio-sanitario dei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, comprese anche le forme monogeniche grazie alla stretta collaborazione, già individuata nella DGR n° 368 del 18.06.2009, con la SC di Genetica medica dell' Azienda Ospedaliera di Reggio Calabria.

Assistenza di I Livello (territoriale)

Ai Pediatri di famiglia/Distretto (I livello) è affidata la prevenzione primaria e secondaria sulla popolazione in età evolutiva e in presenza della patologia diabetica la presa in carico del paziente per il follow-up in stretta collaborazione con il Centro specialistico. Compiti dei PLS sono:

- la diagnosi precoce del DMT1;
- invio immediato del paziente neodiagnosticato o con sospetto diagnostico alle strutture di livello specialistico
- condivisione con il centro specialistico del programma diagnostico-terapeutico e di follow-up gestione e trattamento delle malattie intercorrenti
- condivisione dei dati clinici e di laboratorio con la struttura specialistica
- contribuire all' educazione del paziente e dei suoi familiari, in particolare in ambito nutrizionale, e all'inserimento del bambino con diabete a scuola e negli altri ambiti relazionali propri dell'età
- screening dei soggetti con fattori di rischio per DMT1 e DMT2.

Al **Distretto** compete un ruolo importante nella gestione del bambino con diabete mellito in quanto assicura alla popolazione di riferimento l'accesso ai servizi e alle prestazioni sanitarie e sociali ad elevata integrazione sanitaria. Il Distretto deve essere punto di riferimento per la presa in carico globale dei pazienti con diabete e centro di raccordo/coordinamento degli interventi necessari, favorendo la comunicazione tra i soggetti coinvolti e concertando con i vari interlocutori il percorso assistenziale più appropriato (vedi PDTA malattia diabetica regione Calabria).

Assistenza di II Livello (ospedaliero)

I centri specialistici, situati nelle strutture pediatriche ospedaliere, si occupano della prevenzione, diagnosi, terapia e del follow-up specialistico dei pazienti, scambiano informazioni con il livello di base e lo aggiornano circa le più recenti novità diagnostiche e terapeutiche. L'attività dei Centri è affidata, così come previsto dal Piano nazionale diabete, alla responsabilità di uno specialista in Pediatria con documentati titoli accademici o di carriera in diabetologia, secondo la normativa vigente. Questa rete specialistica è attualmente costituita da 10 centri ospedalieri. Il Centro di coordinamento ha sede presso il centro di diabetologia pediatrica dell'Ospedale di Locri - ASP di Reggio Calabria - come previsto dalla DGR n. 368/2009. La suddivisione per area vede operativi i seguenti centri :

- Area Nord (Cosenza, Castrovillari, Cetraro-Paola) popolazione pediatrica 119.374(34.2%)
- Area Centro (Catanzaro, Lamezia, Vibo, Crotone) popolazione pediatrica 126.814 (36.3%)
- Area Sud (Reggio Calabria, Locri, Polistena) popolazione pediatrica 102.610 (29.5%)

Compiti/funzioni dei centri specialistici

I centri assicurano la presa in carico globale dei pazienti affetti da diabete mellito e da sindromi metaboliche correlate attraverso le prestazioni di seguito descritte e rientranti nei livelli essenziali di assistenza (LEA):

- gestione delle emergenze diabetologiche legate allo scompenso metabolico acuto (chetoacidosi diabetica, ipoglicemia) utilizzando in regime di ricovero ordinario i posti letto della SOC di Pediatria di appartenenza ;
- prevenzione, diagnosi, trattamento e follow-up di tutte le forme di diabete mellito in età pediatrica (0-18 aa) e delle sindromi metaboliche correlate (obesità, sindrome metabolica, dislipidemie) utilizzando in maniera appropriata le varie tipologie di assistenza (ricovero ordinario, day hospital, prestazioni ambulatoriali, PAC) ;
- attività di educazione terapeutica strutturata finalizzata all'autocontrollo e all'autogestione con l'obiettivo di aiutare il paziente, la sua famiglia e il care-giver a comprendere la malattia e il suo trattamento, a collaborare attivamente alla realizzazione di tutto il percorso terapeutico e a prendersi cura del proprio stato di salute per mantenere e migliorare la propria qualità di vita;
- terapia medica nutrizionale sulla base dei fabbisogni nutrizionali, dei principi della corretta alimentazione e del conteggio dei carboidrati al fine di adeguare la quantità di insulina necessaria per il pasto e di limitare le escursioni glicemiche conseguenti all'assunzione dei cibi;
- counseling motorio e dell' *attività fisica* quali azioni *educativo*-formative nel percorso di prevenzione e di cura della malattia ;
- gestione di tecnologie avanzate come microinfusori di insulina, SAP e sistemi di monitoraggio glicemico continuo, con attività di educazione/formazione ;
- formazione del personale scolastico alla gestione del bambino con diabete mellito tipo 1 all'interno di scuole di ogni ordine e grado
- attività formativa rivolta a tutte le figure che richiedano conoscenze per la gestione di un bambino con diabete mellito tipo 1 loro affidato: allenatori sportivi, educatori;
- gestione campi scuola per bambini e ragazzi con diabete mellito tipo 1;
- reperibilità telefonica 24/24h per pazienti, reparti ospedalieri, pediatri di libera scelta e medici di base, anche eventualmente condivisa con le altre strutture specialistiche regionali, e portata a conoscenza dell'utenza attraverso il sito web della propria azienda e della "rete" diabetologica pediatrica calabrese, *(www.diapedcalabria.net)*

- utilizzo della Telemedicina per lo scambio di informazioni a distanza con altri specialisti/esperti al fine del corretto inquadramento diagnostico-terapeutico della malattia. collegamento diretto con specialisti di altre branche per la gestione delle complicanze e con i centri di diabetologia dell'adulto per la gestione del processo di transizione.
- I centri specialistici operano in stretta collaborazione con il Centro di coordinamento regionale di diabetologia pediatrica.

In considerazione della complessità della patologia in età pediatrica, il Piano Nazionale Diabete sottolinea che *"l'attività di un singolo pediatra diabetologo, senza un supporto dedicato ed esperto in diabetologia pediatrica (infermieristico, dietologico, psicologico, socio-sanitario, ecc.) non è coerente con le funzioni assistenziali richieste per gestire tale complessa patologia pediatrica"*. E' necessario quindi che il livello specialistico possa contare su una dotazione organica idonea di personale che, anche se non completamente dedicato, costituisca un "team diabetologico" multidisciplinare (pediatra-diabetologo, infermiere, dietista, psicologo), in grado di garantire l'attività ambulatoriale articolata su 2/5 giorni settimana, in base al numero dei pazienti presi in carico.

Compiti/funzioni del Centro di Coordinamento

Oltre ai compiti/funzioni del livello specialistico, il Centro di Coordinamento regionale, identificato con DGR n° 368/2009, svolge le seguenti attività :

- definire, in stretta collaborazione con le altre articolazioni del sistema, attività coordinate tendenti alla standardizzazione e alla omogeneizzazione dei criteri diagnostici, terapeutici e assistenziali.
- condurre indagini conoscitive sulla prevalenza e sulla incidenza del diabete mellito insulino-dipendente e non insulino-dipendente nella popolazione e indagini a scopo statistico-epidemiologico sulla malattia e le sue complicanze;
- intraprendere e mantenere contatti con soggetti Istituzionali e non , legati al mondo del diabete, con intenti di confronto e rappresentanza dei bisogni emergenti di tipo clinico, organizzativo, e sociale presenti e rilevati nel territorio regionale
- favorire il coinvolgimento di altre Istituzioni locali e Regionali per il recepimento di deliberati, linee guida, documenti, decreti e programmi di carattere regionale e nazionale ;
- partecipare ad iniziative comuni e condivise che i singoli centri attiveranno nelle rispettive zone di operatività per la promozione e la diffusione delle informazioni sulla malattia diabetica volte a migliorare la comprensione sociale del fenomeno ;
- promuovere l'attivazione di iniziative di prevenzione che coinvolgano settori della società al di fuori di quello sanitario (scuola, enti sportivi, etc) dirette a diffondere nella popolazione generale le conoscenze sui corretti stili di vita per la prevenzione del T2DM.

Struttura di riferimento per le indagini genetiche

La SSD di Genetica medica dell' Azienda Ospedaliera di Reggio Calabria già identifica nella DGR n° 368/2009 come centro di riferimento per le indagini genetiche riguardanti il diabete, ha nel corso di questi anni acquisito qualificata competenza specifica nel settore .Presso questa struttura e' possibile eseguire per tutto l'ambito regionale ed anche extraregionale :

- Sequenziamento diretto del gene glucochinasi (GCK) per la diagnosi di **MODY2 (**diabete ereditario dell'età giovanile). Fino ad oggi studiati **307** casi indice di cui **80 casi** con mutazione identificata responsabile di diabete monogenico
- Sequenziamento diretto del gene HNF1A per la diagnosi di **MODY3** (diabete ereditario dell'età giovanile). Fino ad oggi studiati **161** casi indice di cui **10 con mutazione identificata** responsabile di diabete monogenico
- Sequenziamento diretto del gene HNF4A per la diagnosi di **MODY 1** (diabete ereditario dell'età giovanile). Fino ad oggi studiati **107** casi indice di cui **4 con mutazione** identificata responsabile di diabete monogenico.
- **Analisi di metilazione della regione 6q24** per la diagnosi di Diabete neonatale transitorio. Per questa ultima patologia, data la sua rarità, questa U.O. è l'unico centro di riferimento per tutto il territorio nazionale ed in diretto collegamento con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, in particolar modo con il prof. Fabrizio Barbetti, referente nazionale per il diabete neonatale.

Dal 2014 grazie alla messa a regime della **Next Generation Sequencing** è stato disegnato un apposito chip in grado di diagnosticare in contemporanea i geni relativi al MODY2, 3 ed 1. Nel corso del 2016 si è completato il tutto con il disegno di un ulteriore chip per la ricerca degli altri tipi di MODY più rari,ampliando in tal modo l'offerta diagnostica per questo gruppo di patologie.

La situazione assistenziale (al 31.12.2016) nella Regione Calabria

Le informazioni relative al numero dei pazienti attualmente in carico, le risorse di personale disponibili ed il numero dei pazienti che utilizzano tecnologie innovative per la terapia insulinica sono state fornite dai singoli centri attraverso una specifica scheda di rilevazione. Al 31.12.2016, complessivamente, **i pazienti con diabete (0-18 anni)** seguiti presso i centri calabresi **sono n° 634** , di cui **n° 605 con diabete tipo 1, n° 17 con diabete tipo 2, n° 12 con diabete MODY.**

Area Nord

Nell'area nord sono operativi tre centri (Cosenza, Castrovillari e Cetraro-Paola). Questi centri hanno attualmente in carico **n° 248 pazienti**, così suddivisi :

- Hub Cosenza n° 150
- Spoke Castrovillari n° 45
- Spoke Cetraro- Paola n° 53

Area Centro

Nell'area centro sono operativi quattro centri (Catanzaro, Lamezia, Crotone e Vibo). Questi centri hanno attualmente in carico **n° 235 pazienti**, così suddivisi :

- -Hub Catanzaro n° 140
- - Spoke Lamezia n° 33
- - Spoke Crotone n° 53
- - Spoke
- -Vibo n° 9

Area Sud

Nell'area sud sono operativi tre centri (Reggio Calabria, Locri e Polistena). Di questi, il centro di Reggio Calabria dell' Azienda Ospedaliera non ha in carico pazienti in quanto viene garantita l' assistenza nelle situazioni di emergenza-urgenza ma non il successivo follow-up. I pazienti di questa area, superata la fase acuta che ha richiesto il ricovero ospedaliero, sono presi in carico dal Distretto Sud di Reggio Calabria dove è stato attivato con delibera n° 647/2003 del Direttore Generale dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria, il servizio di diabetologia pediatrica interdistrettuale (Distretti di Reggio sud, Tirrenica e Locride). Questo servizio interdistrettuale è gestito dal centro di Locri. Attualmente nell' area Sud sono in carico sono **n° 151 pazienti,** così suddivisi :

- - Spoke Locri n° 136
- - Spoke Polistena n° 15

Punti di forza e punti di debolezza dell'attuale assetto organizzativo

I punti di forza

La Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), nel 2015, sulla rivista Italian Health Policy Brief (IHPB) ha riconosciuto la Rete di Diabetologia pediatrica calabrese come una delle esperienze più virtuose di buona sanità .

Il modello organizzativo adottato di una "*rete assistenziale diffusa*", con servizi dedicati ed operativi su tutto il territorio regionale, ha portato in questi anni al miglioramento della qualità dell'assistenza ed ha inciso in maniera forte anche sul fenomeno della migrazione sanitaria che, per detta patologia, si è quasi del tutto azzerata.

L'obiettivo principale della "Rete", sin dalla sua nascita, è stato quello di garantire ai bambini e ai giovani calabresi affetti da diabete mellito la migliore qualità di cura nella propria regione e, in particolare, quanto più vicino possibile al proprio luogo di residenza. In questi anni molto è stato fatto in Calabria soprattutto in termini di crescita e di diffusione della cultura diabetologica pediatrica. Dal recepimento del Piano nazionale sulla malattia diabetica all'adozione del PDTA sulla malattia diabetica in età pediatrica, dal protocollo d'intesa con l'Ufficio Scolastico Regionale per l'inserimento a scuola del bambino con diabete alla realizzazione dei Campi scuola per giovani con diabete finanziati con fondi regionali, dalla stretta collaborazione con l' Università "Magna Graecia" di Catanzaro, che ha portato alla realizzazione di un Master di II livello in diabetologia pediatrica, al recente riconoscimento, nell'adozione degli Atti aziendali delle Aziende Sanitarie Provinciali e nelle Aziende Ospedaliere calabresi, dei centri ospedalieri della "rete" come strutture operative semplici inserite nelle strutture complesse di Pediatria. Oggi è possibile garantire, in Calabria, la presa in carico complessiva dei pazienti, l'utilizzo delle tecnologie più avanzate, la diagnosi delle forme genetiche più rare di diabete, la disponibilità di dati epidemiologici che consentono la valutazione degli interventi e una razionale programmazione sanitaria.

Una risorsa importante ed un ruolo strategico per il miglioramento dell'assistenza diabetologica pediatrica hanno le Associazioni di giovani con diabete e delle loro famiglie che sono molto attive sul territorio regionale. Attraverso la costruzione di percorsi di socializzazione e di integrazione contribuiscono in maniera determinante a migliorare l'accettazione e la gestione della malattia e la qualità di vita dei ragazzi con diabete e delle loro famiglie.

I punti di debolezza

Attualmente, il punto di maggiore criticità della "Rete" calabrese è rappresentato dall'esiguo numero di Pediatri-diabetologi in servizio nei vari centri e/o dall' impossibilità a svolgere attività ambulatoriale per un numero adeguato di giorni/settimana in relazione al numero dei pazienti in carico.

Un altro aspetto critico è rappresentato dalla mancanza in gran parte dei centri di una équipe assistenziale multi-professionale così come previsto dal Piano nazionale diabete che riporta: *"l'attività di un singolo pediatra diabetologo, senza un supporto dedicato ed esperto in diabetologia pediatrica (infermieristico, dietologico, psicologico, socio-sanitario, ecc.) non è coerente con le funzioni assistenziali richieste per gestire tale complessa patologia pediatrica"*.

Il bambino o l'adolescente con diabete deve poter contare su un team multidisciplinare in grado di fornire un intervento educativo finalizzato a realizzare con il bambino e la famiglia un grado di autogestione della terapia commisurato alle caratteristiche e alle capacità del singolo caso. La collaborazione tra servizi ospedalieri e territoriali e tra servizi sanitari e sociali è oggi una necessità imprescindibile per la tutela del giovane con diabete in rapporto al contesto in cui vive.

ALLEGATO 2

DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA GESTIONE DELLA GRAVIDANZA IN DONNE CON DIABETE PRE-GESTAZIONALE (TIPO 1 E TIPO 2)

Documento di indirizzo per la gestione della gravidanza in donne con diabete pre-gestazionale (tipo 1 e tipo 2)

Linee di Intervento

- Attuazione presso tutte le Aziende sanitarie ed Ospedaliere con presenza di punti nascita di corsi di formazione obbligatori per tutto il personale del team di assistenza al diabete in gravidanza
- Attuazione presso tutti i Punti nascita e Consultori regionali di percorsi dormativi/informativi utili a favorire la programmazione della gravidanza ed il counseling preconcezionale ,con predisposizione di procedure scritte;
- Predisposizione a livello aziendale di percorsi assistenziali che tengano conto delle indicazioni contenute nel presente documento e che favoriscano l'integrazione tra tutte le figure professionali coinvolte nelle cure della donna con diabete pre-gestazionale (ginecologo,diabetologo, ostetrica, neonatologo, infermiere, dietista e medici di medicina generale). Predisposizione di procedure scritte per il follow-up della gravidanza e la gestione del travaglio e parto;
- Adozione nei Punti Nascita regionali del percorso assistenziale per il nato da mamma diabetica, con predisposizione di procedure scritte;
- Implementazione di un sistema di raccolta dati sul diabete in gravidanza e di monitoraggio degli outcome materni e feto-neonatali;
- Verifica con individuazione di indicatori misurabili.

Dimensioni del problema

Ogni anno in Italia sono circa 1500 le gravidanze complicate da diabete pregravidico(*Piano sulla malattia diabetica http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf);*negli ultimi anni si è però osservato un significativo incremento del numero delle gravidanze complicate da diabete per l'aumento della frequenza del diabete tipo 2 in età riproduttiva (*Endocrine Society's Clinical Guidelines. diabetes and Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4227-4249;Metzger B, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recomendations of the Fifth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007:30;S251-S260; Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, et al. Epidemiology of Diabetes in pregnancy: a review of italian data. Diabetes Nutr Metab 2004;17:358-367; Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem. Diabetes Res Clin Pract 2008;80:2-7;*).

PREMESSA:

Modificazioni metaboliche in corso di gravidanza nelle donne con diabete pregestazionale

La gravidanza è caratterizzata da un rimodellamento endocrino metabolico che si può riassumere in una riduzione della sensibilità insulinica, in un aumento della risposta β-cellulare, in un modesto aumento delle glicemie, principalmente di quelle post-prandiali. (*Buchanan TA. Carbohydrate metabolism in pregnancy: normal physiology and implications for diabetes mellitus. Isr J Med Sci 1991; 27: 432;Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancies. In: Dielmis J, Desoye G, Ivanisevic M, eds; Diabetology of pregnancy. Basel. Karger 2005; 34-45.*2,) ed in una alterazione dei livelli circolanti di acidi grassi, trigliceridi, colesterolo e fosfolipidi (*Knoop RH, Bonet B, Lasuncion MA, Montelongo A, Herrera E. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In:Herrera E, Knoop RH, eds. Perinatal Biochemistry. Boca Raton. CRC Press 2006; pp 19-514*).

I cambiamenti della funzione β-cellulare avvengono contemporaneamente allo sviluppo dell'unità feto-placentare e alla produzione di ormoni, quali la somatotropina corionica umana (HCS), il progesterone, il cortisolo e la prolattina, in grado di indurre insulino-resistenza. Tali modifiche sono da considerarsi adattamenti indispensabili a garantire un flusso costante di elementi nutritivi verso il feto, per fare fronte alle sue necessità energetiche e di crescita e per consentire una adeguata preparazione dell'organismo materno al parto ed alla lattazione (*Buchanan TA. Carbohydrate metabolism in pregnancy: normal physiology and implications for diabetes mellitus. Isr J Med Sci 1991; 27: 432.3; Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancies. In: Dielmis J, Desoye G, Ivanisevic M, eds; Diabetology of pregnancy. Basel. Karger 2005; 34-45.*).

La prima fase della gravidanza può essere definita come "fase anabolica materna"ed è caratterizzata da un incremento delle riserve energetiche materne e da uno scarso apporto energetico al feto. Con il progredire della gestazione e con le aumentate richieste nutrizionali da parte del feto, la prima fase sfuma nella seconda, detta "catabolica materna" o "anabolica fetale", finalizzata all'accrescimento fetale (*Freinkel N, Metzger BE, Nitzan M, Daniel R, Surmaczynska BZ, Nagel TC. Facilitated anabolism in late pregnancy:some novel*

maternal compensations for accelerated starvation. In: Malaisse WJ, Pirart J, Vallance-Owen J (eds) Diabetes Excerpta Medica, Amsterdam, 1974).

Nel primo trimestre di gravidanza, si assiste ad un progressivo aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'insulina, secondario all'aumentata concentrazione del progesterone, degli estrogeni, della somatotropina corionica,del lattogeno placentare, della prolattina e del cortisolo, che induce un aumento del numero delle cellule pancreatiche e della loro funzione. L'iperinsulinemia favorisce un accumulo tissutale ed epatico di glicogeno ed una maggiore utilizzazione di glucosio.

Nella seconda fase della gravidanza, caratterizzata dall'accrescimento fetale, l'evento metabolico fondamentale è costituito dalla progressiva insulino-resistenza che consente di spostare il flusso nutrizionale verso il feto (*Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Phisiol 1993; 264*).

Le modificazioni dell'omeostasi glucidica, tipiche della gravidanza, possono interferire sensibilmente sulla stabilità metabolica della donna diabetica, con conseguenti ripercussioni sulla conduzione terapeutica del diabete pregravidico.

I fenomeni dell'anabolismo facilitato e del digiuno accelerato determinano poi una modificazione delle normali oscillazioni dei valori glicemici nell'arco delle 24 ore, con una tendenza all'abbassamento dei valori glicemici a digiuno e all'aumento dell'entità dei picchi post-prandiali. Da ciò può derivare una marcata instabilità metabolica che, insieme all'aumentato fabbisogno insulinico, costituisce l'elemento dominante dei mesi di gestazione nella donna diabetica. Un'altra modificazione caratteristica dello stato di gravidanza, conseguente agli elevati livelli di ormoni placentari circolanti, è una progressiva attenuazione dei meccanismi di controregolazione insulinica, che espongono la paziente ad un rischio di ipoglicemia sensibilmente aumentato in corso di terapia insulinica (*Ter Braak EWMT, Evers IM, Erkelens DW, Visser GHA: Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18: 96-105.*).

Effetti del diabete sulla gravidanza:Malformazioni congenite e mortalità neonatale

Numerosi studi dimostrano come il rischio di malformazioni aumenti in relazione al grado di alterazione glicometabolica presente nella fase periconcezionale (*Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of Diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991;265:731-736; Mills JI, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh week. Implications for treatment. Diabetes 1979;28:292-293*). Le principali malformazioni congenite si determinano nelle prime 7-8 settimane di gestazione (*Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al. Pre-conception care of Diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. Diabetes Care 1996;19:514-541*). Un'analoga relazione esiste fra scompenso metabolico peri-concezionale e tasso di abortività precoce (*American Diabetes Association - Preconception Care of woman with Diabetes in pregnancy. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1);S76-78*).

Nonostante siano stati compiuti numerosi progressi nella conduzione delle gravidanze complicate da diabete (*Kizmiller JL. Sweet success with diabetes: the development of*

insulin therapy and glycemic control for pregnancy. Diabetes Care 1993; 16 (3): 107-121; Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin DG, Jovanovic-Peterson J, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes:glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991; 265: 731-6; Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA. Can pre-pregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? BMJ 1990; 301: 1070-4), la frequenza delle malformazioni congenite rimane ancora elevata nei nati da madre con diabete sia di tipo 1 che di tipo 2 (*Casson I F, Clarke C A, Howard C V, McKendrick O, Pennyccok S, Pharaoh P Oet al.Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. BMJ 1997; 315: 275-8;Hawthorne G, Irgens LM, Lie RT. Outcome of pregnancy in diabetic women in northeast England and in Norway, 1994-1997. BMJ 2000; 321: 730-1. Diabetes and Pregnancy Group France. French multicenter survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2990-3;. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JD, Moeller M et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies. A nationwide, population based study. Diabetes Care 2004; 27: 2819-23; Penney GC, Mair G, Pearson DW. Outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes in Scotland : a national population-based study. BJOG 2003; 110: 315-8.: Evers IM, Devalk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. BMJ 2004; 328: 915-9; Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80: 2-7.*11-17*; Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with Type 1, Type 2 and gestational diabetes. Diabetic Medicine 2002; 19: 322-6;*), raggiungendo anche in Italia una frequenza tra il 6 ed il 10%, 5-10 volte superiore a quella delle donne non diabetiche (*Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, Bonomo M, Parretti E, Mello G: for the Scientific Committee of the GISOGD Group. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. Nutr Metab & Cardiovasc, 2008 May;18(4):291-7*).

I riscontri di numerosi studi clinici e sperimentali hanno portato all'attuale opinione, secondo cui le malformazioni correlate al diabete derivano da una disregolazione dei processi di sviluppo durante l'organogenesi causata da alterazioni metaboliche, mediate principalmente dell'iperglicemia,che si realizzano nelle prime settimane di gestazione (*Miodnovik M, Minouni F. Maior malformations in infants of IDDM women: vasculophaty and early first trimester poor glycemic control. Diabetes Care 1988; 11: 713-8;Mills JL, Bacher L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mother occur before the seventh gestational week: implications for treatment. Diabetes 1979; 28: 292;Nazer J, Ramirez R. Congenital malformations in the offspring of diabetic mothers. Rev Med Chil 2000; 128(9): 1045-52*).

Elevati valori di HbA1c (*Miller E, Hare JW, Cloherty JP et al. Elevated maternal haemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. N Engl J Med 1981; 304: 1331; Green MF, Elare JW, Cloherty JP et al. First trimester haemoglobin A1c and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. Teratology 1989; 39: 225*) alla fine del primo trimestre sono stati messi in relazione con un'aumentata incidenza delle principali malformazioni congenite, ma anche modesti incrementi di HbA1c nelle prime fasi della gravidanza sono correlati ad un aumentato rischio di malformazioni nelle pazienti gravide con diabete di tipo 1 (*Suhonen L,*

*Hiilesmaa V, Teramo K. Glycemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 2000; 43: 79-82.*25). Una metanalisi (*Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregancy diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1920-5*) ha permesso di calcolare che, nelle gravide con diabete pregestazionale, per ogni incremento, rispetto al range di normalità, di una unità della deviazione standard della HbA1c, misurata nel periodo periconcepimento, il rischio di avere un bimbo malformato aumenta di 1,2 OR (95% IC: 1,1-1,4). Questi studi mettono in evidenza l'importanza del buon controllo metabolico nella fase di programmazione della gravidanza complicata da diabete.

Glicemie vicine alla normalità, comunque, non proteggono completamente dalla comparsa di malformazioni congenite e ciò ha suggerito l'esistenza di altri fattori che possono contribuire a determinare la teratogenesi del diabete (*Jovanovic L, Peterson CM: Diabetes and pregnancy: teratology toxicity and treatment. Praeger publisher, New York, 1986; Eriksson UJ, Dahlstrom UE, Lithell HO. Diabetes in pregnancy: influence of genetic background and maternal diabetic state on the incidence of skeletal malformations in the fetal rat. Acta Endocrinol 1986; 277: 66-70; Buchanan TA, Denno KM, Sipos GF, Sadler TW. Diabetic teratogenesis: in vitro evidence for multifactorial etiology with little contribution from glucose. Diabetes 1994; 43: 656-60; Mills JL. Malformations in infant of diabetic mothers. Teratol 1982; 25: 385-94 ;Erikson UJ, Dahlstrom E, Larsson KS, Hellestrom C. Increased incidence of congenital malformations in the offspring of diabetic rats and their prevention by maternal insulin therapy. Diabetes 1982; 31: 1-6 ;Reece EA, Wiznitzer A. Cellular and biochemical mechanisms of diabetic embryopathy. Isr J Obstet Gynecol 2001; 12: 148-58.: Freinkel N. Diabetic embryopathy and fuel-mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. Horm Metabol Res 1988; 20: 463-75; Hagay ZJ, Weiss Y, Zusman I, Peled-Karman M, Eriksson UJ, Groner Y. Prevention of hyperglycemia associated embryopathy by embryonic overexpression of the scavanger copper zinc superoxide dismutage gene. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1036-41 ; Buchanam TA, Schemmer JK, Freinkel N. Embriotoxic effects of brief maternal insulin hypoglycemia duryng organogenesis in the rat. J Clin Inv 1986; 78: 643-649;Baker L, Piddington R, Goldman A, Egler J, Moehring J. Myoinositol and prostaglandins reserve the glucose inhibition of neural tube fusion in cultured mouse embryos. Diabetologia 1990; 33: 593-6; Reece A, Homko CJ. Prepregnancy care and the prevention of malformations in the pregnancy complicated by diabetes. Clin Obstet Gynaecol 2007; 50: 990-7.* 37).

Le malformazioni associate alla gravidanza complicata da diabete interessano soprattutto il sistema nervoso centrale (anencefalia, encefalocele, sindrome di regressione caudale), l'apparato scheletrico (agenesia vertebrale) e quello cardiocircolatorio (tetralogia di Fallot)

Malformazioni più frequenti nella gravida con diabete pregestazionale	
Trasposizione vasi	Sindrome da regressione caudale
Gastroschisi	Anencefalia
Ipoplasia cardiaca	Encefalocele
Atresia esofago	Agenesia sacro
Meningomielocele	Displasia renale

Per quanto riguarda la mortalità perinatale, questa comprende tutti i decessi di feti dalla 28a settimana di gestazione alla nascita, e tutte le morti di bambini nati vivi nella prima settimana di vita (*Rosenn B, Miodovnik M, Combes CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glicemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin dependent diabetes mellitus. Obstet Gynecol 1994; 84:515-20. ; Stephen L W, Reg S, Stuart R, Rollin B, Edgar JL. Prediabetes and perinatal mortality. Diabetes Care 2000; 23: 1752-4)*: tale complicanza, benché la sua frequenza si sia ridotta con il miglioramento delle tecniche di sorveglianza materno- fetale, è ancora oggi 3-5 volte più frequente nelle donne gravide diabetiche rispetto alle non diabetiche (*Inkster M, Fahey TP et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus:systematic review of observational studies. BMC pregnancy and Childbitrh 2006; 6: 30*-40).

La mortalità perinatale intra ed extrauterina aumenta progressivamente dopo la 36a settimana di gestazione, specialmente in donne insulino-dipendenti con cattivo controllo metabolico, complicanze vascolari, chetoacidosi, preeclampsia, tutte condizioni che comportano una riduzione del flusso placentare causando ipossia cronica (*Gindes L, Chen R, Perri T, Peled Y, Pardo J, Bar J, Schindell B, Feldberg D, Kaplan B, Hod M. Perinatal morbidity in offspring of diabetic mothers. Isr J Obstet Gynecol 2001; 12: 165-71*). Condizioni fetali associate a mortalità perinatale sono le malformazioni congenite, l'asfissia neonatale, le infezioni (soprattutto le sepsi), la cardiopatia ipertrofica fetale (*Tenenbaum-Gavish, Oron G, Chem R. Early pregnancy loss and perinatal mortality. In textbook of Diabetes and Pregnancy, second edition; Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A, eds, Informa Healthcare,2008; pp 493-501*). Tale complicanza è molto comune nelle gravidanze complicate da diabete ed è caratterizzata da ipertrofia del setto interventricolare che può determinare ostruzione al flusso del sangue nel ventricolo sinistro con insufficienza cardiaca. Ancora ignoti sono i fattori responsabili; sembrano essere coinvolti, comunque, l'iperinsulinemia fetale ed i fattori di crescita (*Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, et al. Pathological ventricular hypertrophy in the offspring diabetic mothers.Eur hearth J 28: 1319-25, 2007;Veber HS. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. J Pediatr 2001; 118:103-7*).

Complicanze neonatali e perinatali

Le alterazioni metaboliche che si verificano in gravidanza determinano, a carico del feto, anche una elevata morbilità riconducibile, in primo luogo, ad alterazioni della crescita (*Catalano PM. Fetal growth in normal and diabetic pregnancy. In textbook of Diabetes and Pregnancy, second edition; Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, DeLeiva A, eds, Informa Healthcare, 2008; pp 79-85*).

Un alterato assetto metabolico materno influenza le curve di crescita fetale, in quanto modifica sia qualitativamente che quantitativamente il passaggio transplacentare di nutrienti. Secondo una prima ipotesi (*Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn. Munksgaard Ed., Copenhagen, 1967*), l'iperglicemia materna indurrebbe un eccessivo passaggio transplacentare di glucosio con conseguente iperglicemia fetale, iperinsulinemia compensatoria, eccessivo sviluppo dei tessuti insulino- sensibili (tessuto adiposo, muscolare scheletrico e miocardico, epatico, isole di Langherans), crescita fetale accelerata e quindi macrosomia; inoltre, non solo il glucosio ma anche gli acidi grassi e gli aminoacidi passano la placenta e contribuiscono alla teratogenesi mediata da substrati, per il loro effetto stimolante la secrezione di insulina fetale (*Freinkel N, Cockroft DL, Lewis NJ et al. Mc Collum Award Lecture. Fuel-mediated teratogenesis durning early organogenesis : the effect of increased concentrations of glucose, ketones or somatomedin inhibitor during rat embrio culture. Am J Clin Nutr 1986; 44: 986-95*).

Una eccessiva crescita fetale, soprattutto a carico dei tessuti insulino-sensibili, è certamente la complicanza perinatale più frequente nelle gravidanze complicate da diabete. La macrosomia viene definita come peso alla nascita uguale o superiore a 4 kg o, più correttamente, come peso alla nascita superiore o uguale al 90° centile per l'età gestazionale (LGA) con riferimento ad apposite curve di crescita specifiche per ogni popolazione. Circa il 70% delle macrosomie neonatali sono riconducibili a fattori genetico-costituzionali e gravidanze prolungate (*Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Secular trends in birth weight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers. Diabetes Care 2000; 23 (9): 1249-54.; Di Cianni G, Benzi L, Bottone P, Volpe L, Orsini P, Muru S, Casadidio I, Clemente F, Navalesi R. Neonatal outcome and obstetric complication in women with gestational diabetes. Int J Obes Relat Metab Disord,1996; 20:445-9*). La macrosomia del neonato da madre diabetica è tipicamente dismorfica per la crescita maggiore e sproporzionata del tronco (spalle ed addome) rispetto alla testa; è pertanto ad alto rischio di complicanze ostetriche come la distocia di spalla (*American College of Obstetricians and Gynaecologists. Fetal macrosomia. ACOG Practice Bullettin No 22.Washington DC: ACOG; 2000*).

L'ipoglicemia neonatale, (glicemia <40 mg/dl), conseguenza del venir meno, con la recisione del cordone ombelicale, dell'apporto nutritivo materno in un neonato iperinsulinemico è in parte ascrivibile all'iperfunzione insulare pancreatica, in parte alla difettosa attività controinsulare delle catecolamine e/o del glucagone, oltre che alla diminuita immissione in circolo di glicogeno epatico, ed è una complicanza neonatale tipica della gravidanza diabetica (*Cordero L, Landon MB. Infant of diabetic mother. Clin Perinatol 1993; 20: 635-48*).

In circa la metà dei neonati si può avere ipocalcemia (Ca <7 mg/dl) che appare correlata anch'essa, come l'ipoglicemia, all'improvvisa cessazione di nutrienti dalla madre al feto. La severità di tale condizione sembra essere legata al grado di compenso del diabete materno, al distress neonatale, al grado di immaturità.

Anche l'ipomagnesiemia (Mg <1,5 mg/dl) sembra essere correlata agli stessi fattori descritti per l'ipocalcemia. I sintomi caratteristici di questa riduzione ematica di elementi sono ipereccitabilità neuromuscolare, irritabilità, apnea ed occasionalmente convulsioni.

L'iperbilirubinemia (bilirubinemia totale >12 mg/dl) sarebbe determinata oltre che dai consueti fattori patogenetici (prematurità, alterata coniugazione della bilirubina a livello epatico, alterazioni del circolo entero-epatico) anche da un'aumentata eritropoiesi stimolata dall'iperinsulinismo e da una maggiore emolisi dei globuli rossi, conseguenza della glicazione non enzimatica che conferisce maggiore rigidità della membrana (*Merlob P, Hod M. Short term implications: the neonate. In textbook of Diabetes and Pregnancy, second edition; Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A, eds, Informa Healthcare, 2008; pp 352-61*).
Altre complicanze sono la policitemia e la respiratory distress syndrome (RDS).
La prima, che ha un'incidenza fino al 30% nei figli di madre diabetica, è probabilmente da imputarsi, almeno in parte, alla condizione di iperglicemia-iperinsulinemia fetale che induce uno stato di ipossia cronica attraverso un ritardo nel passaggio dalla sintesi di emoglobina fetale (molto più affine all'ossigeno) a quella dell'adulto. La frequenza della RDS è 5-6 volte più elevata nei bimbi di madre diabetica rispetto ai nati da madre non diabetica (*Robert MF, Neft RK. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. New Engl J Med 1976; 294: 357-60*) e, benché la sua frequenza si sia ridotta considerevolmente negli ultimi anni con il miglioramento delle tecniche di sorveglianza materno-fetale, essa è ancora una complicanza severa del diabete in gravidanza. L'iperinsulinemia fetale conseguenza dell'iperglicemia materna è la causa principale di tale complicanza; l'iperinsulinemia fetale agisce determinando un'alterazione della produzione di surfattante da parte dei pneumociti con conseguente ripercussione sulla dinamica respiratoria.

Diabete pregestazionale:rischi per il feto ed il neonato	
Malformazioni congenite	Iperbilirubinemia
Macrosomia	Policitemia
Traumi fetali-distocia di spalla	Distress respiratorio
Ipoglicemia neonatale	Ipocalcemia
Altro…	

Complicanze materne mediche ed ostetriche
La comparsa di complicanze mediche ed ostetriche nel corso della gravidanza diabetica, rappresenta una seria minaccia per la salute della madre. Le complicanze metaboliche cui può andare incontro la paziente diabetica in gravidanza sono l'ipoglicemia e la chetoacidosi (*Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni C. Hipoglycemia in diabetic pregnancy. In textbook of Diabetes and Pregnancy, second edition; Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A, eds, Informa Healthcare, 2008; 333-37;Yogev Y, Ben-Haroush, Hod M. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. In textbook of Diabetes and Pregnancy, second edition, Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A, eds, Informa Healthcare, 2008*).
Studi clinici retrospettivi hanno messo in evidenza che le gravidanze diabetiche complicate da episodi di ipoglicemia non si accompagnano ad una frequenza maggiore di

malformazioni, di alterata crescita fetale e di alterazioni cognitive del nato. L'ipoglicemia va comunque evitata perché è potenzialmente dannosa per la gravida (cadute, traumi, ecc.) .
La carenza assoluta o relativa di insulina, associata agli effetti degli ormoni dell'unità feto-placentare, tende a determinare un incremento progressivo dei livelli di glucosio, di lipidi e di aminoacidi. È importante quindi che la terapia insulinica nelle pazienti con diabete pregravidico, sia continuamente adeguata in modo da ottenere sia la normalizzazione dei livelli glicemici sia la riduzione dei livelli dei lipidi, per evitare la chetoacidosi. La complicanza più temibile della chetoacidosi è rappresentata dalla mortalità fetale; recentemente, inoltre, è stata evidenziata una correlazione positiva tra livelli di corpi chetonici nella madre e lo sviluppo intellettivo nei nati (*Rizzo T, Metger BE, Burns WJ. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence.N Engl J Med 1991; 325: 911-6*). È quindi consigliabile eseguire il monitoraggio dei chetoni al mattino, in presenza di glicemia >200 mg/dl, in corso di malattie intercorrenti ed in caso di digiuno prolungato .
Le complicanze ostetriche nelle gravide diabetiche e la loro incidenza sono particolarmente elevate nei casi di scarso controllo glicemico. L'aborto spontaneo ha un'incidenza doppia rispetto alla popolazione normale. Si verifica prevalentemente entro la 15a settimana di gestazione.
L'ipertensione, che può aggravarsi in preeclampsia ed in eclampsia conclamata, ha una incidenza 2-3 volte superiore alla norma, e la gravità aumenta con l'età e con la presenza di complicanze vascolari e renali oltre che con la presenza di anticorpi antifosfolipidi materni.
Il polidramnios, relativamente frequente, si ritiene possa essere almeno in parte dipendente da una poliuria fetale secondaria all'iperglicemia. Il parto pretermine (sotto la 37a settimana compiuta di gravidanza), si può verificare per insorgenza spontanea, oppure può essere indotto per necessità di terminare la gestazione per complicanze materne e/o fetali con possibile aumento della mortalità perinatale. Si può parlare di un'incidenza vicina al 50% di parto pretermine nelle gravidanze diabetiche, dei quali più della metà sono parti spontanei.

Complicanze materne della gravidanza in donne con diabete pregestazionale	
Ipoglicemia,cheto acidosi	Preeclampsia/eclampsia
Ipertensione gravidica	Travaglio pretermine
Pielonefrite,altre infezioni	Taglio cesareo
Insufficienza placentare	Aggravamento complicanze croniche
Poliidramnios	

Effetti della gravidanza sulle complicanze del diabete
Il nuovo assetto metabolico che si viene a creare durante la gravidanza ha effetti sullo sviluppo e decorso delle complicanze croniche della malattia di base (*Peled Y, Perri T, Chen R, Pardo J, Bar J, Feldberg D, Schindell B, Kaplan B, Hod M. Diabetic vascular complications and pregnancy. Isr J Obstet Gynecol 2001; 12: 193-6;Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. The relationship between pregnancy and long-term maternal complications in the EURODIAB*

IDDM Complications Study. Diabetic Medicine 1995; 12: 494-97). Una precoce identificazione ed un adeguato trattamento terapeutico, e un loro attento monitoraggio per tutta la durata della gravidanza, rappresentano gli strumenti idonei per impedire l'aggravamento della prognosi (*The diabetes control and complications trial research group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trials. Diabetes Care 2000; 23: 1084-91;Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brownn F, Coustan D, Reader DM, eds. Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy. Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care . ADA, 2008*).

Retinopatia

Se la gravidanza influenzi o meno lo sviluppo della retinopatia diabetica o la progressione della stessa non è ancora chiaro; alcuni studi riportano che la gravidanza è correlata ad una esacerbazione della retinopatia con una percentuale di progressione tra il 17 ed il 70% (*Serup L. Influence of pregnancy on diabetic retinopathy. Acta Endocrinol 1986; 277: 122*).

Il potenziale effetto negativo della gravidanza sulla retinopatia diabetica potrebbe essere spiegato da molteplici fattori(*Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson;Horvat M, Maclean H, Goldberg L, Crock GW. Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12 year prospective study. Br J Opthalmol 1980; 64: 398-403*) come la presenza di retinopatia severa al concepimento, il trattamento terapeutico,la durata del diabete,il controllo metabolico prima e durante la gravidanza e la presenza aggiuntiva di un danno vascolare per la presenza di ipertensione (*Lauszus F, Klebe JG, Bek T. Diabetic retinopathy in pregnancy during thigh metaboli control. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 367-70*).

Il trattamento della retinopatia diabetica, sia durante la gravidanza che al di fuori di essa, è rappresentato dalla fotocoagulazione con laser. La fotocoagulazione estensiva porta ad una significativa riduzione della formazione di complessi neovascolari nel 63% dei casi. I criteri dell'*Early Tratment Diabetc Retinopathy Study Research Group* raccomandano che le pazienti con retinopatia proliferante e/o edema maculare vengano trattate prima della gravidanza. Nelle gravidanze complicate da retinopatia diabetica alcuni autori ritengono che il parto cesareo rappresenti la scelta obbligata per evitare le possibili emorragie vitreali che la manovra di Valsalva potrebbe causare durante il parto spontaneo (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Opthalmol Clin 1987; 27: 254-64*).

Nefropatia

Durante la gravidanza, anche in donne non diabetiche, si riscontra un aumento del 40-60% della filtrazione glomerulare che, teoricamente, può accelerare la progressione verso la nefropatia nelle donne già diabetiche. Le diete con elevato contenuto proteico possono causare iperaminoacidemia e, di conseguenza, un aumento del GFR; l'aumentata assunzione proteica, che è consigliata e necessaria in gravidanza, può accelerare questo processo (*Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK. Preeclampsia in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:50-56*). Generalmente la gravidanza non determina alterazioni permanenti della funzione renale anche nelle donne diabetiche normo e microalbuminuriche. In quelle con nefropatia incipiente si assiste ad un peggioramento della microalbuminuria che può assumere le caratteristiche della macroalbuminuria, spesso associata ad ipertensione arteriosa, nella seconda metà della gravidanza (*Krolewski AS, Warram JH. Natural history of diabetic nephropathy. How mach can it be changed? Diab*

Rev 1995; 3: 446-59). La prognosi peggiora in soggetti affetti da nefropatia conclamata, con elevati valori di creatinina in epoca pregestazionale (*Mogensen CE, Klebe JG: Microalbuminuria and diabetic pregnancy. In Mogensen (Ed): The kidney and hypertention in diabetes mellitus. Kluwer Academic Publisher, Boston 1994; 381-8*).

Valori di creatinina superiori a 2 mg/dl determinano spesso un'interruzione pretermine della gravidanza per il progressivo peggioramento della nefropatia. Invece, livelli di creatinina superiori a 3 mg/dl sono difficilmente compatibili con la sopravvivenza fetale. Il riscontro di nefropatia incipiente o conclamata in epoca preconcezionale o anche la presenza precoce di micro o macroalbuminuria durante la gravidanza, richiedono la prescrizione di norme igieniche, il monitoraggio intensivo dei parametri della funzionalità renale, della coagulazione e della terapia dell'ipertensione, che molto frequentemente complica queste gravidanze (*Kimmerle R, Zab RP, Cupisti S, Somville T, Bender R, Pawlowsky B, Berger M. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. Diabetologia 1995; 38: 227-35*).

Ipertensione arteriosa

È definita da livelli di PA (Pressione Arteriosa) superiori a 140/90 mmHg registrati in qualsiasi momento della gravidanza o da un incremento di almeno 30 mmHg di sistolica e/o di 15 mmHg di diastolica o di 20 mmHg della PA media, rispetto ai rilevamenti effettuati nella prima fase della gravidanza. In base a criteri clinici, possiamo distinguere l'ipertensione in:

• *cronica* quando compare prima della 20a settimana di gestazione e persiste oltre 42 giorni dopo il parto;

• *transitoria* quando si manifesta dopo la 20a settimana di gestazione o nelle prime 24 ore dopo il parto;

• *preeclampsia* quando compare dopo la 20a settimana di gestazione ed è accompagnata da proteinuria (>0,3 g nelle urine delle 24 ore) e/o edema che è spesso clinicamente evidente, ma talvolta si manifesta solo con un brusco ed ingiustificato aumento ponderale.

La prevalenza di ipertensione cronica è del 10-17% in gravidanze con diabete, aumentando con l'età e la durata del diabete, e predice l'aumento della percentuale di prematurità e di morbilità neonatale, specie se associata alla presenza di preeclampsia, la cui incidenza, in donne con diabete precedente alla gravidanza, aumenta dal 18% (donne senza ipertensione cronica o proteinuria) a circa il 30% (quando almeno una delle condizioni è associata) (*Kimmerle R, Zab RP, Cupisti S, Somville T, Bender R, Pawlowsky B, Berger M. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. Diabetologia 1995; 38: 227-35; Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC, Grigsby JL, Siddigi A. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1180-9; Kitzmiller JL, Combs CA. Diabetic nephropathy and pregnancy. Obstet and Gynecol Clin of North America 1996; 23: 173-203;Combs A, Kitzmiller JL. Diabetic nephropathy and pregnancy. In Morgensen CE (Ed): The kidney and hypertension in diabetes mellitus. Kluwer Academic Publishers, Boston 1994; 389-400; Sibai BM. Haemodynamics of preeclampsia. Clin Perinatal 1991; 18: 727-47*).

Neuropatia

La neuropatia periferica del diabete può essere presente, nelle sue diverse forme, nella paziente gravida, ma la rilevanza di questo specifico problema durante la gravidanza è poco conosciuta. La mancanza di studi adeguati a riguardo, oltre all'assenza di osservazioni sistematiche, è probabilmente associata al fatto che la neuropatia diabetica sintomatica rilevante o invalidante (grado 2b e 3 della stadiazione della gravità secondo Dyck) è infrequente. Pochi sono gli studi che hanno valutato l'effetto della gravidanza sulla neuropatia periferica ed autonomica (*Dyck PJ, Karnes JL, O'Brein PC, Litchy WJ, Low PA, Melton III LJ. The Rochester Diabetic Neurophaty Study: Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. Neurology 1992; 42: 1164-170;Lapolla A, Cardone C, Paiusco P, Negrin P, Barison A, Bruttomesso D, Maroso A, Fedele D. Retinopathy and peripheral neuropathy in insulin-dependent diabetic pregnancies. Diab Nutr Metab 1990; 3 (2): 105-7*).Non emergono, comunque, dati di evidenze di peggioramento importante di tale complicanza .L'unica valutazione necessaria da eseguire, nella fase di programmazione della gravidanza è lo studio della neuropatia autonomica con valutazione dell'eventuale presenza di gastroparesi, per non incorrere nel rischio di irregolare assorbimento dei nutrienti, malnutrizione ed importanti escursioni glicemiche dovute all'aumentata frequenza di nausea e vomito.

Macroangiopatia

Anche in questo caso, i dati in letteratura riguardanti l'outcome della gravidanza sono molto pochi, probabilmente perché si tratta di una complicanza che necessita di diversi anni per svilupparsi e spesso, quando compare, la donna ha terminato il suo ciclo riproduttivo.

Comunque, nelle pazienti affette da cardiopatia ischemica, le modificazioni del sistema cardiovascolare associate alla gravidanza (aumentato output cardiaco,aumentato consumo di ossigeno) possono determinare una insufficiente ossigenazione del miocardio con conseguente angina e/o infarto. Da un'analisi di alcuni lavori condotti tra il 1958 ed il 1998, sono stati riportati 20 casi di madri diabetiche che hanno presentato un IMA o episodi di angina prima, durante o subito dopo il parto. Tra le 7 donne in cui l'evento si è manifestato prima della gravidanza, non vi è stata né mortalità materna né mortalità fetale; tra le 13 donne in cui l'evento si è manifestato durante la gravidanza e/o il puerperio, 7 sono decedute e così pure i loro nati (*Reece EA, Egan JFX, Coustan DR. Coronary artery disease in diabetic pregnances. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 150-1*).

La presenza di coronaropatia comunque, nonostante un miglioramento negli ultimi anni delle tecniche di assistenza alla madre ed una implementazione del counseling delle pazienti stesse, deve essere attentamente valutata e potrebbe costituire una controindicazione alla gravidanza.

Management del diabete in gravidanza

Programma pre-concepimento

Numerosi studi hanno dimostrato che per prevenire la morbilità materna e fetale ma, soprattutto, le malformazioni congenite nelle donne affette da diabete pregravidico,è indispensabile che la gravidanza venga programmata (*Holing EV, Shaw Beyer C, Brown ZA, Connell FA: Why don't women with diabetes plan their pregnancies?Diabetes Care 1998; 21: 889-95.*).

Per tale motivo è necessario inserirle in un programma pre-concepimento che dovrebbe essere condotto da una "equipe multidisciplinare di cura" in cui i vari specialisti che la compongono (diabetologo, ginecologo, ostetrico, infermiere professionale,dietista), lavorino con la paziente al conseguimento di una serie di obiettivi che sono indispensabili per il buon esito della gravidanza (*Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offsprings of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. Q J Med 2001; 435-44.*).

Obiettivo specifico della programmazione è quello di raggiungere prima del concepimento un buon controllo metabolico.

È indispensabile quindi che la donna diabetica venga inserita in un programma educativo intensivo che non deve solo informare, ma anche motivare la paziente in modo che possa collaborare attivamente al raggiungimento del buon controllo metabolico. Il counseling pregravidanza deve iniziare il prima possibile per le pazienti affette da diabete di tipo 1, ed al primo riscontro di malattia per le pazienti con diabete di tipo 2. La paziente ed il partner devono essere messi al corrente dei possibili rischi per la madre e per il nascituro di una gravidanza non programmata;inoltre questi dovranno ottenere, prima del concepimento e mantenere durante la gravidanza, un buon controllo metabolico, e dovranno utilizzare un metodo contraccettivo fino al raggiungimento di un controllo glicemico ottimale (*Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, Arcangeli A, Di Benedetto A, Di Berardino P, Fresa R, Napoli A, TorloneE, Vero R, Vitacolonna E, Di Cianni G. Care of diabetes pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. Scientific Committee of the 'MAMMA SERENA' Interassociative Study Group. Diabet Med 2008;25 (3): 379-80 ;Zaidise I, Zlotzower M. Pre-pregnancy evaluation, counseling and treatment for pregestational diabetes mellitus. Isr J Obstet Gynecol 2001; 12: 185-92; Kjos SL. Contraceptive options for women with diabetes. Isr J Obstet Gynecol 2001; 12: 197-9; Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH,Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosen BM, Thomas AM, Kirkman MS. Managing preexisting diabetes in pregancy. Diabetes Care 2008;31: 1060-79*).

Programmazione preconcepimento	
Ottimizzazione del controllo metabolico	Glicemia tra 70 e 140 HbA1c nel range di normalità
Ottimizzazione della terapia insulinica	Nelle donne con diabete di tipo 2 sospensione degli ipoglicemizzanti orali
Stabilizzazione delle complicanze	Valutazione clinica e terapeutica di dislipidemie,ipertensione arteriosa,tireopatie
Valutazione dell'automonitoraggio glicemico e della gestione del diabete aderenza alle norme comportamentali	Valutazione della condizione psicologica e sociale

Controindicazioni alla gravidanza

Ad un secolo di distanza dai primi studi riguardanti il diabete ed il concepimento, possiamo asserire che, nonostante i passi da gigante effettuati, a tutt'oggi esistono controindicazioni

nell'intraprendere una gravidanza. La scoperta di una complicanza sicuramente collegata al diabete può, comunque, essere considerata una controindicazione assoluta o relativa alla gravidanza, a seconda dello stadio.

Controindicazioni alla gravidanza	
Cardiopatia ischemica	Retinopatia proliferante attiva,non trattata
Insufficienza renale 1. Clearance creatinina <50 ml/min 2. Creatininemia> 2 mg/dl 3. Proteinuria > 2 g/die	Ipertensione arteriosa severa(>140/90 mmHg,nonostante il trattamento
Severa gastroenteropatia,gastroparesi diabetica	

Monitoraggio metabolico in gravidanza

Il diabete in gravidanza deve essere attentamente monitorato, mediante frequenti controlli domiciliari (autocontrollo glicemico) e ambulatoriali finalizzati alla valutazione del controllo metabolico, del programma dietetico e terapeutico e della valutazione delle complicanze.

L'esigenza di mantenere il controllo metabolico a livelli ottimali in tutte le fasi della gestazione richiede l'individuazione di parametri su cui affidare il monitoraggio, che dovrà possedere caratteristiche di elevata sensibilità.

I parametri clinici e metabolici da monitorare in gravidanza sono il peso materno,la pressione arteriosa, l'esame urine completo, la glicemia e l' HbA1c.

L'obiettivo della cura prima del concepimento e durante il primo trimestre della gravidanza dovrebbe essere quello di ottenere il valore più basso possibile di HbA1c senza rischio di ipoglicemia per la madre. In particolare sono auspicabili valori il più vicino possibile al range di normalità.

In questo contesto è utile ricordare che nella gravidanza normale i livelli di HbA1c sono più bassi rispetto a quelli della gravidanza diabetica, e di questo si deve tener conto quando si analizzano i dati dell'HbA1c . Per quanto riguarda la glicemia, studi recenti, eseguiti in donne gravide normali, sia con automonitoraggio intensivo delle glicemie, sia utilizzando i nuovi sistemi di monitoraggio in continuo delle glicemie, hanno messo in evidenza che i valori di glicemia, sia a digiuno che post-prandiali, sono inferiori a quanto ritenuto precedentemente (glicemia a digiuno 70 mg/dl, glicemia 1a ora post-prandiale 108 mg/dl) .

Tali dati spiegano, almeno in parte, perché al miglioramento del controllo glicemico ottenuto nelle donne gravide con diabete pregestazionale negli ultimi anni non si è accompagnata la riduzione del tasso di complicanze materno-fetali e indicano la necessità di riconsiderare gli obiettivi glicemici tuttora in uso.

Per ottenere tali obiettivi, nelle donne gravide con diabete pregestazionale, sono consigliati schemi di autocontrollo intensificato, con rilievi sia pre- che post-prandiali e notturni (6-8 rilevazioni/die). In quest'ottica trova impiego l'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia, che oltre a permettere di individuare a 70 min dall'inizio del pasto il picco

iperglicemico post-prandiale e fornire uno strumento per visualizzare ipoglicemie prolungate e asintomatiche specie nelle ore notturne , ha permesso di documentare le rapide fluttuazioni delle glicemie, che possono essere correlate alla presenza di malformazioni congenite.

Tali risultati rendono promettente l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia per la verifica del controllo glicemico e dell'efficacia delle modifiche terapeutiche, sia in fase di programmazione della gravidanza che nel corso della stessa.

Obiettivo altrettanto importante del monitoraggio del diabete è anche quello di prevenire le complicanze acute, quali la chetosi e l'ipoglicemia.

Per quanto riguarda il monitoraggio delle complicanze croniche, la paziente gravida dovrà sottoporsi all'esame del fundus oculi almeno una volta a trimestre o quando necessario. Il trattamento laser deve essere effettuato se compare un quadro di retinopatia proliferante. I parametri di funzionalità renale in gravidanza devono essere valutati con frequenza trimestrale o a scadenze più ristrette quando vi siano alterazione degli stessi .

L'ipertensione arteriosa preesistente alla gravidanza e l'ipertensione indotta da gravidanza sono frequenti nelle pazienti gravide diabetiche, perciò è necessario che il monitoraggio dei valori pressori sia eseguito frequentemente, sia in fase pre-concezionale sia durante tutta la gravidanza. Farmaci di elezione per il controllo della pressione arteriosa in gravidanza restano l'α-metidopa e i calcio-antagonisti; gli ACE inibitori vanno sospesi in fase di preconcepimento, perché correlati ad un aumentato rischio di malformazioni; idiuretici ed i β-bloccanti sono sconsigliati in gravidanza, perché riducono il flussoplacentare .

L'eventuale insorgenza di preeclampsia va monitorata con frequenti controlli della PAO, della proteinuria e della comparsa di edema. Nell'eclampsia il monitoraggio della proteinuria, della creatinina clearance, dell'emocromo, dei parametri di coagulazione e di quelli feto-placentari sono importantissimi per stabilire il momento più opportuno per indurre il parto; il rapido peggioramento della funzionalità renale, l'aumento dei valori pressori, il grave ritardo di crescita, la sofferenza fetale, sono tutte indicazioni al parto immediato .

Tabella VII.
Monitoraggio metabolico in gravidanza

- HbA_{1c}
  Ogni 2-4 settimane
- Glicemia a digiuno
  Ogni 1-2 settimane
- Glicemia domiciliare
  6-8 volte al giorno
  Prima di ogni pasto e un'ora dopo; a volte anche nelle ore notturne
- Controllo ambulatoriale
  Ogni 1-2 settimane
- Studio delle complicanze
  Ogni trimestre

Tabella VIII.
Monitoraggio metabolico in gravidanza

Glicemia a digiuno	su sangue intero su plasma	<95 mg/dl <105 mg/dl
Glicemia 1 h post-prandiale	su sangue intero su plasma	<140 mg/dl <155 mg/dl
Glicemia 2 h post-prandiale	su sangue intero su plasma	<120 mg/dl <135 mg/dl
HbA_{1c}		nel range di normalità

Programma pre-concepimento

In Italia la percentuale di gravidanze programmate risulta inferiore al 50% nelle donne con diabete tipo 1 e al 40% in quelle con diabete tipo 2. La mancata programmazione della gravidanza e la carenza di centri di riferimento dedicati (*Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, et al. Care of Diabetes in pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. Diabet Med 2008;25:379-380*) fa sì che la situazione italiana sia ancora lontana dagli standard ottimali indicati dalla dichiarazione di St Vincent: rendere l'outcome della gravidanza diabetica simile a quella della gravidanza fisiologica. Ciò spiega, almeno in parte, sia l'incidenza di malformazioni 5-10 volte maggiore nella popolazione diabetica rispetto la popolazione generale, sia l'elevata incidenza di parti pretermine e cesarei.

Un'attenta programmazione della gravidanza permette di ridurre sensibilmente il rischio di malformazioni congenite e la morbilità materno-fetale legata al diabete; nella donna diabetica la gravidanza non dovrebbe mai essere casuale, ma al contrario coincidere con l'ottimizzazione del controllo metabolico e la stabilizzazione delle complicanze croniche.

In considerazione del rischio di difetti del tubo neurale, già nella fase di programmazione della gravidanza è indicata l'assunzione di un supplemento di acido folico, al dosaggio di almeno 400 µg/die, da proseguire poi per l'intera durata della gestazione (*Bailey LB, Rampersaud GC, Kauwell GPA. Folic acid supplements and fortification affects the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolvine science. J Nutr 2003;133:1961S-1968S ;Wilson RD. Pre-conception vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2007;29:1003-1026*). In questo contesto, è da segnalare che le linee-guida NICE del 2008 suggeriscono (*National Institute for Clinical Excellence: Diabetes in pregnancy. London: NICE, 2008 (CG63)*) nelle donne diabetiche una posologia di 5 mg/die, da proseguire fino al termine del primo trimestre di gestazione, analogamente ad altre categorie a elevato rischio per questo tipo di embriopatia.Studi non randomizzati hanno dimostrato la possibilità di ridurre significativamente l'incidenza di malformazioni con programmi di intervento pre-concezionali (*Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of Diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991;265:731-736 . Mills JI, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh week. Implications for treatment. Diabetes 1979;28:292-293 , Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, et al. Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. Am J Obstet Gynecol 1986;155:293-97 Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al. Pre-conception management of insulin-dependent Diabetes: impro?vement of pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1991;77:846-849 Tchobroutsky C, Vray MM, Altman JJ. Risk/benefit ratio of changing late obstetrical strategies in the management of insulin-dependent diabetic pregnancies: a comparison between 1971-1977 and 1978-1985 periods in 389 pregnancies. Diabete Metab 1991;17:287-294 Willhoite MB, Bennert HW Jr, Palomaki GE, et al. The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes: the experience of the Maine Diabetes in*

Pregnancy Program. Diabetes Care 1993;16:450-455).L'esigenza di arrivare al concepimento con il miglior controllo metabolico possibile richiede un particolare impegno nei mesi precedenti, possibile solo con una programmazione della gravidanza. A tale riguardo, le nuove linee guida NICE, pubblicate nel febbraio 2015, raccomandano un obiettivo di HbA1c pre-concepimento <6.5% e sconsigliano il concepimento in caso di valori di glicata >10% (*NICE guidelines. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period NICE guideline. Published: 25 February 2015, nice.org.uk/guidance/ng3*).Inoltre, nelle donne con diabete pregestazionale (tipo1 o tipo2), l'American Association of Clinical Endocrinologists e l'American College of Endocrinology raccomandano i seguenti obiettivi glicemici, purché il loro raggiungimento non comporti un aumento del rischio di ipoglicemia: prima dei pasti e di notte fra 60–99 mg/dL (3.3–5.4mmol/L); dopo i pasti: 100–129mg/dL (5.4–7.1 mmol/L), con un valore di HbA1c ≤6.0%. (*American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan ENDOCRINE PRACTICE Vol 21 No. 4 April 2015,ADA 2015 Diabetes Care Volume 38, Supplement 1, January 2015)* Al momento, solo una minoranza delle gravidanze in donne diabetiche risulta programmata: anche in Europa la percentuale di programmazione rimane al di sotto del 50% (*Diabetes and Pregnancy Group France: French multicenter survey of outcome of pregnancy in women with pregestational Diabetes Diabetes Care 2003;26:2990-2993*). In Italia, una indagine multicentrica ha evidenziato un insufficiente ricorso alla programmazione della gravidanza e alla contraccezione (. *Napoli A, Colatrella A, Botta R, et al; Italian Diabetic Pregnancy Study Group (SID). Contraception in diabetic women: an Italian study. Diabetes Res Clin Pract 2005;67:267-72*).Un programma di educazione sui temi della riproduzione e della sessualità femminile devedunque far parte del corrente approccio educativo rivolto a tutte le donne diabetiche in etàfertile seguite nei centri diabetologici. Un counselling mirato deve portare a un'effettiva programmazione, da iniziare mesi prima del concepimento, coinvolgendo eventualmente anche il partner e tutte le figure professionali che sono a contatto con la paziente diabetica.Il piano di programmazione della gravidanza deve comprendere diversi aspetti:

• Verifica della capacità di eseguire la terapia insulinica e adattarla ai valori della glicemia, di riconoscere e trattare le ipoglicemie, di praticare correttamente il monitoraggio glicemico domiciliare.

• Valutazione medica e laboratoristica dello stato di salute, screening della funzionalità tiroidea, studio delle complicanze. Si considerano controindicazioni alla gravidanza: malattia ischemica coronarica, retinopatia in fase attiva non trattata, ipertensione arteriosa grave, insufficienza renale (creatinina >3 mg/dl, filtrato glomerulare stimato 30 ml/min), gastroparesi diabetica.

• Valutazione psicosociale.

• Sospensione di farmaci potenzialmente tossici: ACE-inibitori, sartani, statine. E' stata dimostrata una tossicità degli ACE-inibitori già nelle prime settimane di gestazione (*Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006;354:2443-2451*); è quindi indicata la loro sospensione in fase di programmazione della gravidanza.

• Avvio alla terapia insulinica nelle pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali.

Mancano, infatti, a tutt'oggi evidenze certe sulla innocuità o meno di molte di queste sostanze nella fase della organogenesi.
L'ottimizzazione del controllo metabolico, con il perseguimento di valori di HbA1c prossimi al range di normalità, richiede solitamente l'impostazione della terapia insulinica intensiva tipo basal-bolus (sempre nel diabete pre-gestazionale tipo 1, molto spesso nel diabete pre-gestazionale tipo 2) con plurisomministrazioni sottocutanee o mediante l'utilizzo del microinfusore (CSII).
Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida aspart e lispro possono essere mantenuti o introdotti in terapia; anche l'uso degli analoghi ad azione ritardata, può essere preso in considerazione.
Devono essere programmate visite di controllo a cadenza orientativamente mensile da parte di un'équipe multidisciplinare comprendente, oltre al diabetologo, un infermiere esperto, un dietista e altre figure professionali richieste dalla situazione specifica.
Deve, inoltre, essere garantita un'efficace contraccezione fino all'ottimizzazione del compenso glicemico. Un documento con delle raccomandazioni su questo aspetto è stato elaborato dalla Società Italiana della Contraccezione in collaborazione col Gruppo Donna di AMD (*Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne con diabete. http://www.aemmedi.it/files/Linee- guida_Raccomandazioni/2013/Contraccezione nel-le _Donne _con_Diabete_definitivo%20rev%2011-7-13.pdf*).

Gestione durante la gravidanza
Numerose evidenze dimostrano ormai in modo inequivocabile come l'iperglicemia materna nel corso della gravidanza comporti un aumentato rischio di morbilità e mortalità fetale (*DCCT: pregnancy outcome in the diabetes control and complication trials. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1343-53*); in particolare, un aumento delle complicanze perinatali si correla con i livelli glicemici registrati nelle ultime fasi della gravidanza. Nonostante questa consapevolezza, la gravidanza diabetica è ancora gravata da un eccesso di morbilità materno fetale (*Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. BMJ 1997;315:275-278*).
Obiettivi glicemici
Anche se recenti segnalazioni, basate sia sui risultati dello studio HAPO (*The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002*) che sul controllo intensificato su sangue capillare (*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 2001;24:1319-1323*) o sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio (*Yogev Y, Ben Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight non diabetic pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2004;191:949-953*), hanno evidenziato come i valori glicemici nella gravidanza fisiologica siano notevolmente inferiori a quanto ritenuto precedentemente, nella gestione clinica della donna diabetica in gravidanza si fa ancora riferimento agli obiettivi indicati dall'ADA e fatti propri dalle maggiori società medico-scientifiche internazionali (**Tabella 32**).
Tabella 32. Obiettivi glicemici in gravidanza (sangue capillare intero)

A digiuno <95 mg/dl
1 ora dopo il pasto <140 mg/dl
2 ore dopo il pasto <120 mg/dl

Terapia nutrizionale

Obiettivi della terapia nutrizionale sono: assicurare un'adeguata nutrizione materna e fetale, fornire un adeguato apporto calorico, vitaminico e minerale garantendo un controllo glicemico ottimale senza determinare la comparsa di chetonuria (*Di Cianni G, Fatati G, Lapolla A, et al. La terapia dietetica nella gravidanza diabetica. AMD, ADI, SID 2006. www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2006/2006-terapia-dietetica-gravidanza- diabetica.pdf; Kennedy E, Meyers L. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. J Am Dietet Assoc 2002;102:1479-1488 ;Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the EASD: evidence based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:373-94 ; LARN revisione 2012 atti XXXV Congresso Nazionale SINU Bologna 22-23 ottobre 2012 42. Ministero della Salute. Gravidanza e allattamento:www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1000_listaFile_itemName_ 7_file.pdf)*

La dieta deve essere personalizza in relazione alle abitudini alimentari, culturali, etniche, allo stato economico e al BMI pre-gravidico (**Tabella 33**).

Tabella IX.
La nutrizione nel diabete in gravidanza

- Medical Nutrition Therapy (MNT)
  Schema alimentare a contenuto controllato di CHO per garantire
  - ✓ Adeguata nutrizione
  - ✓ Appropiato incremento ponderale
  - ✓ Normoglicemia e assenza di chetonuria
- Obiettivi
  - ✓ Raggiungere e mantenere la normoglicemia
  - ✓ Consumare un cantenuto calorico adeguato
  - ✓ Consumare cibi che apportino i nutrienti necessari per la salute materna e fetale
- Criteri clinici definiti per iniziare la terapia insulinica

Tabella 33. Determinazione del fabbisogno energetico e incremento ponderale raccomandato

Struttura BMI
(kg/m2)
Fabbisogno
energetico

kcal/kg/die
Aumento ponderale
(kg)
Sottopeso <18,5 40 12,5-18
Normopeso 18,5-25 30 11,5-16
Sovrappeso >25<30 24 7-11,5
Obese >30 12-24 5-7

E' importante ricordare che al fabbisogno energetico raccomandato nella **Tabella 33** devono essere aggiunte 340 kcal/die nel secondo trimestre di gravidanza e 450 kcal/die nel terzo trimestre .

Anche in caso di obesità grave, l'utilizzo di diete drasticamente ipocaloriche è controindicato: non bisogna quindi ridurre l'apporto calorico a valori inferiori a 1500 kcal/die.

L'introito calorico complessivo deve essere distribuito in 3 pasti principali e 3 spuntini (metà mattino, metà pomeriggio e prima di coricarsi), con suddivisione delle calorie giornaliere secondo il seguente schema:

- prima colazione 10-15%;
- pranzo 20-30%;
- cena 30-40%;
- 3 spuntini 5-10%.

Lo spuntino serale dovrebbe contenere 25 grammi di carboidrati e 10 g di proteine per prevenire le ipoglicemie notturne e la chetosi al mattino al risveglio.

Il rapporto fra i diversi macronutrienti prevede il 50% di carboidrati (complessi, a basso indice glicemico), il 20% di proteine, il 30% di lipidi (mono-poliinsaturi), e una quantità di fibre pari a 28 g/die. Per contenere le escursioni glicemiche postprandiali può essere presa in considerazione una riduzione della quota di carboidrati, che comunque non è consigliabile ridurre al di sotto del 40% per il rischio di chetonuria.

Per quanto riguarda gli oligoelementi, in gravidanza si ha il raddoppio del fabbisogno di calcio, ferro e iodio.

Per le donne che non assumono latteo derivati si consiglia l'utilizzo di alimenti fortificati con calcio o di integratori; è da valutare anche l'eventuale supplementazione di ferro e si raccomanda l'utilizzo di sale iodato.

Sono sconsigliati l'assunzione di bevande alcoliche e di caffeina in quantità superiore a 300 mg/die (una tazzina di caffè espresso contiene da 30 a 50 mg di caffeina), che possono determinare ritardi della crescita fetale. E' ammesso l'uso di aspartame, saccarina, acesulfame e sucralosio in moderate quantità.

Terapia insulinica

Fabbisogno insulinico

Il fabbisogno insulinico giornaliero in gravidanza varia notevolmente nell'arco della gestazione (0,7 U/kg nel 1 trimestre, 0,8 U/kg nel secondo e 0,9 U/kg nel 3 trimestre) (*43. Kitzmiller JL, Jovanovic L. Insulin therapy in pregnancy. In Hod M, Jovanovic L (eds). Textbook of Diabetes in pregnancy. London, Martin Dunits-Taylor & Francis Group 2003;359-378*).

L'autocontrollo domiciliare consente di mettere in atto rapidamente le opportune variazioni

della dose insulinica. Nelle donne insulino-trattate prima del concepimento è frequente riscontrare una diminuzione del fabbisogno insulinico nel primo trimestre di gestazione(10-20%); in questo periodo, il profilo glicemico risulta spesso instabile, con tendenza a frequenti ipoglicemie notturne. Successivamente, il fabbisogno aumenta progressivamente, raggiungendo un "plateau" intorno alla 36ma settimana (l'aumento complessivo può essere del 100% o maggiore); il profilo glicemico tende a stabilizzarsi con il progredire della gravidanza.

Schemi di terapia insulinica

Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurisomministrazioni di insulina con schemi di tipo basal-bolus. E' necessaria l'impostazione di piani terapeutici individuali, tenendo conto dello schema in corso prima della gravidanza; una suddivisione indicativa del fabbisogno insulinico totale in gravidanza può comunque prevedere:

• insulina ad azione rapida preferenzialmente un analogo rapido 50% della dose giornaliera suddiviso in 3 boli preprandiali (1/3 + 1/3 + 1/3);

• insulina ad azione ritardata per l'insulinizzazione basale 50% della dose giornaliera in 1 o più somministrazioni/die in relazione alla durata d'azione e ai profili glicemici.

Anche in questo caso rimane essenziale l'adeguamento delle dosi in relazione al controllo glicemico giornaliero (*American Diabetes Association. Use of insulin during pregnancy in preexsting Diabetes In: Medical management of pregnancy complicated by Diabetes (3nd ed). American Diabetes Association, Alexandria 2003;88-98*).

Iniziando una terapia insulinica in donne con diabete pre-gestazionale tipo 2 precedentemente in terapia orale, si può fare riferimento a una dose iniziale di 0,7 U/kg del peso attuale, con una suddivisione della dose totale analoga a quella indicata sopra per il diabete tipo 1 (*Jovanovic L, Kitzmiller JL. Insulin therapy in pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, et al., eds. Textbook of Diabetes in Pregnancy 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2008:205-216*).

Uso degli analoghi dell'insulina

Gli analoghi ad azione rapida presentano caratteristiche farmacologiche che li rendono particolarmente indicati in gravidanza, data l'importanza di controllare le escursioni glicemiche postprandiali . Per quanto concerne la sicurezza, la maggiore esperienza ha finora riguardato l'analogo lispro, per il quale non vi sono evidenze di azioni teratogene o di altri effetti negativi (*Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, et al. Bastyr EJ 3rd. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. Diabetes Care 1999;22:1422-7 Lapolla A, Dalfrà M, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by Diabetes: are insulin analogs a new tool? Diabetes Metab Res Rev 2005;21:241-252 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 2008;45:61-66. Carr KJ, Idama TO, Masson EA, et al. A randomised controlled trial of insulin lispro given before or after meals in pregnant women with type 1 diabetes--the effect on glycaemic excursion. J Obstet Gynaecol 2004;24:382-6 Cypryk K, Sobczak M, Pertyńska-Marczewska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. Med Sci Monit 2004;10:PI29-32. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, et al. Insulin lispro therapy in*

pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2002;58:115-21. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. Diabetes Care 2007;30:e11. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational Diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;111:19-24 46-53) e dati del tutto rassicuranti sono stati ottenuti anche per aspart, in uno studio prospettico controllato randomizzato condotto su 322 gravide con diabete tipo 1, che non ha evidenziato un aumento delle complicazioni materne (*Mathiesen E, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglicemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. Diabetes Care 2007;30:771-776*) o fetali e perinatali (*Hod M, Damm P, Kaaja R, et al; the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparino insulin aspart with human insulin in 322 subjects. Am J Obstet Gynecol 2008;198:186.e1-186.e7*) nelle donne trattate con l'analogo, rispetto a quelle che utilizzavano insulina regolare umana. Si può quindi affermare che queste molecole possono essere usate con sicurezza in donne gravide; non vi sono invece, al momento,sufficienti dati sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina, anche se studi sulla riproduzione animale non hanno rilevato alcuna differenza fra questo farmaco e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto, o sviluppo post-natale(*American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Detection and diagnosis of gestational Diabetes Diabetes Care 2014;37(Suppl 1):S14-S80 Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes and pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendation for care. Diabetes Care 2008;31:1060-10794. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada - Diabetes in Pregnancy. Can J Diabetes 2013;37:S168-S183 Bismuth E, Bouche C, Caliman C, et al. Vambergue. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: Guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Société francophone du diabète [SFD]). Diabetes & Metabolism 2012;38:205-216* 1,4,6, *Durnnald CP. Insulin analogues in the treatment of gestational diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2013:56;816- 826*).

Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze scientifiche anche sull'utilizzo in gravidanza degli analoghi ad azione ritardata (*Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. Diabetes, Obesity & Metabolism 2013;15:888-900*). Per quanto concerne glargine, esistono diversi studi osservazionali (*Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. Diabet Med 2008;25:993-996. Gallen IW, Jaap Aj, Roland JM, et al. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. Diabet Med 2008;25:165-169*) e caso-controllo retrospettivi (*Price N, Bartlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. BJOG 2007;114:453-457 61. Poyhonen-Alho M, Roennemaa T, Saltevo J, et al. Use of insulin glargine during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:1171-1174*), i quali non hanno riportato esiti avversi, aumento delle malformazioni

o tossicità sul feto e sul neonato. Una metanalisi, condotta su oltre 700 donne in gravidanza, ha dimostrato che la glargine ha una sicurezza sul feto paragonabile alla NPH (*Lepercq J, Lin J, Hall GC, et al. Meta-analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin glargine versus NPH Insulin during pregnancy. Obstetrics and gynecology International 2012;2012:64-90*). Dati rassicuranti arrivano anche dallo studio che ha valutato il passaggio placentare della glargine (. *Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. Diabetes Care 2010;33:29-33*), che è praticamente assente ai dosaggi che di solito si utilizzano in gravidanza.

Anche sull'utilizzo di detemir, vi sono nuove evidenze: sono stati pubblicati due studi osservazionali italiani (*Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, et al. Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 type 1 diabetic women. Diabetic Medicine 2009;26:1181-1182 Sciacca L, Marotta V, Insalaco F, et al. Use of insulin detemir during pregnancy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20 e15-e16*) su piccole casistiche di donne in gravidanza col diabete mellito tipo 1 e, recentemente, un studio controllato randomizzato multicentrico (*Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al; Detemir in Pregnancy Study Group. 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 2012;35:2012-7 Hod M, Mathiesen ER, Jovanovič L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal. Obstetricians 2014;27:7-13*). Lo studio ha valutato 310 donne affette da diabete tipo 1 randomizzate con detemir o NPH; il 48% aveva iniziato l'analogo detemir prima della gravidanza e il 52% entro le 8-12 settimane di gestazione. L'uso dell'analogo detemir ha evidenziato un significativo miglioramento delle glicemie a digiuno mentre per quanto riguarda i valori di emoglobina glicata ed episodi ipoglicemici non si sono osservate differenze con NPH. Per quanto concerne l'outcome fetale (abortività, mortalità perinatale e malformazioni congenite) non si sono osservate differenza signficative tra detemir e NPH.

L'insulina lispro protamina ottenuta dalla protaminazione dell'analogo rapido lispro presenta un profilo d'azione simile all'NPH. Al momento un solo lavoro (*Colatrella A, Visalli N, Abbruzzese S, et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension with NPH insulin in pregnant women with type 2 and gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes. Int J Endocrinol 2013;2013:15-19*) e un abstract sono stati pubblicati (*MG Dalfra, A Filippi, A Soldato, et al. Preliminary data on pregnancy outcome of diabetic mothers treated with basal insulin lispro-protamine in a multicenter study in northeast of Italy. Diabetologia 2013:56:S505*) relativi all'uso della lisproprotamina in gravide con diabete tipo 2 e GDM evidenziando una non inferiorità della molecola rispetto a NPH.

Non vi sono ad oggi evidenze sull'uso dell'insulina basale degludec in gravidanza.

Terapia insulinica con microinfusore

L'uso del microinfusore insulinico in gravidanza ha registrato negli ultimi anni un continuo incremento, soprattutto in fase di programmazione. Anche se i pochi trial clinici randomizzati (molto datati e condotti con strumenti di vecchia concezione) non erano stati

in grado di dimostrare un effettivo vantaggio rispetto alla terapia multiniettiva, sia sul controllo metabolico sia sull'esito della gravidanza, alcuni recenti studi retrospettivi e caso controllo hanno segnalato una maggiore stabilità glicemica, con ridotte escursioni e più rari episodi di ipoglicemia, probabilmente in conseguenza di un più fisiologico rilascio di insulina. E' inoltre segnalata un'ottima accettazione da parte delle pazienti, con ricadute positive sulla qualità di vita (*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 2000;182:1283-91*).

Una indagine multicentrica italiana ha valutato il grado di compenso metabolico e gli outcomes gravidici raggiunti con CSII rispetto a glargine, rilevando un compenso metabolico sovrapponibile, che comunque veniva raggiunto più precocemente con l'ausilio del microinfusore (*Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, et al; Italian Group for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Pregnancy. 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 2011;37:426-31*).

In base alle evidenze disponibili, al momento non vi è un'indicazione generalizzata all'uso di questi strumenti in gravidanza; essi possono tuttavia rappresentare una valida opzione in pazienti particolarmente complicate e instabili, meglio se applicati prima del concepimento, in fase di programmazione.

Prospettive interessanti paiono poi aprirsi con la disponibilità di sistemi integrati microinfusore/sensore del glucosio, che potrebbero permettere una maggiore aggressività terapeutica senza rischi aggiuntivi di ipoglicemia materna. Come detto più avanti nella sezione "monitoraggio metabolico", però, malgrado le esperienze cliniche positive riferite da molti Centri, mancano al momento evidenze forti a sostegno di un uso esteso di questi strumenti, che già ora, vanno comunque tenuti in considerazione per i casi più problematici (ad es. in presenza di *hypoglycemia unawareness*) (*Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: randomised clinical trial. BMJ 2008;25;337:a1680*).

Terapia insulinica durante il travaglio, il parto e il post-partum

L'ottimizzazione del controllo glicemico durante le fasi del travaglio e del parto è condizione indispensabile per il benessere del neonato. A tal fine, in special modo per prevenire l'ipoglicemia neonatale, i valori glicemici devono essere mantenuti entro valori molto ristretti (tra 70 e 120 mg/dl secondo alcuni autori, tra 70 e 90 mg/dl secondo l'ADA).

Per raggiungere questi obiettivi è necessario un frequente controllo della glicemia capillare e l'infusione di insulina e glucosio secondo algoritmi predefiniti. Anche l'utilizzo del microinfusore durante il travaglio e il parto può essere utile a mantenere un buon compenso metabolico se l'equipe che segue la paziente durante il parto è stata formata alla gestione della pompa (*Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. Diabetes Technol Ther 2013;15:328-34*).

Nel post-partum si ha una rapida e brusca diminuzione del fabbisogno insulinico; la terapia insulinica non dovrà essere ripristinata prima di un'ora dal parto e solo quando i valori glicemici siano costantemente superiori a 140 mg/dl.

Monitoraggio metabolico

Tutte le donne con diabete in gravidanza devono praticare autocontrollo domiciliare della glicemia. Schemi di autocontrollo intensificato, con rilievi sia pre- sia postprandiali e notturni (6-8 punti/die) devono essere effettuati in tutte le forme di diabete insulino-trattato.

La glicemia postprandiale è di estrema importanza e deve essere preferibilmente controllata dopo 1 ora dal pasto (*De Veciana M, Major C, Morgane T. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational Diabetes requiring insulin therapy. N Engl J Med 1995;333:1237-1241*).

Dati contradditori sono stati pubblicati sulla utilizzazione dei sistemi di monitoraggio continuo nella gestione terapeutica del diabete in gravidanza. Mentre, infatti, risultati incoraggianti sono venuti dall'applicazione di strumenti "professionali" a lettura retrospettiva, come guida all'adeguamento della terapia (*Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies - a pilot study. Diabet Med 2003;20:558-62; Kestilä KK, Ekblad UU, Rönnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:174-9 McLachlan K, Jenkins A, O'Neal D. The role of continuous glucose monitoring in clinical decision-making in Diabetes in pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47:186-90*) e, soprattutto, come strumento educazionale (*Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: randomised clinical trial. BMJ 2008;337: a1680*), l'unico trial randomizzato relativo al monitoraggio *real time* non ha evidenziato un vantaggio rispetto al SMBG in termini di controllo metabolico materno e di outcome perinatale (*Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in pregnant women with Diabetes - A randomized controlled trial. Diabetes Care 2013;36:1877-1883*). C'è però da notare che in questo studio i dati del glucosio interstiziale, per quanto visualizzati in tempo reale, erano ottenuti in modo intermittente, e interpretati successivamente in modo retrospettivo, senza sfruttare quindi appieno le caratteristiche "patient-oriented" proprie di un sistema di monitoraggio *real time* utilizzato continuativamente, che potrebbero invece risultare di grande utilità per il raggiungimento di una effettiva ottimizzazione metabolica.

Anche se non sufficientemente sensibile per guidare i frequenti adeguamenti terapeutici necessari in corso di gravidanza, il dosaggio dell'HbA1c, effettuato ogni 1-2 mesi, può integrare il dato dell'autocontrollo glicemico nel definire il grado di compenso metabolico raggiunto. Va però considerato che i valori di normalità dell'HbA1c nella donna gravida sono inferiori rispetto a quelli riscontrati fuori dalla gravidanza: secondo quanto emerso da uno studio multicentrico italiano nelle gestanti non diabetiche il parametro si situa su un valore mediano di 29 mmol/mol (4,8%), con range 13-39 mmol/mol (3,3-5,7%) (*Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. Clin Chem 2006;2:1138-1143*).

L'obiettivo da perseguire deve, pertanto, essere più basso di quello extragravidanza, e comunque <42 mmol/mol (<6%).

Una misurazione dell'HbA1c effettuato alla prima visita fornisce indicazioni utili sul livello di compenso metabolico pre-concepimento, e di conseguenza sul rischio di aborto precoce e di malformazioni. Questa raccomandazione è condivisa dalle nuove linee guida NICE, che al contrario sconsigliano il dosaggio della HbA1c nel secondo e terzo trimestre di gravidanza come parametro di valutazione del compenso glicemico (*NICE guidelines. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period NICE guideline. Published: 25 February 2015, nice.org.uk/guidance/ng3*).

Una chetosi frequente e prolungata può avere effetti negativi sul feto e deve essere evitata durante la gravidanza; a questo scopo, devono essere effettuati controlli frequenti della chetonuria al risveglio, in caso di malattie intercorrenti, e comunque in presenza di valori glicemici persistentemente >180 mg/dl (*Jovanovic L. Medical management of pregnancy complicated by Diabetes ADA, Alexandria, Virginia. 4th ed* 82).

I controlli ambulatoriali diabetologici devono essere effettuati ogni 2 settimane o più spesso in caso di instabilità del controllo glicemico; visite più frequenti (settimanali) sono solitamente programmate nel 3° trimestre. In tutte le forme di diabete in gravidanza devono essere effettuati ogni mese il dosaggio dell'HbA1c e a ogni visita l'esame completo delle urine. La presenza di piuria significativa richiede l'effettuazione di urinocoltura. Il diabete pre-gestazionale richiede poi una serie di indagini aggiuntive:

- controllo della funzionalità tiroidea (T4 libera, TSH) a inizio gravidanza,eventualmente da ripetere durante la gestazione;
- controllo delle complicanze microangiopatiche, che richiede una misurazione a ogni trimestre del VFG stimato e della escrezione urinaria di albumina; una valutazione del fundus oculi effettuata nel primo trimestre e, successivamente, secondo necessità;
- la funzione cardiaca deve essere tenuta sotto attento controllo.

Tabella XIII.
Algoritmo di infusione di insulina

Glicemia capillare mg/dl	Insulina unità/ora	Glucosio 10% ml/h
<55	Stop	100
<55-64	Stop	100
65-74	Stop	50
75-109	0	50
110-124	1,5	50
125-149	2	50
150-180	2,5	50
>180	3	50

ALLEGATO 3

DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA GESTIONE DEL DIABETE GESTAZIONALE

Documento di indirizzo per la gestione del diabete gestazionale

Definizione e prevalenza

Per molti anni il diabete gestazionale (GDM, *gestational diabetes mellitus*) è stato definito come "una intolleranza al glucosio di entità variabile che inizia o viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza" e che, nella maggior parte dei casi, si risolve dopo il parto (*Metzger BE, Coustan DR, the Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21(Suppl 2):B161-B167).*

Tale definizione veniva usata in passato anche per quelle forme di diabete pregestazionale che venivano identificate per la prima volta in gravidanza.

Il notevole incremento del diabete tipo 2, anche in età fertile, ha reso frequente il riscontro di donne affette da diabete non diagnosticato che intraprendono la gravidanza, le quali hanno un rischio elevato di complicanze materne e fetali, comprese le malformazioni *(Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, et al. The clinical significance of overt Diabetes in pregnancy. Diabet Med 2013;30:468-74).*

Tale condizione, definita "diabete manifesto" (*overt diabetes in pregnancy*), necessita di un approccio simile a quello che viene raccomandato per il diabete pregestazionale. Per tale motivo, negli ultimi anni, le principali linee-guida raccomandano di porre una specifica attenzione allo screening di questa condizione, che deve essere effettuato il più precocemente possibile, con le stesse modalità messe in

atto al di fuori della gravidanza.
Il GDM è la più frequente complicanza medica della gravidanza,presentandosi in una percentuale che va dal 2 al 14% a seconda degli studi *(National Institute for Health and Clinical Excellence –NICE- Clinical guideline 63;2008 ;Gilmartina A. Rev Ostet Gynecol 2008;1:129-134).*
La prevalenza è più alta in alcuni gruppi etnici ed è influenzata dai criteri diagnostici adottati.
Dal un punto di vista epidemiologico, gli studi che hanno valutato la prevalenza del diabete gestazionale sono limitati e, soprattutto, non sono immediatamente confrontabili tra di loro a causa di differenze metodologiche nella scelta della modalità di screening e nella selezione del campione.
In Italia, i tassi riportati, seguendo i criteri di Carpenter e Coustan, indicano una prevalenza di GDM pari al 7% circa delle gravidanze *(Di Cianni G, Volpe L, Casadidio I, et al. Universal screening and intensive metabolic management of gestational Diabetes: cost-effectiveness in Italy. Acta Diabetol 2002;39:69-73;. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, et al. Epidemiology of Diabetes in pregnancy. A review of italian data. Diab Nutr Metab 2004;17:358-367;Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, et al. Prevalence and risk factors for gestational Diabetes assessed by universal screening. Diabetes Res Pract 2003;62:131-7);* tale dato rappresenta verosimilmente una sovrastima della reale entità del fenomeno, in quanto nella maggior parte degli studi lo screening è stato rivolto a donne con uno o più fattori di rischio per GDM, piuttosto che a una popolazione non selezionata.
Invece, per quanto concerne l'impatto dei nuovi criteri(IADPSG), esistono ancora pochi studi, tutti retrospettivi e numericamente non rappresentativi della realtà nazionale *(Pintaudi B, Di Vieste G, Corrado F, et al. improvement of selective screening strategy for gestational Diabetes through a more accurate definition of high risk groups. Eur J Endocrinol 2013;170:87-93;Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, et al. New International Association of the diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes*

manifestazione di una Sindrome Metabolica *(Akinci B: FertilSteril. 2010; 93(4):1248-54).*
Tutto ciò lascia intendere come l'identificazione di questa patologia svolga un ruolo di prevenzione non solo ai fini del buon outcome materno e feto-neonatale, ma anche ai fini della salute della donna sul medio-lungo termine dopo la gestazione.
Alla donna con diabete gestazionale deve essere pertanto garantito un follow-up anche dopo il parto per le seguenti motivazioni:

- possibilità che venga erroneamente classificato come GDM, un diabete di tipo 2 misconosciuto prima della gravidanza;
- probabilità aumentata di sviluppare un diabete tipo 2 a distanza dalla gravidanza.

Screening e diagnosi

Non vi è in letteratura consenso unanime sull'opportunità di avviare uno screening universale *(Crowther C: N Engl J Med. 2005; 352: 2477-86; Basevi V., Diabetes Care 2011; 34 (Suppl.1):S11-S61)*, ma vi sono prove sufficienti per supportare l'individuazione precoce di un'alterazione del metabolismo glucidico nella popolazione a rischio.
Il GDM, anche nelle sue forme lievi, se non diagnosticato e, quindi, non trattato, comporta rischi rilevanti sia per la madre, sia per il feto e il neonato (*Lapolla A, Bonomo M, Dalfrà MG, et al., on behalf of GISOGD. Pregnancy BMI influences maternal and fetal outcome in women with isolated gestational hyperglycemia: a multicenter study. Diabetes Metab 2010;36:265-70*).
Due grandi trial randomizzati ,uno australiano (*Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-86*) e l'altro statunitense,multicentrico, condotto attraverso una rete di strutture di terapia intensiva neonatale (*Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational Diabetes N Engl J Med 2009;361:1339-48*) hanno chiaramente dimostrato che il trattamento del GDM

circa il 40% del numero di OGTT eseguiti rispetto allo screening universale). Peraltro, è gravato da un tasso elevato (oltre il 20%) di donne che potrebbero sfuggire alla diagnosi perché prive di fattori di rischio, come riportato da altri autori (*Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rate, gestation at diagnosis and outcome. Diabet Med 2000;17:26-32; Capula C, Chiefari E, Vero A, et al. Gestational diabetes mellitus: screening and outcomes in southern italian pregnant woman. ISRN Endocrinology 2013;2103:387495*).
Sono tuttavia necessari studi più ampi nella nostra popolazione, per valutare la reale efficacia e sensibilità di questa nuova modalità di screening.
I fattori di rischio per diabete gestazionale sono rappresentati in particolare da una storia familiare di diabete, da un'anamnesi positiva per diabete gestazionale in una gravidanza precedente, da un indice di massa corporea (BMI) pregravidico aumentato e dall'appartenere a determinati gruppi etnici come ispanici, africani d'America, nativi americani, e asiatici.

Diagnosi

Per quanto riguarda il test diagnostico, la discussione si è sviluppata in questi anni lungo due direttive: da un lato quella che prevede un OGTT diagnostico con 100 g di glucosio,proposta da O'Sullivan nel 1964 *(O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278-285*), e poi accettata dal National Diabetes Data Group (*National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039-1059*) e dalle prime tre edizioni (1980, 1985 e 1991) dell'International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus (*American Diabetes Association Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and recommendations. Diabetes Care 1980;3:499-501; Freinkel N. (Ed) Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes 1985;34(Suppl 2):123-127;Metzger BE and the Organizing Committee. Summary and Recommendations of*

the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Diabetes 1991;40(suppl 2):197-201); dall'altro, quella che prevede un OGTT con 75 g di glucosio proposta dall'OMS nel 1985 (*World Health Organization. Diabetes Mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org.,1985 (Tech. Rep. Ser., no. 727).*

La prima posizione, con una serie successiva di adattamenti,l'ultimo dei quali, a opera di Carpenter e Coustan (*Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational Diabetes Am J Obst Gynecol 1982;144:768-773*) ha avuto larga applicazione negli USA e in Italia (*Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, Società Italiana di Medicina Perinatale -Gruppo di studio "Diabete e gravidanza": Diabete e gravidanza - Metodi di screening e di monitoraggio. Progetto finalizzato CNR FATMA. Roma, 1995*)

L'indicazione dell'OMS ha avuto a sua volta una notevole diffusione in Inghilterra e in

molti paesi emergenti ed è stata anche approvata dall'EASD (*Lind T, Phillips PR, and the Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. Diabetes 1991;40 (suppl.2):8-13).*

La pubblicazione dei risultati dello studio internazionale HAPO (*Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome) (The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002*) ha dato luogo a un vivace confronto che è ancora in corso. Lo studio, condotto su oltre 25.000 gravide di varie etnie, ha evidenziato una relazione continua tra glicemia materna (basale, a 1 ora e a 2 ore dopo OGTT con 75 g di glucosio) e alterato outcome materno e fetale. Sulla base dei risultati dello studio, un panel internazionale di esperti dell'IADPSG (15) ha redatto una proposta di nuovi criteri diagnostici e di screening. In sintesi, le nuove indicazioni prevedono che il minicarico di glucosio e la curva da carico con 100 g vengano sostituiti da un unico test con 75 g da effettuare fra la 24ma e la 28ma settimana gestazionale. Inoltre, le soglie per la diagnosi sono

di 92 mg/dl per la glicemia a digiuno, di 180 mg/dl dopo un'ora e di 153 mg/dl 2 ore dopo OGTT con 75 g di glucosio.
Diverse società medico scientifiche, compresa quella dei ginecologi statunitensi e il National Institutes of Health (NHI) (*American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus.Obstet Gynecol 2013;122:406; Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consens State Sci Statements 2013;6;29:1-31)* hanno considerato ancora non sufficienti le evidenze scientifiche e i dati sull'efficacia e utilità delle indicazioni dell'IADPSG, decidendo di continuare a utilizzare i criteri di Carpenter e Coustan. Invece, nella stessa nazione, ADA e AACE hanno deciso di adottare i nuovi criteri IADPSG, generando notevole confusione e perplessità. L'OMS, dopo una lunga riflessione, nell'agosto del 2013 ha pubblicato un aggiornamento delle raccomandazioni sul GDM, superando una controversia con l'ADA che durava da oltre 30 anni e che potrebbe porre le basi per una uniformità di diagnosi del GDM nelle varie nazioni (*WHO. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf?ua=1).*
Nella versione degli *Standards of Medical Care in Diabetes 2015,* l'ADA indica la possibilità
di utilizzare indifferentemente per lo screening e la diagnosi del GDM sia le indicazioni
IADPSG che le precedenti di Carpenter e Coustan (*American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2015, 38 (Suppl 1):S8-S16)* sottolineando come esistano evidenze che supportano entrambi i percorsi diagnostici e come la scelta possa essere condizionata anche da fattori non clinici (ad esempio rapporto costo/beneficio, disponibilità di strutture sanitarie dedicate).
I criteri diagnostici raccomandati dell'IADPSG sono stati recepiti dal Gruppo di lavoro nazionale promosso dall'Istituto Superiore di Sanità e integrati in una versione aggiornata

delle Linee Guida sulla Gravidanza Fisiologica del Sistema Nazionale per le Linee Guida, nell'aggiornamento del 2011. *(Linea-guida Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Diagnosi del diabete gestazionale, pag 169 173.www.salute.gov.it/ imgs /C_17_ pubblicazioni_1436_allegato.pdf;Lapolla A, Mosca A. Screenig e diagnosi del diabete gestazionale: definite le raccomandazioni. Biochimica Clinica 2012:36:12-14)*

Analisi del contesto regionale

A livello regionale esistono solo limitate valutazioni epidemiologiche del GDM in gravidanza, effettuate nelle provincie di Catanzaro e Reggio Calabria,su popolazioni selezionate per fattori di rischio la prevalenza oscilla tra il 6 ed il 18% con variazioni in aumento negli anni.

Normativa di riferimento

- Legge 16 marzo 1987 n. 115 recante "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito".
- Atto di Intesa Governo/Regioni 1991
- Linee Guida 20 "Gravidanza fisiologica"Sistema nazionale per le linee guida. Aggiornamento 2011.
- Intesa Stato-Regioni 29 aprile 2010 sul Piano nazionale di prevenzione 2010-2012. Rep. Atti 63/CSR.
- Accordo ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997 n 281, tra Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante"Piano per la malattia diabetica". (Rep. Atti n. 233/CSR del 6 dicembre 2012).

Altri riferimenti

The St. Vincent declaration on the treatment of diabetes 10-12 october, 1989

UN Resolution on Diabetes Resolution 61/225 December 2006

Obiettivi

In linea con le indicazioni del Piano nazionale diabete di cui

all'Accordo Stato regioni 6 dicembre 2012, il presente documento implementa le Linee Guida nazionali sulla Gravidanza fisiologica, per quanto riguarda lo screening del diabete gestazionale ,aggiornamento 2011 e si pone i seguenti obiettivi:

Obiettivi generali:

- Raggiungere, nelle donne che sviluppano un diabete gestazionale, outcomes materni e feto-neonatali equivalenti a quelli di donne non diabetiche.
- Assicurare a tutte le donne con diabete gestazionale residenti in Calabria un percorso assistenziale omogeneo che preveda l'interazione tra le diverse figure professionali coinvolte nel piano di cure (ginecologi, diabetologi, ostetriche, infermieri, dietisti, pediatri neonatologi, medici di medicina generale).

Le indicazioni contenute nel presente documento andranno implementate nelle diverse Aziende regionali che predisporranno procedure scritte modulate sulla base delle realtà organizzative locali.

Obiettivi specifici:

- Avviare un monitoraggio del diabete in gravidanza a livello regionale;
- promuovere una sensibilizzazione sulla malattia diabetica in gravidanza, sui possibili rischi e sulla prevenzione delle complicanze;
- valutare l'efficacia del metodo di screening proposto;
- garantire a tutte le donne a rischio una diagnosi precoce di diabete gestazionale;
- migliorare l'accessibilità ai servizi di donne con diabete in gravidanza, anche prevedendo percorsi facilitati;
- favorire l'adozione di protocolli omogenei a livello regionale per il monitoraggio

delle possibili complicanze nei nati da madre con diabete in gravidanza;

- garantire alle donne con diabete gestazionale un follow-up dopo il parto,anche attraverso il coinvolgimento dei MMG;
- implementare a livello regionale strumenti per il monitoraggio

degli out come materni e feto-neonatali.

Percorso diagnostico– lo screening del Diabete Gestazionale

A chi A tutte le donne in gravidanza va offerta la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno

Quando Al primo controllo in gravidanza (glicemia plasmatica e valutazione fattori di rischio per GDM)

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI DIABETE MISCONOSCIUTO PREESISTENTE ALLA GRAVIDANZA (DIABETE MANIFESTO O OVERT DIABETES)

- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl
- Glicemia plasmatica random ≥ 200 mg/dl
- Oppure HbA_{1c} standardizzata ≥ 6.5%,eseguita entro la 12° settimana

I valori devono essere confermati da una seconda determinazione

A 16 – 18 settimane,se presenti fattori di rischio (almeno uno) viene offerto OGTT con 75 grammi di glucosio

FATTORI DI RISCHIO (16-18 SETTIMANE)

- Diabete gestazionale in una gravidanza precedente
- BMI (body mass index) pregravidico ≥ 30 kg/m^2
- Glicemia plasmatica a digiuno pregravidica o in gravidanza compresa tra 100 e 125 mg/dl

A 24-28 settimane d'età gestazionale viene offerta curva da carico orale di glucosio in presenza di almeno uno dei fattori di rischio

FATTORI DI RISCHIO (24-18 SETTIMANE)

- Età > 35 anni
- BMI (body mass index) pregravidico ≥ 25 kg/m^2
- Diabete gestazionale in una gravidanza precedente
- Anamnesi familiare (parente di 1° grado)positiva per diabete di tipo 2
- Famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete: Asia meridionale (in particolare India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto)

gestazionale è a cura di un team multiprofessionale (ginecologo, diabetologo, ostetrica,infermiere, dietista, pediatra, neonatologo, medico di medicina generale) che opera con un approccio integrato e coordinato, finalizzato a migliorare la qualità delle cure e facilitare l'accessibilità ai servizi.
E' inoltre auspicabile la valutazione anche di altri bisogni di salute e del contesto sociale e culturale in base alle informazioni fornite dagli altri professionisti.
Alle donne in sovrappeso (BMI ≥ 25 Kg/m2), indipendentemente dai valori glicemici, verranno fornite informazioni scritte su un'appropriata alimentazione in gravidanza e, in assenza di controindicazioni clinico-ostetriche, consigliata una moderata attività fisica aerobica (es. passeggiate, nuoto, bicicletta).
L'esercizio fisico è raccomandato sulla base di numerose evidenze e pareri di esperti disponibili in letteratura, anche se una recente revisione sistematica della Cochrane sul tema non ne supporta l'efficacia nel prevenire il GDM (Han S,Cochrane Database Syst Rev.2012 Jul 11;7:CD009021).
La gravidanza di una donna obesa (BMI ≥ 30 Kg/m2), indipendentemente dai valori glicemici, va seguita nei Servizi per la gravidanza ad alto rischio in grado di offrire prestazioni adeguate.

Alla diagnosi

Alla diagnosi deve essere garantita alla paziente la presa in carico congiunta del team multiprofessionale secondo il Percorso Assistenziale Integrato.
Il team che segue la donna affronterà le seguenti tematiche:

1. Informazioni

I professionisti che seguono la donna forniranno le seguenti informazioni:
· efficacia della dieta e dell'attività fisica nel mantenere un adeguato controllo glicemico nel GDM, nella maggior parte dei casi;
· ruolo della terapia insulinica nei casi, peraltro limitati al 10-20%, in cui dieta e attività fisica non siano sufficienti;

intercorrenti, ipoglicemia e modificazioni del trattamento ipoglicemizzante.
Il diario dei controlli glicemici e quello alimentare, a cura della donna, saranno sottoposti alla valutazione dei professionisti del team congiunto con periodicità personalizzata a seconda dell'evoluzione della gravidanza e delle condizioni cliniche della donna.

c) Target glicemici
Recenti segnalazioni, basate sia sui risultati dello Studio Hapo(The HAPO Study Cooperative Research Group. N Engl J Med 2008;358:1991-2002) che sul controllo intensivo su sangue capillare o sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio hanno evidenziato come i valori glicemici nella gravidanza fisiologica siano notevolmente inferiori a quanto ritenuto precedentemente e come vi sia una correlazione tra i valori del picco glicemico post-prandiale e la crescita dei tessuti fetali insulino-sensibili (Parretti E, - Mello: Diabetes Care 2001; 24:1319-23),tuttavia nella gestione clinica della donna con diabete gestazionale si fa riferimento agli obiettivi indicati dall'ADA e fatti propri dalle maggiori Società medico scientifiche nazionali e internazionale (ACOG Obstetric Gynecol Practice Bulletin 2013; 122:406-416 2013, Standard di cura AMD-SID 2014).

Obiettivi glicemici in gravidanza (sangue capillare intero)

A digiuno	<95 mg/dl
1 ora dopo il pasto	<140 mg/dl
2 ore dopo il pasto	<120 mg/dl

Si raccomanda di non utilizzare routinariamente nel secondo e terzo trimestre di gravidanza il dosaggio dell'HbA1c per il controllo del compenso glicemico.

3. Indicazioni dietetiche

L'intervento dietetico verrà personalizzato in base alle esigenze nutrizionali, al BMI pregravidico e alle preferenze della donna. Un diario alimentare potrà essere d'ausilio alla valutazione dell'aderenza ai consigli nutrizionali e dell'influenza dell'alimentazione sulla riposta glicemica . L'aumento ponderale

in gravidanza suggerito è quello indicato dall'Institute of Medicine of the National Academies del maggio 2009, per specifiche classi di BMI materno pre-gravidico.

Determinazione del fabbisogno energetico e incremento ponderale raccomandato

Struttura	BMI (kg/m2)	Fabbisogno energetico kcal/kg/die	Aumento ponderale (kg)
Sottopeso	<18,5	40	12,5-18
Normopeso	18,5 - 25	30	11,5-16
Sovrappeso	>25<30	24	7-11,5
Obese	>30	12-24	5-7

E' importante ricordare che al fabbisogno energetico raccomandato devono essere aggiunte 340 kcal/die nel secondo trimestre di gravidanza e 450 kcal/die nel terzo trimestre .

Anche in caso di obesità grave, l'utilizzo di diete drasticamente ipocaloriche è controindicato: non bisogna quindi ridurre l'apporto calorico a valori inferiori a 1500/1800 kcal/die.

4. Esercizio fisico

In assenza di controindicazioni specifiche, verrà consigliata un'attività fisica moderata tarata sulle condizioni cliniche e capacità fisiche individuali. In linea generale si tratta di attività aerobica (passeggiate, nuoto, bicicletta ecc).

5. Terapia

Nei casi in cui in 1-2 settimane non venga raggiunto un ottimale profilo glicemico con terapia nutrizionale ed attività fisica (presenza di almeno due valori glicemici superiori all'obiettivo nella singola fascia oraria in una settimana) il team congiunto deciderà se iniziare la terapia.

a) Ipoglicemizzanti orali

Sebbene numerosi studi disponibili suggeriscano la possibilità di impiego di ipoglicemizzanti orali in gravidanza (Metformina-Glibenclamide), ***tuttavia*** le evidenze ad oggi disponibili e le indicazioni autorizzative **non consentono di raccomandarne il loro uso**, che deve essere quindi limitato esclusivamente a protocolli inseriti in attività di ricerca autorizzata.

b) Terapia Insulinica

In generale, nel diabete gestazionale gli schemi insulinici devono essere individualizzati: sono possibili schemi a una o due iniezioni, tuttavia può essere necessario ricorrere al trattamento insulinico intensivo per raggiungere l'ottimizzazione

della glicemia. La terapia insulinica raccomandata per il controllo della glicemia postprandiale è quella con analoghi ad azione rapida.

6. Esenzione

Alle donne con diabete gestazionale va rilasciata l'esenzione per gravidanza a rischio con codice M50.
La diagnosi di diabete gestazionale potrà essere emessa direttamente dallo specialista ginecologo oppure, sulla base degli approfondimenti richiesti dallo specialista diabetologo, anche da questo ultimo.
La donna con diagnosi di gravidanza a rischio si recherà al distretto di appartenenza per il rilascio del codice di esenzione (M50) che verrà riportato sulla tessera sanitaria.

Follow-up in gravidanza

1. Controlli aggiuntivi per donne con GDM

Se non si rilevano patologie concomitanti e se il compenso glicemico è ottimale i controlli ostetrici possono avere una frequenza mensile fino alla 36° settimana .
Il contatto per la verifica del compenso glicemico avverrà mediamente ogni 2-3 settimane o con cadenze più ravvicinate a seconda delle situazioni.

Controlli ostetrici aggiuntivi per le donne con GDM

20 settimane	Offrire diagnosi ecografica morfologica in centri specialistici di riferimento
28 settimane	Offrire valutazione ecografica della crescita fetale e del volume del liquido amniotico
32 settimane	Offrire valutazione ecografica della crescita fetale e del volume del liquido amniotico
36 settimane	• Offrire valutazione ecografica della crescita fetale e del volume del liquido amniotico • Fornire informazioni su: - tempo, modalita di parto - analgesia e anestesia - cambi della terapia ipoglicemizzante durante e

	dopo il parto - trattamento del neonato - effetti dell'allattamento sul controllo glicemico - contraccezione - controlli post dimissione
38 settimane	• Nel caso di accelerazione della crescita fetale, l'induzione al parto dovrebbe essere offerta dopo le 38 settimane complete • Fornire informazioni su: - diabete e parto vaginale dopo pregresso cesareo - rischi e benefici di un parto per via vaginale, dell'induzione al travaglio e di un taglio cesareo in caso di macrosomia fetale
39 settimane	Offrire valutazione del benessere fetale
40 settimane	Offrire valutazione del benessere fetale
41 settimane	Offrire l'induzione del travaglio, come nelle gravidanze fisiologiche

Nel caso il GDM sia associato ad obesità, difficile compenso metabolico con necessità di terapia insulinica o fattori di rischio per preeclampsia , alla donna sarà offerto l'invio presso gli Ambulatori per Gravidanze ad Alto Rischio di strutture che possano assicurare adeguato expertise.

FATTORI DI RISCHIO PER PRE-ECLAMPSIA

Eta > 40 anni
Nulliparita
Intervallo >10 anni dalla gravidanza precedente
Storia familiare di pre-eclampsia
Gravidanze precedenti con pre-eclampsia
BMI > 30 Kg/m2
Malattie vascolari preesistenti (es. ipertensione)
Malattia renale preesistente
Gravidanza multipla
Diabete pregravidico

In considerazione della frequente associazione del GDM con la pre-eclampsia e con il parto pretermine, sono raccomandabili, nelle forme di "diabete manifesto (overt diabetes)", i seguenti interventi di profilassi:

a) Somministrazione di acido acetilsalicilico 75 mg/die dalla 14°

settimana nei casi in cui ricorrono almeno due fattori di rischio moderato o un fattore di alto rischio, secondo quanto riportato nella tabella sottostante:

GRADI DI RISCHIO PER PRE-ECLAMPSIA

rischio moderato	alto rischio
Eta > 40 anni	Patologia ipertensiva gravidanza precedente
Nulliparita	Patologia renale cronica
Familiarita pre-eclampsia	Patologia autoimmune tipo LES
BMI pregravidico > 35 Kg/m2	Patologia ipertensiva precedente la gravidanza
Gravidanza gemellare	Sindrome da Anticorpi antifosfolipidi
	Diabete mellito tipo 1 o 2
	Ipertensione cronica

b) Controlli mensili della flora microbica del tratto genito-urinario, per eventuale avvio di profilassi del rischio di parto pretermine.

2. Travaglio e parto

· Al momento non vi sono evidenze scientifiche per raccomandare l'induzione del parto nelle donne con GDM con buon compenso glicemico in assenza di altri fattori di rischio.

· Il diabete in sé non costituisce una controindicazione al parto per via vaginale dopo un pregresso taglio cesareo.

· In caso di minaccia di parto pretermine, il diabete non è una controindicazione all'utilizzo di steroidi, che come noto inducono un'accentuazione dello stato iperglicemico, che regredisce in genere a 24-36 ore dalla loro ultima somministrazione

Per quanto attiene alla terapia insulinica in travaglio si rimanda al documento sul diabete pre-gravidico.

· In caso di donna con diabete gestazionale in trattamento insulinico, quest'ultimo va sospeso dopo il parto e la dieta diventa libera. Si consiglia di eseguire 4-5 controlli della glicemia a digiuno e 2 ore dopo i pasti entro i primi 10 giorni dopo la dimissione. In presenza di valori di glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl o 2 ore dopo i pasti ≥ 140 mg/dl, la paziente è invitata a contattare la Struttura di Diabetologia; in caso di valori inferiori eseguirà l'OGTT a 6-12 settimane dopo il parto.

Assistenza Neonatale

Il nato da madre con diabete gravidico ha un rischio aumentato di sviluppare le seguenti complicanze:

1. Macrosomia

Viene definita da un peso neonatale >90° percentile o >4.0 Kg. Si verifica nel 15-50% delle gravidanze diabetiche e dipende dal controllo glicemico nel 2° e 3°trimestre. E' accompagnata da visceromegalia, da cui sono esenti cervello e reni.

Non è del tutto eliminabile anche con un controllo glicemico soddisfacente. Può contribuire all'aumentata frequenza di traumi intrapartum.

2. Cardiomiopatia diabetica

Di solito è un'ipertrofia del setto interventricolare. Si sviluppa nel corso del terzo trimestre di gravidanza ed è solo in parte dipendente dal controllo glicemico.

Abitualmente asintomatica, può occasionalmente dare un'ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro. Si risolve spontaneamente entro 6 mesi. In assenza di segni clinici non è indicato un ecodoppler cardiaco.

3. Ipoglicemia

Non c'è accordo sulla definizione di ipoglicemia. La maggior parte dei testi indica una concentrazione <45 mg/dL come cut-off. La frequenza di ipoglicemia neonatale dipende dal controllo glicemico generale in gravidanza, ma soprattutto dall'iperglicemia materna durante travaglio e parto. L'ipoglicemia si verifica di solito tra 30 e 90 minuti di vita ed è abitualmente asintomatica. Se il neonato è asintomatico e senza altri problemi, la determinazione della glicemia deve essere effettuata dopo tale periodo, per evitare il trattamento di ipoglicemie transitorie. Durante questo periodo il neonato deve però essere osservato per possibili segni clinici di ipoglicemia. Un monitoraggio glicemico è comunque raccomandato nelle prime 24 ore, con inizio a 2-4 ore di vita anche se il neonato è asintomatico, dato che l'ipoglicemia può essere protratta. Nel caso venga rilevata un'ipoglicemia, la raccomandazione corrente è di trattarla sempre e comunque, anche se asintomatica.

4. Ipocalcemia

L'ipocalcemia è definita da un Ca totale < 7 mg/dL. Si verifica tra 24 e 48 ore di vita. E' frequente (fino al 50%), ma quasi sempre transitoria, asintomatica ed a risoluzione spontanea. Può coesistere ipomagnesiemia (Mg<1.5 mg/dL), che dipende

dalla deplezione materna di Mg ed è anch'essa abitualmente asintomatica e transitoria. E' raramente necessario un trattamento dell'ipocalcemia.

5. Altri problemi
Policitemia, iperbilirubinemia, occlusione intestinale da colon sinistro ipoplastico.
La RDS da deficit di surfactant polmonare è scomparsa grazie al rigoroso controllo glicemico in gravidanza. Nel caso di diabete non controllato,l'aumentato rischio di RDS permane fino a 38.5 settimane di gestazione.

In ogni Punto nascita deve essere disponibile una procedura scritta per la prevenzione, l'individuazione precoce e trattamento dell'ipoglicemia in nati da madre diabetica.
Prevenzione ipoglicemia : favorire l'allattamento al seno prima possibile

Monitoraggio glicemico: sono previsti due controlli a 4-6 ore di vita e, se il primo è normale, a 12 ore. La glicemia va eseguita subito in caso di segni o sintomi di ipoglicemia

Follow- up materno post-partum
Anche il follow-up del GDM dopo il parto rappresenta un aspetto critico, in considerazione della allarmante percentuale delle donne che dopo il parto si sottopone allo screening,inferiore al 30-40% *(Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002;25:1862-1868;Kim C, Herman WH, Vijan S. Efficacy and cost of postpartum screening strategies for Diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30:1102-1106).* Certamente, questa rappresenta una opportunità per la prevenzione del diabete tipo 2, della sindrome metabolica e

delle complicanze cardiovascolari (*Verma A, Boney CM, Tucker R, et al. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3227-35;Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C, et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:e32;Di Cianni G, Ghio A, Resi V, et al. Gestational diabetes mellitus: an opportunity to prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in young women. Womens Health 2010;6:97-105;Carr DB, Newton KM, Utzschneider KM, et al. Modestly elevated glucose levels during pregnancy are associated with a higher risk of future Diabetes among women without gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:1037-9*).
Alla dimissione le donne devono essere informate:
· sull'importanza di continuare a perseguire corretti stili di vita (alimentazione, controllo del peso, attività fisica);
· sul rischio di sviluppare un diabete gestazionale in gravidanze successive e sulla necessità di eseguire i test di screening per una diagnosi precoce;
· sui sintomi di iperglicemia;
· sulla possibilità di insorgenza di un diabete di tipo 2;
· sul timing dei controlli consigliati.
Alla dimissione dal parto la donna dovrà aver una data indicata dalla struttura di diabetologia per la visita diabetologica con il referto dell' OGTT 75 g (tempi 0 e 120 min) eseguito a distanza di 6-12 settimane dopo il parto.
- Alla dimissione sarà consegnata alla donna una lettera per il medico curante con una sintesi della gravidanza e del suo esito.
- Anche in presenza di un OGTT a 6-12 settimane dopo il parto nella norma è opportuno un controllo annuale della glicemia a digiuno *(NICE 2008: Diabetes in pregnancy – clinical guidelines n. 63*) e della pressione arteriosa.

Linee di Intervento
- Attuazione presso tutte le Aziende sanitarie ed Ospedaliere con presenza di punti nascita di corsi di formazione obbligatori per tutto il personale del team di assistenza al diabete in gravidanza

- Attuazione presso tutti i Punti nascita e Consultori regionali dello screening per la diagnosi precoce del diabete gestazionale nella popolazione a rischio, secondo quanto definito nel presente documento in linea a quanto indicato nelle

Linee guida nazionali sulla "Gravidanza fisiologica", con predisposizione di procedure scritte;
- Predisposizione a livello aziendale di percorsi assistenziali che tengano conto delle indicazioni contenute nel presente documento e che favoriscano l'integrazione tra tutte le figure professionali coinvolte nelle cure della donna con diabete gestazionale (ginecologo,diabetologo, ostetrica, neonatologo, infermiere, dietista e medici di medicina generale). Predisposizione di procedure scritte per il follow-up della gravidanza e la gestione del travaglio e parto;
- Adozione nei Punti Nascita regionali del percorso assistenziale per il nato da mamma diabetica, con predisposizione di procedure scritte;
- Coinvolgimento dei MMG nel follow-up della donna con diabete gestazionale;
- Implementazione di un sistema di raccolta dati sul diabete in gravidanza e di monitoraggio degli outcome materni e feto-neonatali;
- Verifica con individuazione di indicatori misurabili.

Documento di indirizzo per la gestione della gravidanza in donne con diabete pre – gestazionale (tipo 1 e tipo 2)

Linee di Intervento

- Attuazione presso tutte le Aziende sanitarie ed Ospedaliere con presenza di punti nascita di corsi di formazione obbligatori per tutto il personale del team di assistenza al diabete in gravidanza
- Attuazione presso tutti i Punti nascita e Consultori regionali di percorsi dormativi/informativi utili a favorire la programmazione della gravidanza ed il counseling preconcezionale ,con predisposizione di procedure scritte;
- Predisposizione a livello aziendale di percorsi assistenziali che tengano conto delle indicazioni contenute nel presente documento e che favoriscano l'integrazione tra tutte le figure professionali coinvolte nelle cure della donna con diabete pre-gestazionale (ginecologo,diabetologo, ostetrica, neonatologo, infermiere, dietista e medici di medicina generale). Predisposizione di procedure scritte per il follow-up della gravidanza e la gestione del travaglio e parto;
- Adozione nei Punti Nascita regionali del percorso assistenziale per il nato da mamma diabetica, con predisposizione di procedure scritte;
- Implementazione di un sistema di raccolta dati sul diabete in gravidanza e di monitoraggio degli outcome materni e feto-neonatali;
- Verifica con individuazione di indicatori misurabili.

Dimensioni del problema

Ogni anno in Italia sono circa 1500 le gravidanze complicate da diabete pregravidico(*Piano sulla malattia diabetica http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1885_allegato. pdf)*;negli ultimi anni si è però osservato un significativo incremento del numero delle gravidanze complicate da diabete per l'aumento della frequenza del diabete tipo 2 in età riproduttiva (*Endocrine Society's Clinical Guidelines. diabetes and Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4227-4249;Metzger B, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recomendations of the Fifth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007:30;S251-S260; Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, et al. Epidemiology of Diabetes in pregnancy: a review of italian data. Diabetes Nutr Metab 2004;17:358-367; Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Pregnancy complicated by*

type 2 diabetes: An emerging problem. Diabetes Res Clin Pract 2008;80:2-7;).

PREMESSA:

Modificazioni metaboliche in corso di gravidanza nelle donne con diabete pregestazionale

La gravidanza è caratterizzata da un rimodellamento endocrino metabolico che si può riassumere in una riduzione della sensibilità insulinica, in un aumento della risposta β-cellulare, in un modesto aumento delle glicemie, principalmente di quelle post-prandiali. (*Buchanan TA. Carbohydrate metabolism in pregnancy: normal physiology and implications for diabetes mellitus. Isr J Med Sci 1991; 27: 432;Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancies. In: Dielmis J, Desoye G, Ivanisevic M, eds; Diabetology of pregnancy. Basel. Karger 2005; 34-45.*2,) ed in una alterazione dei livelli circolanti di acidi grassi, trigliceridi, colesterolo e fosfolipidi (*Knoop RH, Bonet B, Lasuncion MA, Montelongo A, Herrera E. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In:Herrera E, Knoop RH, eds. Perinatal Biochemistry. Boca Raton. CRC Press 2006; pp 19-514*).

I cambiamenti della funzione β-cellulare avvengono contemporaneamente allo sviluppo dell'unità feto-placentare e alla produzione di ormoni, quali la somatotropina corionica umana (HCS), il progesterone, il cortisolo e la prolattina, in grado di indurre insulino-resistenza. Tali modifiche sono da considerarsi adattamenti indispensabili a garantire un flusso costante di elementi nutritivi verso il feto, per fare fronte alle sue necessità energetiche e di crescita e per consentire una adeguata preparazione dell'organismo materno al parto ed alla lattazione (*Buchanan TA. Carbohydrate metabolism in pregnancy: normal physiology and implications for diabetes mellitus. Isr J Med Sci 1991; 27: 432.3; Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancies. In: Dielmis J, Desoye G, Ivanisevic M, eds; Diabetology of pregnancy. Basel. Karger 2005; 34-45.*).

La prima fase della gravidanza può essere definita come "fase anabolica materna"ed è caratterizzata da un

incremento delle riserve energetiche materne e da uno scarso apporto energetico al feto. Con il progredire della gestazione e con le aumentate richieste nutrizionali da parte del feto, la prima fase sfuma nella seconda, detta "catabolica materna" o "anabolica fetale", finalizzata all'accrescimento fetale (*Freinkel N, Metzger BE, Nitzan M, Daniel R, Surmaczynska BZ, Nagel TC. Facilitated anabolism in late pregnancy:some novel maternal compensations for accelerated starvation. In: Malaisse WJ, Pirart J, Vallance-Owen J (eds) Diabetes Excerpta Medica, Amsterdam, 1974*).
Nel primo trimestre di gravidanza, si assiste ad un progressivo aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'insulina, secondario all'aumentata concentrazione del progesterone, degli estrogeni, della somatotropina corionica,del lattogeno placentare, della prolattina e del cortisolo, che induce un aumento del numero delle cellule pancreatiche e della loro funzione. L'iperinsulinemia favorisce un accumulo tissutale ed epatico di glicogeno ed una maggiore utilizzazione di glucosio.
Nella seconda fase della gravidanza, caratterizzata dall'accrescimento fetale, l'evento metabolico fondamentale è costituito dalla progressiva insulino-resistenza che consente di spostare il flusso nutrizionale verso il feto (*Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Phisiol 1993; 264*).
Le modificazioni dell'omeostasi glucidica, tipiche della gravidanza, possono interferire sensibilmente sulla stabilità metabolica della donna diabetica, con conseguenti ripercussioni sulla conduzione terapeutica del diabete pregravidico.
I fenomeni dell'anabolismo facilitato e del digiuno accelerato determinano poi una modificazione delle normali oscillazioni dei valori glicemici nell'arco delle 24 ore, con una tendenza all'abbassamento dei valori glicemici a digiuno e all'aumento dell'entità dei picchi post-prandiali. Da ciò può derivare una marcata instabilità metabolica che, insieme all'aumentato fabbisogno insulinico, costituisce l'elemento dominante dei mesi di gestazione nella donna diabetica. Un'altra

modificazione caratteristica dello stato di gravidanza, conseguente agli elevati livelli di ormoni placentari circolanti, è una progressiva attenuazione dei meccanismi di controregolazione insulinica, che espongono la paziente ad un rischio di ipoglicemia sensibilmente aumentato in corso di terapia insulinica (*Ter Braak EWMT, Evers IM, Erkelens DW, Visser GHA: Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18: 96-105.*).

Effetti del diabete sulla gravidanza:Malformazioni congenite e mortalità neonatale

Numerosi studi dimostrano come il rischio di malformazioni aumenti in relazione al grado di alterazione glicometabolica presente nella fase periconcezionale (*Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of Diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991;265:731-736; Mills JI, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh week. Implications for treatment. Diabetes 1979;28:292-293*). Le principali malformazioni congenite si determinano nelle prime 7-8 settimane di gestazione (*Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al. Pre-conception care of Diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. Diabetes Care 1996;19:514-541*). Un'analoga relazione esiste fra scompenso metabolico peri-concezionale e tasso di abortività precoce (*American Diabetes Association - Preconception Care of woman with Diabetes in pregnancy. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1);S76-78*).

Nonostante siano stati compiuti numerosi progressi nella conduzione delle gravidanze complicate da diabete (*Kizmiller JL. Sweet success with diabetes: the development of insulin therapy and glycemic control for pregnancy. Diabetes Care 1993; 16 (3): 107-121; Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin DG, Jovanovic-Peterson J, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes:glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991; 265: 731-6; Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA. Can pre-pregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? BMJ*

1990; 301: 1070-4), la frequenza delle malformazioni congenite rimane ancora elevata nei nati da madre con diabete sia di tipo 1 che di tipo 2 (*Casson I F, Clarke C A, Howard C V, McKendrick O, Pennyccok S, Pharaoh P Oet al.Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. BMJ 1997; 315: 275-8;Hawthorne G, Irgens LM, Lie RT. Outcome of pregnancy in diabetic women in northeast England and in Norway, 1994-1997. BMJ 2000; 321: 730-1. Diabetes and Pregnancy Group France. French multicenter survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2990-3;. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JD, Moeller M et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies. A nationwide, population based study. Diabetes Care 2004; 27: 2819-23; Penney GC, Mair G, Pearson DW. Outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes in Scotland : a national population-based study. BJOG 2003; 110: 315-8.: Evers IM, Devalk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. BMJ 2004; 328: 915-9; Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80: 2-7.*11-17*; Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with Type 1, Type 2 and gestational diabetes. Diabetic Medicine 2002; 19: 322-6;*), raggiungendo anche in Italia una frequenza tra il 6 ed il 10%, 5-10 volte superiore a quella delle donne non diabetiche (*Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, Bonomo M, Parretti E, Mello G: for the Scientific Committee of the GISOGD Group. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. Nutr Metab & Cardiovasc, 2008 May;18(4):291-7*).

I riscontri di numerosi studi clinici e sperimentali hanno portato all'attuale opinione, secondo cui le malformazioni correlate al diabete derivano da una disregolazione dei processi di sviluppo durante l'organogenesi causata da alterazioni metaboliche, mediate principalmente dell'iperglicemia,che si realizzano nelle prime settimane di

gestazione (*Miodnovik M, Minouni F. Maior malformations in infants of IDDM women: vasculophaty and early first trimester poor glycemic control. Diabetes Care 1988; 11: 713-8;Mills JL, Bacher L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mother occur before the seventh gestational week: implications for treatment. Diabetes 1979; 28: 292;Nazer J, Ramirez R. Congenital malformations in the offspring of diabetic mothers. Rev Med Chil 2000; 128(9): 1045-52*).
Elevati valori di HbA1c (*Miller E, Hare JW, Cloherty JP et al. Elevated maternal haemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. N Engl J Med 1981; 304: 1331; Green MF, Elare JW, Cloherty JP et al. First trimester haemoglobin A1c and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. Teratology 1989; 39: 225*) alla fine del primo trimestre sono stati messi in relazione con un'aumentata incidenza delle principali malformazioni congenite, ma anche modesti incrementi di HbA1c nelle prime fasi della gravidanza sono correlati ad un aumentato rischio di malformazioni nelle pazienti gravide con diabete di tipo 1 (*Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 2000; 43: 79-82.*25). Una metanalisi (*Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregancy diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1920-5*) ha permesso di calcolare che, nelle gravide con diabete pregestazionale, per ogni incremento, rispetto al range di normalità, di una unità della deviazione standard della HbA1c, misurata nel periodo periconcepimento, il rischio di avere un bimbo malformato aumenta di 1,2 OR (95% IC: 1,1-1,4). Questi studi mettono in evidenza l'importanza del buon controllo metabolico nella fase di programmazione della gravidanza complicata da diabete.
Glicemie vicine alla normalità, comunque, non proteggono completamente dalla comparsa di malformazioni congenite e ciò ha suggerito l'esistenza di altri fattori che possono

contribuire a determinare la teratogenesi del diabete (*Jovanovic L, Peterson CM: Diabetes and pregnancy: teratology toxicity and treatment. Praeger publisher, New York, 1986; Eriksson UJ, Dahlstrom UE, Lithell HO. Diabetes in pregnancy: influence of genetic background and maternal diabetic state on the incidence of skeletal malformations in the fetal rat. Acta Endocrinol 1986; 277: 66-70; Buchanan TA, Denno KM, Sipos GF, Sadler TW. Diabetic teratogenesis: in vitro evidence for multifactorial etiology with little contribution from glucose. Diabetes 1994; 43: 656-60; Mills JL. Malformations in infant of diabetic mothers. Teratol 1982; 25: 385-94 ;Erikson UJ, Dahlstrom E, Larsson KS, Hellestrom C. Increased incidence of congenital malformations in the offspring of diabetic rats and their prevention by maternal insulin therapy. Diabetes 1982; 31: 1-6 ;Reece EA, Wiznitzer A. Cellular and biochemical mechanisms of diabetic embryopathy. Isr J Obstet Gynecol 2001; 12: 148-58.: Freinkel N. Diabetic embryopathy and fuel-mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. Horm Metabol Res 1988; 20: 463-75; Hagay ZJ, Weiss Y, Zusman I, Peled-Karman M, Eriksson UJ, Groner Y. Prevention of hyperglycemia associated embryopathy by embryonic overexpression of the scavanger copper zinc superoxide dismutage gene. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1036-41 ; Buchanam TA, Schemmer JK, Freinkel N. Embriotoxic effects of brief maternal insulin hypoglycemia duryng organogenesis in the rat. J Clin Inv 1986; 78: 643-649;Baker L, Piddington R, Goldman A, Egler J, Moehring J. Myoinositol and prostaglandins reserve the glucose inhibition of neural tube fusion in cultured mouse embryos. Diabetologia 1990; 33: 593-6; Reece A, Homko CJ. Prepregnancy care and the prevention of malformations in the pregnancy complicated by diabetes. Clin Obstet Gynaecol 2007; 50: 990-7.* 37).

Le malformazioni associate alla gravidanza complicata da diabete interessano soprattutto il sistema nervoso centrale (anencefalia, encefalocele, sindrome di regressione caudale), l'apparato scheletrico (agenesia vertebrale) e quello cardiocircolatorio (tetralogia di Fallot) .

Malformazioni più frequenti nella gravida con diabete pregestazionale

Trasposizione vasi	Sindrome da regressione caudale
Gastroschisi	Anencefalia
Ipoplasia cardiaca	Encefalocele
Atresia esofago	Agenesia sacro
Meningomielocele	Displasia renale

Per quanto riguarda la mortalità perinatale, questa comprende tutti i decessi di feti dalla 28a settimana di gestazione alla nascita, e tutte le morti di bambini nati vivi nella prima settimana di vita (*Rosenn B, Miodovnik M, Combes CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glicemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin dependent diabetes mellitus. Obstet Gynecol 1994; 84:515-20. ; Stephen L W, Reg S, Stuart R, Rollin B, Edgar JL. Prediabetes and perinatal mortality. Diabetes Care 2000; 23: 1752-4)*: tale complicanza, benché la sua frequenza si sia ridotta con il miglioramento delle tecniche di sorveglianza materno- fetale, è ancora oggi 3-5 volte più frequente nelle donne gravide diabetiche rispetto alle non diabetiche (*Inkster M, Fahey TP et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus:systematic review of observational studies. BMC pregnancy and Childbitrh 2006; 6: 30*-40).

La mortalità perinatale intra ed extrauterina aumenta progressivamente dopo la 36a settimana di gestazione, specialmente in donne insulino-dipendenti con cattivo controllo metabolico, complicanze vascolari, chetoacidosi, preeclampsia, tutte condizioni che comportano una riduzione del flusso placentare causando ipossia cronica (*Gindes L, Chen R, Perri T, Peled Y, Pardo J, Bar J, Schindell B, Feldberg D, Kaplan B, Hod M. Perinatal morbidity in*

offspring of diabetic mothers. Isr J Obstet Gynecol 2001; 12: 165-71). Condizioni fetali associate a mortalità perinatale sono le malformazioni congenite, l'asfissia neonatale, le infezioni (soprattutto le sepsi), la cardiopatia ipertrofica fetale (*Tenenbaum-Gavish, Oron G, Chem R. Early pregnancy loss and perinatal mortality. In textbook of Diabetes and Pregnancy, second edition; Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A, eds, Informa Healthcare,2008; pp 493-501*). Tale complicanza è molto comune nelle gravidanze complicate da diabete ed è caratterizzata da ipertrofia del setto interventricolare che può determinare ostruzione al flusso del sangue nel ventricolo sinistro con insufficienza cardiaca. Ancora ignoti sono i fattori responsabili; sembrano essere coinvolti, comunque, l'iperinsulinemia fetale ed i fattori di crescita (*Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, et al. Pathological ventricular hypertrophy in the offspring diabetic mothers.Eur hearth J 28: 1319-25, 2007;Veber HS. Cardiac growth in fetuses of diabetic mothers with good metabolic control. J Pediatr 2001; 118:103-7*).

Complicanze neonatali e perinatali

Le alterazioni metaboliche che si verificano in gravidanza determinano, a carico del feto, anche una elevata morbilità riconducibile, in primo luogo, ad alterazioni della crescita (*Catalano PM. Fetal growth in normal and diabetic pregnancy. In textbook of Diabetes and Pregnancy, second edition; Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, DeLeiva A, eds, Informa Healthcare, 2008; pp 79-85*).

Un alterato assetto metabolico materno influenza le curve di crescita fetale, in quanto modifica sia qualitativamente che quantitativamente il passaggio transplacentare di nutrienti. Secondo una prima ipotesi (*Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn. Munksgaard Ed., Copenhagen, 1967*), l'iperglicemia materna indurrebbe un eccessivo passaggio transplacentare di glucosio con conseguente iperglicemia fetale, iperinsulinemia compensatoria, eccessivo sviluppo dei tessuti insulino- sensibili (tessuto adiposo, muscolare scheletrico e miocardico, epatico, isole di Langherans), crescita fetale accelerata e quindi macrosomia; inoltre, non solo il glucosio ma anche gli acidi

grassi e gli aminoacidi passano la placenta e contribuiscono alla teratogenesi mediata da substrati, per il loro effetto stimolante la secrezione di insulina fetale (*Freinkel N, Cockroft DL, Lewis NJ et al. Mc Collum Award Lecture. Fuel-mediated teratogenesis durning early organogenesis : the effect of increased concentrations of glucose, ketones or somatomedin inhibitor during rat embrio culture. Am J Clin Nutr 1986; 44: 986-95*).

Una eccessiva crescita fetale, soprattutto a carico dei tessuti insulino-sensibili, è certamente la complicanza perinatale più frequente nelle gravidanze complicate da diabete. La macrosomia viene definita come peso alla nascita uguale o superiore a 4 kg o, più correttamente, come peso alla nascita superiore o uguale al 90° centile per l'età gestazionale (LGA) con riferimento ad apposite curve di crescita specifiche per ogni popolazione. Circa il 70% delle macrosomie neonatali sono riconducibili a fattori genetico-costituzionali e gravidanze prolungate (*Lindsay RS, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Secular trends in birth weight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers. Diabetes Care 2000; 23 (9): 1249-54.; Di Cianni G, Benzi L, Bottone P, Volpe L, Orsini P, Muru S, Casadidio I, Clemente F, Navalesi R. Neonatal outcome and obstetric complication in women with gestational diabetes. Int J Obes Relat Metab Disord,1996; 20:445-9*). La macrosomia del neonato da madre diabetica è tipicamente dismorfica per la crescita maggiore e sproporzionata del tronco (spalle ed addome) rispetto alla testa; è pertanto ad alto rischio di complicanze ostetriche come la distocia di spalla (*American College of Obstetricians and Gynaecologists. Fetal macrosomia. ACOG Practice Bullettin No 22.Washington DC: ACOG; 2000*).

L'ipoglicemia neonatale, (glicemia <40 mg/dl), conseguenza del venir meno, con la recisione del cordone ombelicale, dell'apporto nutritivo materno in un neonato iperinsulinemico è in parte ascrivibile all'iperfunzione insulare pancreatica, in parte alla difettosa attività controinsulare delle catecolamine e/o del glucagone, oltre che alla diminuita immissione in circolo di glicogeno epatico, ed è una complicanza neonatale tipica della gravidanza diabetica (*Cordero L, Landon MB.*

Infant of diabetic mother. Clin Perinatol 1993; 20: 635-48).
In circa la metà dei neonati si può avere ipocalcemia (Ca <7 mg/dl) che appare correlata anch'essa, come l'ipoglicemia, all'improvvisa cessazione di nutrienti dalla madre al feto. La severità di tale condizione sembra essere legata al grado di compenso del diabete materno, al distress neonatale, al grado di immaturità.
Anche l'ipomagnesiemia (Mg <1,5 mg/dl) sembra essere correlata agli stessi fattori descritti per l'ipocalcemia. I sintomi caratteristici di questa riduzione ematica di elementi sono ipereccitabilità neuromuscolare, irritabilità, apnea ed occasionalmente convulsioni.
L'iperbilirubinemia (bilirubinemia totale >12 mg/dl) sarebbe determinata oltre che dai consueti fattori patogenetici (prematurità, alterata coniugazione della bilirubina a livello epatico, alterazioni del circolo entero-epatico) anche da un'aumentata eritropoiesi stimolata dall'iperinsulinismo e da una maggiore emolisi dei globuli rossi, conseguenza della glicazione non enzimatica che conferisce maggiore rigidità della membrana (*Merlob P, Hod M. Short term implications: the neonate. In textbook of Diabetes and Pregnancy, second edition; Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A, eds, Informa Healthcare, 2008; pp 352-61*).
Altre complicanze sono la policitemia e la respiratory distress syndrome (RDS).
La prima, che ha un'incidenza fino al 30% nei figli di madre diabetica, è probabilmente da imputarsi, almeno in parte, alla condizione di iperglicemia-iperinsulinemia fetale che induce uno stato di ipossia cronica attraverso un ritardo nel passaggio dalla sintesi di emoglobina fetale (molto più affine all'ossigeno) a quella dell'adulto. La frequenza della RDS è 5-6 volte più elevata nei bimbi di madre diabetica rispetto ai nati da madre non diabetica (*Robert MF, Neft RK. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. New Engl J Med 1976; 294: 357-60*) e, benché la sua frequenza si sia ridotta considerevolmente negli ultimi anni con il miglioramento delle tecniche di sorveglianza materno-fetale, essa è ancora una complicanza severa del diabete in gravidanza.

L'iperinsulinemia fetale conseguenza dell'iperglicemia materna è la causa principale di tale complicanza; l'iperinsulinemia fetale agisce determinando un'alterazione della produzione di surfattante da parte dei pneumociti con conseguente ripercussione sulla dinamica respiratoria.

Diabete pregestazionale:rischi per il feto ed il neonato

Malformazioni congenite	Iperbilirubinemia
Macrosomia	Policitemia
Traumi fetali-distocia di spalla	Distress respiratorio
Ipoglicemia neonatale	Ipocalcemia
Altro...	

Complicanze materne mediche ed ostetriche

La comparsa di complicanze mediche ed ostetriche nel corso della gravidanza diabetica, rappresenta una seria minaccia per la salute della madre. Le complicanze metaboliche cui può andare incontro la paziente diabetica in gravidanza sono l'ipoglicemia e la chetoacidosi (*Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni C. Hipoglycemia in diabetic pregnancy. In textbook of Diabetes and Pregnancy, second edition; Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A, eds, Informa Healthcare, 2008; 333-37;Yogev Y, Ben-Haroush, Hod M. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. In textbook of Diabetes and Pregnancy, second edition, Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A, eds, Informa Healthcare, 2008*).

Studi clinici retrospettivi hanno messo in evidenza che le gravidanze diabetiche complicate da episodi di ipoglicemia non si accompagnano ad una frequenza maggiore di malformazioni, di alterata crescita fetale e di alterazioni cognitive del nato. L'ipoglicemia va comunque evitata perché è potenzialmente dannosa per la gravida (cadute, traumi, ecc.) .

La carenza assoluta o relativa di insulina, associata agli effetti degli ormoni dell'unità feto-placentare, tende a determinare un incremento progressivo dei livelli di glucosio, di lipidi e di aminoacidi. È importante quindi che la terapia insulinica nelle pazienti con diabete pregravidico, sia

continuamente adeguata in modo da ottenere sia la normalizzazione dei livelli glicemici sia la riduzione dei livelli dei lipidi, per evitare la chetoacidosi. La complicanza più temibile della chetoacidosi è rappresentata dalla mortalità fetale; recentemente, inoltre, è stata evidenziata una correlazione positiva tra livelli di corpi chetonici nella madre e lo sviluppo intellettivo nei nati (*Rizzo T, Metger BE, Burns WJ. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence.N Engl J Med 1991; 325: 911-6*). È quindi consigliabile eseguire il monitoraggio dei chetoni al mattino, in presenza di glicemia >200 mg/dl, in corso di malattie intercorrenti ed in caso di digiuno prolungato .
Le complicanze ostetriche nelle gravide diabetiche e la loro incidenza sono particolarmente elevate nei casi di scarso controllo glicemico. L'aborto spontaneo ha un'incidenza doppia rispetto alla popolazione normale. Si verifica prevalentemente entro la 15a settimana di gestazione.
L'*i*pertensione, che può aggravarsi in preeclampsia ed in eclampsia conclamata, ha una incidenza 2-3 volte superiore alla norma, e la gravità aumenta con l'età e con la presenza di complicanze vascolari e renali oltre che con la presenza di anticorpi antifosfolipidi materni.
Il polidramnios, relativamente frequente, si ritiene possa essere almeno in parte dipendente da una poliuria fetale secondaria all'iperglicemia. Il parto pretermine (sotto la 37a settimana compiuta di gravidanza), si può verificare per insorgenza spontanea, oppure può essere indotto per necessità di terminare la gestazione per complicanze materne e/o fetali con possibile aumento della mortalità perinatale. Si può parlare di un'incidenza vicina al 50% di parto pretermine nelle gravidanze diabetiche, dei quali più della metà sono parti spontanei.

Complicanze materne della gravidanza in donne con diabete

pregestazionale	
Ipoglicemia,cheto acidosi	Preeclampsia/eclampsia
Ipertensione gravidica	Travaglio pretermine
Pielonefrite,altre infezioni	Taglio cesareo
Insufficienza placentare	Aggravamento complicanze croniche
Poliidramnios	

Effetti della gravidanza sulle complicanze del diabete

Il nuovo assetto metabolico che si viene a creare durante la gravidanza ha effetti sullo sviluppo e decorso delle complicanze croniche della malattia di base (*Peled Y, Perri T, Chen R, Pardo J, Bar J, Feldberg D, Schindell B, Kaplan B, Hod M. Diabetic vascular complications and pregnancy. Isr J Obstet Gynecol 2001; 12: 193-6;Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. The relationship between pregnancy and long-term maternal complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetic Medicine 1995; 12: 494-97*). Una precoce identificazione ed un adeguato trattamento terapeutico, e un loro attento monitoraggio per tutta la durata della gravidanza, rappresentano gli strumenti idonei per impedire l'aggravamento della prognosi (*The diabetes control and complications trial research group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trials. Diabetes Care 2000; 23: 1084-91;Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brownn F, Coustan D, Reader DM, eds. Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy. Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care . ADA, 2008*).

Retinopatia

Se la gravidanza influenzi o meno lo sviluppo della retinopatia diabetica o la progressione della stessa non è ancora chiaro; alcuni studi riportano che la gravidanza è correlata ad una esacerbazione della retinopatia con una percentuale di progressione tra il 17 ed il 70% (*Serup L. Influence of pregnancy on diabetic retinopathy. Acta Endocrinol 1986; 277: 122*).

Il potenziale effetto negativo della gravidanza sulla retinopatia diabetica potrebbe essere spiegato da molteplici

fattori(*Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson;Horvat M, Maclean H, Goldberg L, Crock GW. Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12 year prospective study. Br J Opthalmol 1980; 64: 398-403*) come la presenza

di retinopatia severa al concepimento, il trattamento terapeutico,la durata del diabete,il controllo metabolico prima e durante la gravidanza e la presenza aggiuntiva di un danno vascolare per la presenza di ipertensione (*Lauszus F, Klebe JG, Bek T. Diabetic retinopathy in pregnancy during thigh metaboli control. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 367-70*).

Il trattamento della retinopatia diabetica, sia durante la gravidanza che al di fuori di essa, è rappresentato dalla fotocoagulazione con laser. La fotocoagulazione estensiva porta ad una significativa riduzione della formazione di complessi neovascolari nel 63% dei casi. I criteri dell'*Early Tratment Diabetc Retinopathy Study Research Group* raccomandano che le pazienti con retinopatia proliferante e/o edema maculare vengano trattate prima della gravidanza. Nelle gravidanze complicate da retinopatia diabetica alcuni autori ritengono che il parto cesareo rappresenti la scelta obbligata per evitare le possibili emorragie vitreali che la manovra di Valsalva potrebbe causare durante il parto spontaneo (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Opthalmol Clin 1987; 27: 254-64*).

Nefropatia

Durante la gravidanza, anche in donne non diabetiche, si riscontra un aumento del 40-60% della filtrazione glomerulare che, teoricamente, può accelerare la progressione verso la nefropatia nelle donne già diabetiche. Le diete con elevato contenuto proteico possono causare iperaminoacidemia e, di conseguenza, un aumento del GFR; l'aumentata assunzione proteica, che è consigliata e necessaria in gravidanza, può accelerare questo processo (*Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK. Preeclampsia in diabetic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:50-56*). Generalmente la gravidanza non determina alterazioni

permanenti della funzione renale anche nelle donne diabetiche normo e microalbuminuriche. In quelle con nefropatia incipiente si assiste ad un peggioramento della microalbuminuria che può assumere le caratteristiche della macroalbuminuria, spesso associata ad ipertensione arteriosa, nella seconda metà della gravidanza (*Krolewski AS, Warram JH. Natural history of diabetic nephropathy. How mach can it be changed? Diab Rev 1995; 3: 446-59*). La prognosi peggiora in soggetti affetti da nefropatia conclamata, con elevati valori di creatinina in epoca pregestazionale (*Mogensen CE, Klebe JG: Microalbuminuria and diabetic pregnancy. In Mogensen (Ed): The kidney and hypertention in diabetes mellitus. Kluwer Academic Publisher, Boston 1994; 381-8*).

Valori di creatinina superiori a 2 mg/dl determinano spesso un'interruzione pretermine della gravidanza per il progressivo peggioramento della nefropatia. Invece, livelli di creatinina superiori a 3 mg/dl sono difficilmente compatibili con la sopravvivenza fetale. Il riscontro di nefropatia incipiente o conclamata in epoca preconcezionale o anche la presenza precoce di micro o macroalbuminuria durante la gravidanza, richiedono la prescrizione di norme igieniche, il monitoraggio intensivo dei parametri della funzionalità renale, della coagulazione e della terapia dell'ipertensione, che molto frequentemente complica queste gravidanze (*Kimmerle R, Zab RP, Cupisti S, Somville T, Bender R, Pawlowsky B, Berger M. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. Diabetologia 1995; 38: 227-35*).

Ipertensione arteriosa

È definita da livelli di PA (Pressione Arteriosa) superiori a 140/90 mmHg registrati in qualsiasi momento della gravidanza o da un incremento di almeno 30 mmHg di sistolica e/o di 15 mmHg di diastolica o di 20 mmHg della PA media, rispetto ai rilevamenti effettuati nella prima fase della gravidanza. In base a criteri clinici, possiamo distinguere l'ipertensione in:

• *cronica* quando compare prima della 20a settimana di gestazione e persiste oltre 42 giorni dopo il parto;

• *transitoria* quando si manifesta dopo la 20a settimana di gestazione o nelle prime 24 ore dopo il parto;
• *preeclampsia* quando compare dopo la 20a settimana di gestazione ed è accompagnata da proteinuria (>0,3 g nelle urine delle 24 ore) e/o edema che è spesso clinicamente evidente, ma talvolta si manifesta solo con un brusco ed ingiustificato aumento ponderale.

La prevalenza di ipertensione cronica è del 10-17% in gravidanze con diabete, aumentando con l'età e la durata del diabete, e predice l'aumento della percentuale di prematurità e di morbilità neonatale, specie se associata alla presenza di preeclampsia, la cui incidenza, in donne con diabete precedente alla gravidanza, aumenta dal 18% (donne senza ipertensione cronica o proteinuria) a circa il 30% (quando almeno una delle condizioni è associata) (*Kimmerle R, Zab RP, Cupisti S, Somville T, Bender R, Pawlowsky B, Berger M. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. Diabetologia 1995; 38: 227-35; Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC, Grigsby JL, Siddigi A. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1180-9; Kitzmiller JL, Combs CA. Diabetic nephropathy and pregnancy. Obstet and Gynecol Clin of North America 1996; 23: 173-203;Combs A, Kitzmiller JL. Diabetic nephropathy and pregnancy. In Morgensen CE (Ed): The kidney and hypertension in diabetes mellitus. Kluwer Academic Publishers, Boston 1994; 389-400; Sibai BM. Haemodynamics of preeclampsia. Clin Perinatal 1991; 18: 727-47*).

Neuropatia

La neuropatia periferica del diabete può essere presente, nelle sue diverse forme, nella paziente gravida, ma la rilevanza di questo specifico problema durante la gravidanza è poco conosciuta. La mancanza di studi adeguati a riguardo, oltre all'assenza di osservazioni sistematiche, è probabilmente associata al fatto che la neuropatia diabetica sintomatica rilevante o invalidante (grado 2b e 3 della stadiazione della gravità secondo Dyck) è infrequente. Pochi

sono gli studi che hanno valutato l'effetto della gravidanza sulla neuropatia periferica ed autonomica (*Dyck PJ, Karnes JL, O'Brein PC, Litchy WJ, Low PA, Melton III LJ. The Rochester Diabetic Neurophaty Study: Reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity.*

Neurology 1992; 42: 1164-170;Lapolla A, Cardone C, Paiusco P, Negrin P, Barison A, Bruttomesso D, Maroso A, Fedele D. Retinopathy and peripheral neuropathy in insulin-dependent diabetic pregnancies. Diab Nutr Metab 1990; 3 (2): 105-7).Non emergono, comunque, dati di evidenze di peggioramento importante di tale complicanza .L'unica valutazione necessaria da eseguire, nella fase di programmazione della gravidanza è lo studio della neuropatia autonomica con valutazione dell'eventuale presenza di gastroparesi, per non incorrere nel rischio di irregolare assorbimento dei nutrienti, malnutrizione ed importanti escursioni glicemiche dovute all'aumentata frequenza di nausea e vomito.

Macroangiopatia

Anche in questo caso, i dati in letteratura riguardanti l'outcome della gravidanza sono molto pochi, probabilmente perché si tratta di una complicanza che necessita di diversi anni per svilupparsi e spesso, quando compare, la donna ha terminato il suo ciclo riproduttivo.

Comunque, nelle pazienti affette da cardiopatia ischemica, le modificazioni del sistema cardiovascolare associate alla gravidanza (aumentato output cardiaco,aumentato consumo di ossigeno) possono determinare una insufficiente ossigenazione del miocardio con conseguente angina e/o infarto. Da un'analisi di alcuni lavori condotti tra il 1958 ed il 1998, sono stati riportati 20 casi di madri diabetiche che hanno presentato un IMA o episodi di angina prima, durante o subito dopo il parto. Tra le 7 donne in cui l'evento si è manifestato prima della gravidanza, non vi è stata né mortalità materna né mortalità fetale; tra le 13 donne in cui l'evento si è manifestato durante la gravidanza e/o il puerperio, 7 sono decedute e così pure i loro nati (*Reece EA, Egan JFX, Coustan DR. Coronary artery disease in diabetic pregnances. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 150-*

1).
La presenza di coronaropatia comunque, nonostante un miglioramento negli ultimi anni delle tecniche di assistenza alla madre ed una implementazione del counseling delle pazienti stesse, deve essere attentamente valutata e

potrebbe costituire una controindicazione alla gravidanza.

Management del diabete in gravidanza
Programma pre-concepimento
Numerosi studi hanno dimostrato che per prevenire la morbilità materna e fetale ma, soprattutto, le malformazioni congenite nelle donne affette da diabete pregravidico,è indispensabile che la gravidanza venga programmata (*Holing EV, Shaw Beyer C, Brown ZA, Connell FA: Why don't women with diabetes plan their pregnancies?Diabetes Care 1998; 21: 889-95.*).
Per tale motivo è necessario inserirle in un programma pre-concepimento che dovrebbe essere condotto da una "equipe multidisciplinare di cura" in cui i vari specialisti che la compongono (diabetologo, ginecologo, ostetrico, infermiere professionale,dietista), lavorino con la paziente al conseguimento di una serie di obiettivi che sono indispensabili per il buon esito della gravidanza (*Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offsprings of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. Q J Med 2001; 435-44.*).
Obiettivo specifico della programmazione è quello di raggiungere prima del concepimento un buon controllo metabolico.
È indispensabile quindi che la donna diabetica venga inserita in un programma educativo intensivo che non deve solo informare, ma anche motivare la paziente in modo che possa collaborare attivamente al raggiungimento del buon controllo metabolico. Il counseling pregravidanza deve iniziare il prima possibile per le pazienti affette da diabete di tipo 1, ed al primo riscontro di malattia per le pazienti con diabete di tipo 2. La paziente ed il partner devono essere messi al corrente dei possibili rischi per la madre e per il

nascituro di una gravidanza non programmata;inoltre questi dovranno ottenere, prima del concepimento e mantenere durante la gravidanza, un buon controllo metabolico, e dovranno utilizzare un metodo contraccettivo fino al raggiungimento di un controllo glicemico ottimale (*Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, Arcangeli A, Di Benedetto A, Di Berardino P, Fresa R, Napoli A, TorloneE, Vero R, Vitacolonna E, Di Cianni G. Care of diabetes pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. Scientific Committee of the 'MAMMA SERENA' Interassociative Study Group. Diabet Med 2008;25 (3): 379-80 ;Zaidise I, Zlotzower M. Pre-pregnancy evaluation, counseling and treatment for pregestational diabetes mellitus. Isr J Obstet Gynecol 2001; 12: 185-92; Kjos SL. Contraceptive options for women with diabetes. Isr J Obstet Gynecol 2001; 12: 197-9; Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH,Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosen BM, Thomas AM, Kirkman MS. Managing preexisting diabetes in pregancy. Diabetes Care 2008;31: 1060-79*).

Programmazione preconcepimento

Ottimizzazione del controllo metabolico	Glicemia tra 70 e 140 HbA1c nel range di normalità
Ottimizzazione della terapia insulinica	Nelle donne con diabete di tipo 2 sospensione degli ipoglicemizzanti orali
Stabilizzazione delle complicanze	Valutazione clinica e terapeutica di dislipidemie,ipertensione arteriosa,tireopatie
Valutazione dell'automonitoraggio glicemico e della gestione del diabete aderenza alle norme comportamentali	Valutazione della condizione psicologica e sociale

Controindicazioni alla gravidanza

Ad un secolo di distanza dai primi studi riguardanti il diabete ed il concepimento, possiamo asserire che, nonostante i passi da gigante effettuati, a tutt'oggi esistono controindicazioni nell'intraprendere una gravidanza. La scoperta di una complicanza sicuramente collegata al diabete può, comunque, essere considerata una controindicazione assoluta o relativa alla gravidanza, a seconda dello stadio.

Controindicazioni alla gravidanza

Cardiopatia ischemica	Retinopatia proliferante attiva,non trattata
Insufficienza renale 1. Clearance creatinina <50 ml/min 2. Creatininemia> 2 mg/dl 3. Proteinuria > 2 g/die	Ipertensione arteriosa severa(>140/90 mmHg,nonostante il trattamento
Severa gastroenteropatia,gastroparesi diabetica	

Monitoraggio metabolico in gravidanza

Il diabete in gravidanza deve essere attentamente monitorato, mediante frequenti controlli domiciliari (autocontrollo glicemico) e ambulatoriali finalizzati alla valutazione del controllo metabolico, del programma dietetico e terapeutico e della valutazione delle complicanze.
L'esigenza di mantenere il controllo metabolico a livelli ottimali in tutte le fasi della gestazione richiede l'individuazione di parametri su cui affidare il monitoraggio, che dovrà possedere caratteristiche di elevata sensibilità.
I parametri clinici e metabolici da monitorare in gravidanza sono il peso materno,la pressione arteriosa, l'esame urine completo, la glicemia e l' HbA1c.
L'obiettivo della cura prima del concepimento e durante il primo trimestre della gravidanza dovrebbe essere quello di ottenere il valore più basso possibile di HbA1c senza rischio di ipoglicemia per la madre. In particolare sono auspicabili valori il più vicino possibile al range di normalità.
In questo contesto è utile ricordare che nella gravidanza normale i livelli di HbA1c sono più bassi rispetto a quelli della gravidanza diabetica, e di questo si deve tener conto quando si analizzano i dati dell'HbA1c . Per quanto riguarda la glicemia, studi recenti, eseguiti in donne gravide normali, sia con automonitoraggio intensivo delle glicemie, sia utilizzando i nuovi sistemi di monitoraggio in continuo delle glicemie, hanno messo in evidenza che i valori di glicemia, sia a digiuno che post-prandiali, sono inferiori a quanto ritenuto precedentemente (glicemia a digiuno 70 mg/dl, glicemia 1a ora post-prandiale 108 mg/dl) .
Tali dati spiegano, almeno in parte, perché al miglioramento

del controllo glicemico ottenuto nelle donne gravide con diabete pregestazionale negli ultimi anni non si è accompagnata la riduzione del tasso di complicanze materno-fetali e indicano la necessità di riconsiderare gli obiettivi glicemici tuttora in uso.
Per ottenere tali obiettivi, nelle donne gravide con diabete

pregestazionale, sono consigliati schemi di autocontrollo intensificato, con rilievi sia pre- che post-prandiali e notturni (6-8 rilevazioni/die). In quest'ottica trova impiego l'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia, che oltre a permettere di individuare a 70 min dall'inizio del pasto il picco iperglicemico post-prandiale e fornire uno strumento per visualizzare ipoglicemie prolungate e asintomatiche specie nelle ore notturne , ha permesso di documentare le rapide fluttuazioni delle glicemie, che possono essere correlate alla presenza di malformazioni congenite.
Tali risultati rendono promettente l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia per la verifica del controllo glicemico e dell'efficacia delle modifiche terapeutiche, sia in fase di programmazione della gravidanza che nel corso della stessa.
Obiettivo altrettanto importante del monitoraggio del diabete è anche quello di prevenire le complicanze acute, quali la chetosi e l'ipoglicemia.
Per quanto riguarda il monitoraggio delle complicanze croniche, la paziente gravida dovrà sottoporsi all'esame del fundus oculi almeno una volta a trimestre o quando necessario. Il trattamento laser deve essere effettuato se compare un quadro di retinopatia proliferante. I parametri di funzionalità renale in gravidanza devono essere valutati con frequenza trimestrale o a scadenze più ristrette quando vi siano alterazione degli stessi .
L'ipertensione arteriosa preesistente alla gravidanza e l'ipertensione indotta da gravidanza sono frequenti nelle pazienti gravide diabetiche, perciò è necessario che il monitoraggio dei valori pressori sia eseguito frequentemente, sia in fase pre-concezionale sia durante tutta la gravidanza. Farmaci di elezione per il controllo della

pressione arteriosa in gravidanza restano l'α-metidopa e i calcio-antagonisti; gli ACE inibitori vanno sospesi in fase di preconcepimento, perché correlati ad un aumentato rischio di malformazioni; idiuretici ed i β-bloccanti sono sconsigliati in gravidanza, perché riducono il flussoplacentare .
L'eventuale insorgenza di preeclampsia va monitorata con frequenti controlli della PAO, della proteinuria e della comparsa di edema. Nell'eclampsia il monitoraggio della proteinuria, della creatinina clearance, dell'emocromo, dei parametri di coagulazione e di quelli feto-placentari sono importantissimi per stabilire il momento più opportuno per indurre il parto; il rapido peggioramento della funzionalità renale, l'aumento dei valori pressori, il grave ritardo di crescita, la sofferenza fetale, sono tutte indicazioni al parto immediato .

Tabella VII.
Monitoraggio metabolico in gravidanza

- HbA_{1c}
  Ogni 2-4 settimane
- Glicemia a digiuno
  Ogni 1-2 settimane
- Glicemia domiciliare
  6-8 volte al giorno
  Prima di ogni pasto e un'ora dopo; a volte anche nelle ore notturne
- Controllo ambulatoriale
  Ogni 1-2 settimane
- Studio delle complicanze
  Ogni trimestre

Tabella VIII. Monitoraggio metabolico in gravidanza		
Glicemia a digiuno	su sangue intero su plasma	<95 mg/dl <105 mg/dl
Glicemia 1 h post-prandiale	su sangue intero su plasma	<140 mg/dl <155 mg/dl
Glicemia 2 h post-prandiale	su sangue intero su plasma	<120 mg/dl <135 mg/dl
HbA_{1c}		nel range di normalità

Programma pre-concepimento

In Italia la percentuale di gravidanze programmate risulta inferiore al 50% nelle donne con diabete tipo 1 e al 40% in quelle con diabete tipo 2. La mancata programmazione della gravidanza e la carenza di centri di riferimento dedicati (*Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, et al. Care of Diabetes in pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. Diabet Med 2008;25:379-380*) fa sì che la situazione italiana sia ancora lontana dagli standard ottimali indicati dalla dichiarazione di St Vincent: rendere l'outcome della gravidanza diabetica simile a quella della gravidanza fisiologica. Ciò spiega, almeno in parte, sia l'incidenza di

malformazioni 5-10 volte maggiore nella popolazione diabetica rispetto la popolazione generale, sia l'elevata incidenza di parti pretermine e cesarei.
Un'attenta programmazione della gravidanza permette di ridurre sensibilmente il rischio di malformazioni congenite e la morbilità materno-fetale legata al diabete; nella donna diabetica la gravidanza non dovrebbe mai essere casuale, ma al contrario coincidere con l'ottimizzazione del controllo metabolico e la stabilizzazione delle complicanze croniche.
In considerazione del rischio di difetti del tubo neurale, già nella fase di programmazione della gravidanza è indicata l'assunzione di un supplemento di acido folico, al dosaggio di almeno 400 µg/die, da proseguire poi per l'intera durata della gestazione (*Bailey LB, Rampersaud GC, Kauwell GPA. Folic acid supplements and fortification affects the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolvine science. J Nutr 2003;133:1961S-1968S ;Wilson RD. Pre-conception vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2007;29:1003-1026*). In questo contesto, è da segnalare che le linee-guida NICE del 2008 suggeriscono (*National Institute for Clinical Excellence: Diabetes in pregnancy. London: NICE, 2008 (CG63)*) nelle donne diabetiche una posologia di 5 mg/die, da proseguire fino al termine del primo trimestre di gestazione, analogamente ad altre categorie a elevato rischio per questo tipo di embriopatia.Studi non randomizzati hanno dimostrato la possibilità di ridurre significativamente l'incidenza di malformazioni con programmi di intervento pre-concezionali (*Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of Diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991;265:731-736 . Mills JI, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh week. Implications for treatment. Diabetes 1979;28:292-293 , Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, et al. Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. Am J Obstet Gynecol 1986;155:293-97*

Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al. Pre-conception management of insulin-dependent Diabetes: impro?vement of pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1991;77:846-849 Tchobroutsky C, Vray MM, Altman JJ. Risk/benefit ratio of changing late obstetrical strategies in the management of insulin-dependent diabetic pregnancies: a comparison between 1971-1977 and 1978-1985 periods in 389 pregnancies. Diabete Metab 1991;17:287-294 Willhoite MB, Bennert HW Jr, Palomaki GE, et al. The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes: the experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. Diabetes Care 1993;16:450-455).L'esigenza di arrivare al concepimento con il miglior controllo metabolico possibile richiede un particolare impegno nei mesi precedenti,

possibile solo con una programmazione della gravidanza. A tale riguardo, le nuove linee guida NICE, pubblicate nel febbraio 2015, raccomandano un obiettivo di HbA1c pre-concepimento <6.5% e sconsigliano il concepimento in caso di valori di glicata >10% (*NICE guidelines. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period NICE guideline. Published: 25 February 2015, nice.org.uk/guidance/ng3*).Inoltre, nelle donne con diabete pregestazionale (tipo1 o tipo2), l'American Association of Clinical Endocrinologists e l'American College of Endocrinology raccomandano i seguenti obiettivi glicemici, purché il loro raggiungimento non comporti un aumento del rischio di ipoglicemia: prima dei pasti e di notte fra 60–99 mg/dL (3.3–5.4mmol/L); dopo i pasti: 100–129mg/dL (5.4–7.1 mmol/L), con un valore di HbA1c ≤6.0%. (*American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan ENDOCRINE PRACTICE Vol 21 No. 4 April 2015,ADA 2015 Diabetes Care Volume 38, Supplement 1, January 2015)* Al momento, solo una minoranza delle gravidanze in donne diabetiche risulta programmata: anche in Europa la percentuale di programmazione rimane al di sotto del 50% (*Diabetes and Pregnancy Group France: French multicenter survey of*

outcome of pregnancy in women with pregestational Diabetes Diabetes Care 2003;26:2990-2993). In Italia, una indagine multicentrica ha evidenziato un insufficiente ricorso alla programmazione della gravidanza e alla contraccezione (. *Napoli A, Colatrella A, Botta R, et al; Italian Diabetic Pregnancy Study Group (SID). Contraception in diabetic women: an Italian study. Diabetes Res Clin Pract 2005;67:267-72*).Un programma di educazione sui temi della riproduzione e della sessualità femminile devedunque far parte del corrente approccio educativo rivolto a tutte le donne diabetiche in etàfertile seguite nei centri diabetologici. Un counselling mirato deve portare a un'effettiva programmazione, da iniziare mesi prima del concepimento, coinvolgendo eventualmente anche il partner e tutte le figure professionali che sono a contatto con la paziente diabetica.Il piano di programmazione della gravidanza deve comprendere diversi aspetti:

• Verifica della capacità di eseguire la terapia insulinica e adattarla ai valori della glicemia, di riconoscere e trattare le ipoglicemie, di praticare correttamente il monitoraggio glicemico domiciliare.

• Valutazione medica e laboratoristica dello stato di salute, screening della funzionalità tiroidea, studio delle complicanze. Si considerano controindicazioni alla gravidanza: malattia ischemica coronarica, retinopatia in fase attiva non trattata, ipertensione arteriosa grave, insufficienza renale (creatinina >3 mg/dl, filtrato glomerulare stimato 30 ml/min), gastroparesi diabetica.

• Valutazione psicosociale.

• Sospensione di farmaci potenzialmente tossici: ACE-inibitori, sartani, statine. E' stata dimostrata una tossicità degli ACE-inibitori già nelle prime settimane di gestazione (*Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006;354:2443-2451*); è quindi indicata la loro sospensione in fase di programmazione della gravidanza.

• Avvio alla terapia insulinica nelle pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali.

Mancano, infatti, a tutt'oggi evidenze certe sulla innocuità o meno di molte di queste sostanze nella fase della organogenesi.
L'ottimizzazione del controllo metabolico, con il perseguimento di valori di HbA1c prossimi al range di normalità, richiede solitamente l'impostazione della terapia insulinica intensiva tipo basal-bolus (sempre nel diabete pre-gestazionale tipo 1, molto spesso nel diabete pre-gestazionale tipo 2) con plurisomministrazioni sottocutanee o mediante l'utilizzo del microinfusore (CSII).
Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida aspart e lispro possono essere mantenuti o introdotti in terapia; anche l'uso degli analoghi ad azione ritardata, può essere preso in considerazione.

Devono essere programmate visite di controllo a cadenza orientativamente mensile da parte di un'équipe multidisciplinare comprendente, oltre al diabetologo, un infermiere esperto, un dietista e altre figure professionali richieste dalla situazione specifica.
Deve, inoltre, essere garantita un'efficace contraccezione fino all'ottimizzazione del compenso glicemico. Un documento con delle raccomandazioni su questo aspetto è stato elaborato dalla Società Italiana della Contraccezione in collaborazione col Gruppo Donna di AMD (*Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne con diabete. http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/Contraccezione nel-le _Donne _con_Diabete_definitivo%20rev%2011-7-13.pdf*).

Gestione durante la gravidanza
Numerose evidenze dimostrano ormai in modo inequivocabile come l'iperglicemia materna
nel corso della gravidanza comporti un aumentato rischio di morbilità e mortalità fetale (*DCCT: pregnancy outcome in the diabetes control and complication trials. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1343-53*); in particolare, un aumento delle complicanze perinatali si correla con i livelli glicemici registrati nelle ultime fasi della gravidanza. Nonostante questa consapevolezza, la gravidanza diabetica è ancora

gravata da un eccesso di morbilità materno fetale (*Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. BMJ 1997;315:275-278*).

Obiettivi glicemici

Anche se recenti segnalazioni, basate sia sui risultati dello studio HAPO (*The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002*) che sul controllo intensificato su sangue capillare (*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 2001;24:1319-1323*) o sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio (*Yogev Y, Ben Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight non diabetic pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2004;191:949-953*), hanno evidenziato come i valori glicemici nella gravidanza fisiologica siano notevolmente inferiori a quanto ritenuto precedentemente, nella gestione clinica della donna diabetica in gravidanza si fa ancora riferimento agli obiettivi indicati dall'ADA e fatti propri dalle maggiori società medico-scientifiche internazionali (**Tabella 32**).

Tabella 32. Obiettivi glicemici in gravidanza (sangue capillare intero)

A digiuno <95 mg/dl
1 ora dopo il pasto <140 mg/dl
2 ore dopo il pasto <120 mg/dl

Terapia nutrizionale

Obiettivi della terapia nutrizionale sono: assicurare un'adeguata nutrizione materna e fetale, fornire un adeguato apporto calorico, vitaminico e minerale garantendo un controllo glicemico ottimale senza determinare la comparsa di chetonuria (*Di Cianni G, Fatati G, Lapolla A, et al. La terapia dietetica nella gravidanza diabetica. AMD, ADI, SID 2006. www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2006/2006-terapia-dietetica-gravidan-za- diabetica.pdf; Kennedy E, Meyers L. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic*

Association nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. J Am Dietet Assoc 2002;102:1479-1488 ;Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the EASD: evidence based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:373-94 ; LARN revisione 2012 atti XXXV Congresso Nazionale SINU Bologna 22-23 ottobre 2012 42. Ministero della Salute. Gravidanza e allattamento:www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1000 _listaFile_ itemName_ 7_file.pdf)

La dieta deve essere personalizza in relazione alle abitudini alimentari, culturali, etniche, allo stato economico e al BMI pre-gravidico (**Tabella 33**).

Tabella IX.
La nutrizione nel diabete in gravidanza

- Medical Nutrition Therapy (MNT)
  Schema alimentare a contenuto controllato di CHO per garantire
  - ✓ Adeguata nutrizione
  - ✓ Appropriato incremento ponderale
  - ✓ Normoglicemia e assenza di chetonuria
- Obiettivi
  - ✓ Raggiungere e mantenere la normoglicemia
  - ✓ Consumare un contenuto calorico adeguato
  - ✓ Consumare cibi che apportino i nutrienti necessari per la salute materna e fetale
- Criteri clinici definiti per iniziare la terapia insulinica

Tabella 33. Determinazione del fabbisogno energetico e incremento ponderale raccomandato
Struttura BMI
(kg/m2)
Fabbisogno
energetico
kcal/kg/die
Aumento ponderale
(kg)
Sottopeso <18,5 40 12,5-18

Normopeso 18,5-25 30 11,5-16
Sovrappeso >25<30 24 7-11,5
Obese >30 12-24 5-7

E' importante ricordare che al fabbisogno energetico raccomandato nella **Tabella 33** devono essere aggiunte 340 kcal/die nel secondo trimestre di gravidanza e 450 kcal/die nel terzo trimestre .

Anche in caso di obesità grave, l'utilizzo di diete drasticamente ipocaloriche è controindicato: non bisogna quindi ridurre l'apporto calorico a valori inferiori a 1500 kcal/die. L'introito calorico complessivo deve essere distribuito in 3 pasti principali e 3 spuntini (metà mattino, metà pomeriggio e prima di coricarsi), con suddivisione delle calorie giornaliere secondo il seguente schema:

- prima colazione 10-15%;
- pranzo 20-30%;
- cena 30-40%;
- 3 spuntini 5-10%.

Lo spuntino serale dovrebbe contenere 25 grammi di carboidrati e 10 g di proteine per prevenire le ipoglicemie notturne e la chetosi al mattino al risveglio.

Il rapporto fra i diversi macronutrienti prevede il 50% di carboidrati (complessi, a basso indice glicemico), il 20% di proteine, il 30% di lipidi (mono-poliinsaturi), e una quantità di fibre pari a 28 g/die. Per contenere le escursioni glicemiche postprandiali può essere presa in considerazione una riduzione della quota di carboidrati, che comunque non è consigliabile ridurre al di sotto del 40% per il rischio di chetonuria.

Per quanto riguarda gli oligoelementi, in gravidanza si ha il raddoppio del fabbisogno di calcio, ferro e iodio.

Per le donne che non assumono latteo derivati si consiglia l'utilizzo di alimenti fortificati con calcio o di integratori; è da valutare anche l'eventuale supplementazione di ferro e si raccomanda l'utilizzo di sale iodato.

Sono sconsigliati l'assunzione di bevande alcoliche e di caffeina in quantità superiore a 300 mg/die (una tazzina di caffè espresso contiene da 30 a 50 mg di caffeina), che

possono determinare ritardi della crescita fetale. E' ammesso l'uso di aspartame, saccarina, acesulfame e sucralosio in moderate quantità.

Terapia insulinica

Fabbisogno insulinico

Il fabbisogno insulinico giornaliero in gravidanza varia notevolmente nell'arco della gestazione (0,7 U/kg nel 1 trimestre, 0,8 U/kg nel secondo e 0,9 U/kg nel 3 trimestre) (*43. Kitzmiller JL, Jovanovic L. Insulin therapy in pregnancy. In Hod M, Jovanovic L (eds). Textbook of Diabetes in pregnancy. London, Martin Dunits-Taylor & Francis Group 2003;359-378*).

L'autocontrollo domiciliare consente di mettere in atto rapidamente le opportune variazioni
della dose insulinica. Nelle donne insulino-trattate prima del concepimento è frequente riscontrare una diminuzione del

fabbisogno insulinico nel primo trimestre di gestazione(10-20%); in questo periodo, il profilo glicemico risulta spesso instabile, con tendenza a frequenti ipoglicemie notturne. Successivamente, il fabbisogno aumenta progressivamente, raggiungendo un "plateau" intorno alla 36ma settimana (l'aumento complessivo può essere del 100% o maggiore); il profilo glicemico tende a stabilizzarsi con il progredire della gravidanza.

Schemi di terapia insulinica

Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurisomministrazioni di insulina con schemi di tipo basal-bolus. E' necessaria l'impostazione di piani terapeutici individuali, tenendo conto dello schema in corso prima della gravidanza; una suddivisione indicativa del fabbisogno insulinico totale in gravidanza
può comunque prevedere:

- insulina ad azione rapida preferenzialmente un analogo rapido 50% della dose giornaliera suddiviso in 3 boli preprandiali (1/3 + 1/3 + 1/3);
- insulina ad azione ritardata per l'insulinizzazione basale 50% della dose giornaliera in 1 o più somministrazioni/die in relazione alla durata d'azione e ai profili glicemici.

Anche in questo caso rimane essenziale l'adeguamento

delle dosi in relazione al controllo
glicemico giornaliero (*American Diabetes Association. Use of insulin during pregnancy in preexsting Diabetes In: Medical management of pregnancy complicated by Diabetes (3nd ed). American Diabetes Association, Alexandria 2003;88-98*).
Iniziando una terapia insulinica in donne con diabete pregestazionale tipo 2 precedentemente in terapia orale, si può fare riferimento a una dose iniziale di 0,7 U/kg del
peso attuale, con una suddivisione della dose totale analoga a quella indicata sopra per il
diabete tipo 1 (*Jovanovic L, Kitzmiller JL. Insulin therapy in pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, et al., eds. Textbook of Diabetes in Pregnancy 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2008:205-216*).

Uso degli analoghi dell'insulina

Gli analoghi ad azione rapida presentano caratteristiche farmacologiche che li rendono particolarmente indicati in gravidanza, data l'importanza di controllare le escursioni glicemiche postprandiali . Per quanto concerne la sicurezza, la maggiore esperienza ha finora riguardato l'analogo lispro, per il quale non vi sono evidenze di azioni teratogene o di altri effetti negativi (*Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, et al. Bastyr EJ 3rd. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. Diabetes Care 1999;22:1422-7 Lapolla A, Dalfrà M, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by Diabetes: are insulin analogs a new tool? Diabetes Metab Res Rev 2005;21:241-252 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 2008;45:61-66. Carr KJ, Idama TO, Masson EA, et al. A randomised controlled trial of insulin lispro given before or after meals in pregnant women with type 1 diabetes--the effect on glycaemic excursion. J Obstet Gynaecol 2004;24:382-6 Cypryk K, Sobczak M, Pertyńska-Marczewska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. Med Sci*

Monit 2004;10:PI29-32. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2002;58:115-21. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. Diabetes Care 2007;30:e11. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational Diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;111:19-24 46-53) e dati del tutto rassicuranti sono stati ottenuti anche per aspart, in uno studio prospettico controllato randomizzato condotto su 322 gravide con diabete tipo 1, che non ha evidenziato un aumento delle complicazioni materne (*Mathiesen E, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglicemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. Diabetes Care 2007;30:771-776*) o fetali e perinatali (*Hod M, Damm P, Kaaja R, et al; the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparino insulin aspart with human insulin in 322 subjects. Am J Obstet Gynecol 2008;198:186.e1-186.e7*) nelle donne trattate con l'analogo, rispetto a quelle che utilizzavano insulina regolare umana. Si può quindi affermare che queste molecole possono essere usate con sicurezza in donne gravide; non vi sono invece, al momento,sufficienti dati sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina, anche se studi sulla riproduzione animale non hanno rilevato alcuna differenza fra questo farmaco e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto, o sviluppo post-natale(*American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Detection and diagnosis of gestational Diabetes Diabetes Care 2014;37(Suppl 1):S14-S80 Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes and pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendation for care. Diabetes Care*

2008;31:1060-10794. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada - Diabetes in Pregnancy. Can J Diabetes 2013;37:S168-S183 Bismuth E, Bouche C, Caliman C, et al. Vambergue. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: Guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Société francophone du diabète [SFD]). Diabetes & Metabolism 2012;38:205-216 1,4,6, Durnnald CP. Insulin analogues in the treatment of gestational diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2013:56;816- 826).
Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze scientifiche anche sull'utilizzo in gravidanza degli analoghi ad azione ritardata (*Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. Diabetes, Obesity & Metabolism 2013;15:888-900*). Per quanto concerne glargine, esistono diversi studi osservazionali (*Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. Diabet Med 2008;25:993-996. Gallen IW, Jaap Aj, Roland JM, et al. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. Diabet Med 2008;25:165-169*) e caso-controllo retrospettivi (*Price N, Bartlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. BJOG 2007;114:453-457 61. Poyhonen-Alho M, Roennemaa T, Saltevo J, et al. Use of insulin glargine during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:1171-1174*), i quali non hanno riportato esiti avversi, aumento delle malformazioni o tossicità sul feto e sul neonato. Una metanalisi, condotta su oltre 700 donne in gravidanza, ha dimostrato che la glargine ha una sicurezza sul feto paragonabile alla NPH (*Lepercq J, Lin J, Hall GC, et al. Meta-analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin glargine versus NPH Insulin during pregnancy. Obstetrics and gynecology International 2012;2012:64-90*). Dati rassicuranti arrivano anche dallo studio che ha valutato il passaggio placentare della glargine (. *Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study.*

Diabetes Care 2010;33:29-33), che è praticamente assente ai dosaggi che di solito si utilizzano in gravidanza.
Anche sull'utilizzo di detemir, vi sono nuove evidenze: sono stati pubblicati due studi osservazionali italiani (*Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, et al. Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 type 1 diabetic women. Diabetic Medicine 2009;26:1181-1182*
Sciacca L, Marotta V, Insalaco F, et al. Use of insulin detemir during pregnancy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20 e15-e16) su piccole casistiche di donne in gravidanza col diabete mellito tipo 1 e, recentemente, un studio controllato randomizzato multicentrico (*Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al; Detemir in Pregnancy Study Group. 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*

2012;35:2012-7 Hod M, Mathiesen ER, Jovanovič L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal. Obstetricians 2014;27:7-13). Lo studio ha valutato 310 donne affette da diabete tipo 1 randomizzate con detemir o NPH; il 48% aveva iniziato l'analogo detemir prima della gravidanza e il 52% entro le 8-12 settimane di gestazione. L'uso dell'analogo detemir ha evidenziato un significativo miglioramento delle glicemie a digiuno mentre per quanto riguarda i valori di emoglobina glicata ed episodi ipoglicemici non si sono osservate differenze con NPH. Per quanto concerne l'outcome fetale (abortività, mortalità perinatale e malformazioni congenite) non si sono osservate differenza signficative tra detemir e NPH.
L'insulina lispro protamina ottenuta dalla protaminazione dell'analogo rapido lispro presenta un profilo d'azione simile all'NPH. Al momento un solo lavoro (*Colatrella A, Visalli N, Abbruzzese S, et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension with NPH insulin in pregnant women with type 2*

and gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes. Int J Endocrinol 2013;2013:15-19) e un abstract sono stati pubblicati (*MG Dalfra, A Filippi, A Soldato, et al. Preliminary data on pregnancy outcome of diabetic mothers treated with basal insulin lispro-protamine in a multicenter study in northeast of Italy. Diabetologia 2013:56:S505*) relativi all'uso della lisproprotamina in gravide con diabete tipo 2 e GDM evidenziando una non inferiorità della molecola rispetto a NPH.
Non vi sono ad oggi evidenze sull'uso dell'insulina basale degludec in gravidanza.

Terapia insulinica con microinfusore

L'uso del microinfusore insulinico in gravidanza ha registrato negli ultimi anni un continuo incremento, soprattutto in fase di programmazione. Anche se i pochi trial clinici randomizzati (molto datati e condotti con strumenti di vecchia concezione)

non erano stati
in grado di dimostrare un effettivo vantaggio rispetto alla terapia multiniettiva, sia sul controllo metabolico sia sull'esito della gravidanza, alcuni recenti studi retrospettivi e caso controllo hanno segnalato una maggiore stabilità glicemica, con ridotte escursioni e più rari
episodi di ipoglicemia, probabilmente in conseguenza di un più fisiologico rilascio di insulina. E' inoltre segnalata un'ottima accettazione da parte delle pazienti, con ricadute positive sulla qualità di vita (*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 2000;182:1283-91*).
Una indagine multicentrica italiana ha valutato il grado di compenso metabolico e gli outcomes gravidici raggiunti con CSII rispetto a glargine, rilevando un compenso metabolico sovrapponibile, che comunque veniva raggiunto più precocemente con l'ausilio
del microinfusore (*Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, et al; Italian Group for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Pregnancy. 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 2011;37:426-31).
In base alle evidenze disponibili, al momento non vi è un'indicazione generalizzata all'uso di questi strumenti in gravidanza; essi possono tuttavia rappresentare una valida opzione in pazienti particolarmente complicate e instabili, meglio se applicati prima del concepimento, in fase di programmazione.
Prospettive interessanti paiono poi aprirsi con la disponibilità di sistemi integrati microinfusore/sensore del glucosio, che potrebbero permettere una maggiore aggressività terapeutica senza rischi aggiuntivi di ipoglicemia materna. Come detto più avanti nella sezione "monitoraggio metabolico", però, malgrado le esperienze cliniche positive riferite da molti Centri, mancano al momento evidenze forti a sostegno di un uso esteso di questi strumenti, che già ora, vanno comunque tenuti in considerazione per i casi più problematici (ad es. in presenza di *hypoglycemia unawareness*) (*Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: randomised clinical trial. BMJ 2008;25;337:a1680*).

Terapia insulinica durante il travaglio, il parto e il post-partum

L'ottimizzazione del controllo glicemico durante le fasi del travaglio e del parto è condizione indispensabile per il benessere del neonato. A tal fine, in special modo per prevenire l'ipoglicemia neonatale, i valori glicemici devono essere mantenuti entro valori molto ristretti (tra 70 e 120 mg/dl secondo alcuni autori, tra 70 e 90 mg/dl secondo l'ADA).
Per raggiungere questi obiettivi è necessario un frequente controllo della glicemia capillare
e l'infusione di insulina e glucosio secondo algoritmi predefiniti. Anche l'utilizzo del microinfusore durante il travaglio e il parto può essere utile a mantenere un buon compenso metabolico se l'equipe che segue la paziente durante il parto è stata formata

alla gestione della pompa (*Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. Diabetes Technol Ther 2013;15:328-34*).
Nel post-partum si ha una rapida e brusca diminuzione del fabbisogno insulinico; la terapia insulinica non dovrà essere ripristinata prima di un'ora dal parto e solo quando i valori glicemici siano costantemente superiori a 140 mg/dl.

Monitoraggio metabolico

Tutte le donne con diabete in gravidanza devono praticare autocontrollo domiciliare della glicemia. Schemi di autocontrollo intensificato, con rilievi sia pre- sia postprandiali e notturni (6-8 punti/die) devono essere effettuati in tutte le forme di diabete insulino-trattato.
La glicemia postprandiale è di estrema importanza e deve essere preferibilmente controllata dopo 1 ora dal pasto (*De Veciana M, Major C, Morgane T. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational Diabetes requiring insulin therapy. N Engl J Med 1995;333:1237-1241*).
Dati contradditori sono stati pubblicati sulla utilizzazione dei sistemi di monitoraggio continuo nella gestione terapeutica del diabete in gravidanza. Mentre, infatti, risultati incoraggianti sono venuti dall'applicazione di strumenti "professionali" a lettura retrospettiva, come guida all'adeguamento della terapia (*Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies - a pilot study. Diabet Med 2003;20:558-62; Kestilä KK, Ekblad UU, Rönnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:174-9 McLachlan K, Jenkins A, O'Neal D. The role of continuous glucose monitoring in clinical decision-making in Diabetes in pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47:186-90*) e, soprattutto, come strumento educazionale (*Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes:*

randomised clinical trial. BMJ 2008;337: a1680), l'unico trial randomizzato relativo al monitoraggio *real time* non ha evidenziato un vantaggio rispetto al SMBG in termini di controllo metabolico materno e di outcome perinatale (*Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in pregnant women with Diabetes - A randomized controlled trial. Diabetes Care 2013;36:1877-1883*). C'è però da notare che in questo studio i dati del glucosio interstiziale, per quanto visualizzati in tempo reale, erano ottenuti in modo intermittente, e interpretati successivamente in modo retrospettivo, senza sfruttare quindi appieno le caratteristiche "patient-oriented" proprie di un sistema di monitoraggio *real time* utilizzato continuativamente, che potrebbero invece risultare di grande utilità per il raggiungimento di una effettiva ottimizzazione metabolica.

Anche se non sufficientemente sensibile per guidare i frequenti adeguamenti terapeutici necessari in corso di gravidanza, il dosaggio dell'HbA1c, effettuato ogni 1-2 mesi, può integrare il dato dell'autocontrollo glicemico nel definire il grado di compenso metabolico raggiunto. Va però considerato che i valori di normalità dell'HbA1c nella donna gravida sono inferiori rispetto a quelli riscontrati fuori dalla gravidanza: secondo quanto emerso da uno studio multicentrico italiano nelle gestanti non diabetiche il parametro si situa su un valore mediano di 29 mmol/mol (4,8%), con range 13-39 mmol/mol (3,3-5,7%) (*Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. Clin Chem 2006;2:1138-1143*).
L'obiettivo da perseguire deve, pertanto, essere più basso di quello extragravidanza, e comunque <42 mmol/mol (<6%).
Una misurazione dell'HbA1c effettuato alla prima visita fornisce indicazioni utili sul livello di
compenso metabolico pre-concepimento, e di conseguenza sul rischio di aborto precoce e
di malformazioni. Questa raccomandazione è condivisa dalle nuove linee guida NICE, che
al contrario sconsigliano il dosaggio della HbA1c nel

secondo e terzo trimestre di gravidanza come parametro di valutazione del compenso glicemico (*NICE guidelines. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period NICE guideline. Published: 25 February 2015, nice.org.uk/guidance/ng3*).
Una chetosi frequente e prolungata può avere effetti negativi sul feto e deve essere evitata durante la gravidanza; a questo scopo, devono essere effettuati controlli frequenti della chetonuria al risveglio, in caso di malattie intercorrenti, e comunque in presenza di valori
glicemici persistentemente >180 mg/dl (*Jovanovic L. Medical management of pregnancy complicated by Diabetes ADA, Alexandria, Virginia. 4th ed* 82).
I controlli ambulatoriali diabetologici devono essere effettuati ogni 2 settimane o più spesso in caso di instabilità del

controllo glicemico; visite più frequenti (settimanali) sono solitamente programmate nel 3° trimestre. In tutte le forme di diabete in gravidanza devono essere effettuati ogni mese il dosaggio dell'HbA1c e a ogni visita l'esame completo
delle urine. La presenza di piuria significativa richiede l'effettuazione di urinocoltura. Il diabete pre-gestazionale richiede poi una serie di indagini aggiuntive:
• controllo della funzionalità tiroidea (T4 libera, TSH) a inizio gravidanza,eventualmente da ripetere durante la gestazione;
• controllo delle complicanze microangiopatiche, che richiede una misurazione a ogni trimestre del VFG stimato e della escrezione urinaria di albumina; una valutazione del fundus oculi effettuata nel primo trimestre e, successivamente, secondo necessità;
• la funzione cardiaca deve essere tenuta sotto attento controllo.

Tabella XIII.
Algoritmo di infusione di insulina

Glicemia capillare mg/dl	Insulina unità/ora	Glucosio 10% ml/h
<55	Stop	100
<55-64	Stop	100
65-74	Stop	50
75-109	0	50
110-124	1,5	50
125-149	2	50
150-180	2,5	50
>180	3	50