



L'influenza del controllo glicemico sull'*outcome* neonatale e sulla modalità del parto in pazienti diabetiche rispettivamente in terapia insulinica e in dieta

Locatelli E., Simonetta M., Beneventi F., Spinillo A.

Clinica Ostetrico Ginecologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

INTRODUZIONE

Si definisce Diabete Gestazionale (GDM) qualsiasi grado di intolleranza al glucosio con insorgenza o primo riconoscimento in corso di gravidanza.

La diagnosi di GDM si effettua attraverso un test di screening con la minicurva da carico di glucosio da 50 gr alla 24esima settimana, seguita in caso di positività dalla curva da carico da 100 gr, che permette la diagnosi definitiva. In caso esistano dei fattori di rischio anamnestici rilevanti (pregresso GDM, familiarità di I grado, età >30 anni, BMI >30, pregressa macrosomia fetale) lo *screening* è anticipato.

Il GDM, la cui prevalenza è in continuo aumento, è una condizione di particolare rilievo in quanto associata a gravi complicanze sia materne (parto pretermine, preeclampsia, nefropatia, taglio cesareo, distacco di placenta, *poliidramnios*,

ipocinesia uterina) che fetali (IUGR, MEF, anomalie congenite soprattutto cardiache, macrosomia, distocia di spalla, ipoglicemia, prematurità).

OGGETTO

Scopo dello studio è valutare l'influenza del controllo glicemico sull'*outcome* neonatale e sulla modalità del parto in pazienti diabetiche rispettivamente in terapia insulinica e in dieta.

MATERIALI

La popolazione in studio è composta da 255 donne gravide di età compresa tra 21 e 45 anni, afferite alla Clinica Ostetrica dal 2004 al 2008 e seguite presso l'ambulatorio di Endocrinologia per diabete. Di queste 72 erano in terapia insulinica, 183 sotto controllo dietetico (figura 1). Delle pazienti in terapia insulinica 10 erano affette da Diabete Mellito di tipo 1, 8 da Diabete Mellito di tipo 2, e 54 da Diabete Gestazionale; le pazienti che seguivano la dieta erano tutte affette da Diabete Gestazionale. La diagnosi di Diabete Gestazionale è stata effettuata in media alla 27^o settimana di gestazione con la curva da carico di glucosio da 100 gr. In 10 pazienti risultava già diagnostica la minicurva da 50 gr di glucosio effettuata per *screening*.

Nel gruppo di pazienti in terapia insulinica l'età gestazionale media era 37.6 ± 2.1 settimane; 25 donne hanno partorito per le vie naturali mentre 41 hanno subito taglio cesareo; 6 pazienti sono andate perse nello studio. Nel 16.6% (n=12) delle gravidanze si sono verificate complicanze ostetriche, in particolare PROM (1), preeclampsia (3), sofferenza fetale (2), insufficienza renale materna (1), isoimmunizzazione Rh (1), MEF (1), incompleta dilatazione (3). Il peso dei neonati in media era 3128 gr, con evidenza di

benessere in base al punteggio di Apgar al 1° e 5° minuto; solo nel 6.9% (n=5) si riscontrava un punteggio Apgar minore di 8.

Nel gruppo di pazienti in dieta l'età gestazionale era in media di 38.6 ± 1.9 settimane; 80 hanno partorito per le vie naturali, 80 con taglio cesareo di cui 11 gravidanze bigemellari e 1 trigemellare, 2 con parto operativo vaginale; di 34 non si hanno notizie sulla modalità del parto. Complicanze ostetriche si sono verificate nel 12.75% dei casi (n=25), in particolare restrizione di crescita (4), prolungamento del I stadio di travaglio (3), preeclampsia (4), distacco di placenta (3), distocia cervicale (3), PROM (3), Sindrome Hellp (1), placenta previa (1), *polidramnios* (1), *anidramnios* (1), cardiopatia fetale (1).

Il peso medio dei neonati alla nascita è stato di 3095 gr, con punteggio Apgar inferiore a 8 al 5° minuto nel 6.63% dei casi (n=13) (figura 2 e 5).

METODI

Sono stati raccolti i diari glicemici delle pazienti per valutare il compenso glicemico a digiuno, a 1 ora e a 2 ore dai pasti principali. Le pazienti venivano, inoltre, monitorate periodicamente attraverso il dosaggio della HbA1c, la misura del peso ed ecografie fetali seriate, fino al momento del parto.

ANALISI DEI DATI

I dati raccolti sono stati analizzati con l'applicazione di una statistica descrittiva, calcolando medie, deviazioni standard e percentuali, effettuando analisi di correlazioni e significatività attraverso il programma excell.

RISULTATI

Dall'analisi dei dati raccolti è stata valutata l'influenza dei parametri glicemici sull'*outcome* del parto, focalizzando l'attenzione su epoca gestazionale, complicanze ostetriche e peso del neonato.

Si è riscontrata una correlazione inversa significativa (correlazione =0.78 *P-value* =0.05), soprattutto nelle pazienti in dieta, tra HbA1c ed epoca gestazionale, in particolare all'aumentare dei valori medi di HbA1c diminuisce la settimana gestazionale del parto. Questa associazione non emerge, invece, correlando la media delle glicemie, in particolare a digiuno, con l'epoca gestazionale. Di conseguenza è possibile affermare che l'HbA1c potrebbe costituire un indicatore maggiormente sensibile del compenso glicemico della madre tale da influire positivamente sul *timing* del parto.

Si è evidenziata una differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$) tra le medie delle glicemie del terzo trimestre a digiuno e a 2 ore dai pasti fra le gravidanze complicate (100 mg/dL a digiuno e 120 mg/dL a 2 ore) e quelle non complicate (88 mg/dL a digiuno e 109 mg/dL a 2 ore), in particolare nel gruppo delle pazienti in terapia insulinica (tabella 1). È, quindi, importante non sottovalutare il monitoraggio glicemico giornaliero, in particolare nell'ultimo trimestre, essendo l'iperglicemia un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze anche a breve termine.

È emerso che i pesi dei neonati nelle gravidanze complicate erano significativamente minori rispetto a quelli nelle gravidanze normodecorse (tabella 2), sia nel gruppo di pazienti in insulina ($p=0.01$; peso medio nelle gravidanze complicate =2743 gr; peso medio nelle

gravidezze normodecorse =3215 gr), sia nel gruppo delle pazienti in dieta ($p=0.02$; peso medio nelle gravidezze complicate =2851 gr; peso medio nelle gravidezze normodecorse =3139 gr).

Una differenza significativa tra le gravidezze complicate e non complicate è stata riscontrata anche per quanto riguarda la settimana gestazionale, sia in dieta ($p=0.001$; non complicate =38.81 G.A. media e complicate =37.24 G.A. media) che in insulina ($p= 0.04$; non complicate =37.93 G.A. media e complicate =36.56 G.A. media).

Viceversa, considerando più in generale le due principali modalità di parto, per via naturale e taglio cesareo, indipendentemente dallo sviluppo di complicanze, si è dimostrata una differenza significativa ($p=0.04$) solo per quanto riguarda il peso del neonato (PVN=3193 gr media; TC=3002 gr media), non per la settimana gestazionale, e solo nel gruppo in dieta (tabella 3).

Questa discordanza può in parte essere interpretata considerando il fatto che nel gruppo di pazienti in insulina la modalità principale di parto (figura 2) è il taglio cesareo (56.94% contro 34.72% di parti per vie naturali). Il parto cesareo, quindi, in questo gruppo risulta essere la modalità elettiva di parto in quanto si tratta di una categoria di pazienti più a rischio e dotate di un compenso glicemico più labile. Nel gruppo delle pazienti in dieta le due modalità di parto sono ugualmente rappresentate (40.81% sia TC che PVN), di conseguenza la scelta di intervenire con il taglio cesareo è maggiormente dettata dalle complicanze contingenti o dal benessere del feto e, per questo, si associa ad un peso neonatale significativamente inferiore.

Valutando più dettagliatamente il peso del neonato, si è preso in considerazione il gruppo dei neonati macrosomici (peso >4000 gr) e i neonati con peso inferiore al *range* di normalità (<2500 gr). Nel gruppo in

insulina il 5.5 % (n=4) dei neonati sono macrosomici nati da gravidanze normodecorse; il 13.8% (n=10) sono piccoli e di questi il 30% (n=3) nati da gravidanze complicate (figura 4). Nel gruppo in dieta il 3.03% (n=6) di neonati sono macrosomici con il 50 % (n=3) nati da gravidanze complicate, l'8.6% (n=17) sono piccoli con il 58.8% (n=10) nati da gravidanze complicate (figura 3). In entrambi i gruppi (insulina e dieta) risulta essere più frequente un peso al di sotto della norma piuttosto che la macrosomia; inoltre nel gruppo in dieta i neonati piccoli sono associati in più della metà dei casi a gravidanze gravate da complicanze che possono in parte spiegare la ridotta crescita e il basso peso. Nel gruppo in insulina i neonati piccoli sono associati in minor misura a gravidanze complicate, di conseguenza si potrebbe ipotizzare che la causa principale del basso peso sia da attribuire ad un eccessivo controllo glicemico dato dalla stessa terapia insulinica.

Per quanto riguarda l'incremento di peso nella madre, esso, pur essendo un parametro fondamentale per garantire il regolare benessere fetale, non è risultato significativamente differente nei due gruppi di neonati macrosomici e "piccoli", sia nelle pazienti in dieta che in insulina, sia nelle gravidanze complicate che in quelle normodecorse.

CONCLUSIONI

Dallo studio si evince che:

- l'HbA1c e il controllo giornaliero della glicemia sono due parametri validi per valutare il decorso della gravidanza nelle pazienti diabetiche, in particolare l'HbA1c influenzando sul *timing* del parto e la media delle glicemie per monitorare l'insorgenza di eventuali complicanze a breve termine;

- nel gruppo di pazienti in terapia insulinica la modalità principale di parto è il taglio cesareo, essendo questa una categoria più a rischio per il labile controllo glicemico, mentre nel gruppo in dieta il taglio cesareo è riservato a situazioni complicate;
- valutando il peso dei neonati, risulta più frequente un peso al di sotto del *range* di normalità piuttosto che la macrosomia, in particolare nelle pazienti in dieta il minor accrescimento fetale può essere attribuito alle complicanze della gravidanza, mentre nel gruppo in insulina alla terapia insulinica stessa;
- l'incremento ponderale materno, pur essendo un parametro fondamentale nel monitoraggio delle GDM, non è risultato determinante sull'*outcome* fetale;
- infine, è necessario riconoscere gli eventuali errori nei metodi di analisi e di campionamento dello studio, in particolare il ridotto numero delle pazienti, i *drop-out*, la non omogeneità per numero, etnia, caratteristiche ostetriche delle pazienti.

In conclusione, l'interesse scientifico per il Diabete Gestazionale, condizione di pertinenza prettamente ostetrica-endocrinologica, non si esaurisce con il termine della gravidanza; infatti il GDM può precedere di anni lo sviluppo successivo di Diabete Mellito di Tipo 2 e Sindrome Metabolica sia nella madre sia, ad esordio precoce, nel bambino.

	Glicemia a digiuno	Glicemia a 2 ore
<i>Normodecorse</i>	88 mg\dl	109 mg\dl
<i>Complicate</i>	100 mg\dl	120 mg\dl
<i>T Test</i>	P<0.05	P<0.05

Tabella 1. Confronto delle glicemie a digiuno e a due ore fra le gravidanze complicate e non complicate.

		Peso g	Settimana
<i>Insulina</i>	<i>Complicata</i>	2743 gr	36.56°
	<i>Normodecorsa</i>	3215 gr	37.93°
	<i>P Value</i>	0.01	0.04
<i>Dieta</i>	<i>Complicata</i>	2851 gr	37.24°
	<i>Normodecorsa</i>	3139 gr	38.81°
	<i>P Value</i>	0.02	0.001

Tabella 2. Confronto dei pesi e delle epoche gestazionali nelle gravidanze complicate e non complicate in dieta e in insulina.

		Peso g	Settimana
<i>Insulina</i>	<i>TC</i>	3137.4 gr	37.23 °
	<i>PVN</i>	3112.1 gr	38.08 °
	<i>P Value</i>	0.88	0.21
<i>Dieta</i>	<i>TC</i>	3193 gr	38.39 °
	<i>PVN</i>	3002 gr	38.67 °
	<i>P Value</i>	<0.04	0.62

Tabella 3. Confronto dei pesi e delle epoche gestazionali nei parti spontanei e nei tagli cesarei in dieta e in insulina.

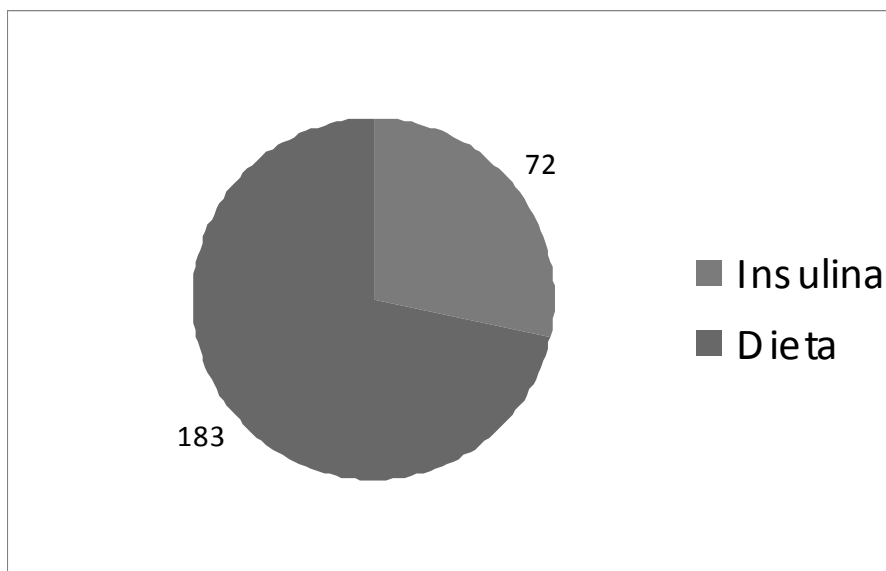


Figura 1. Popolazione in studio.

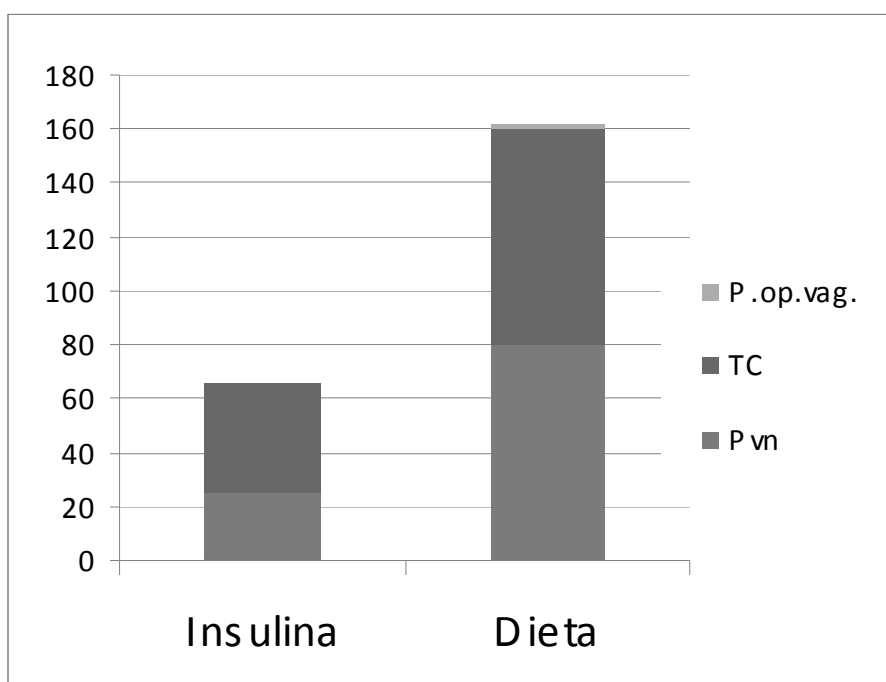


Figura 2. Modalità parto.

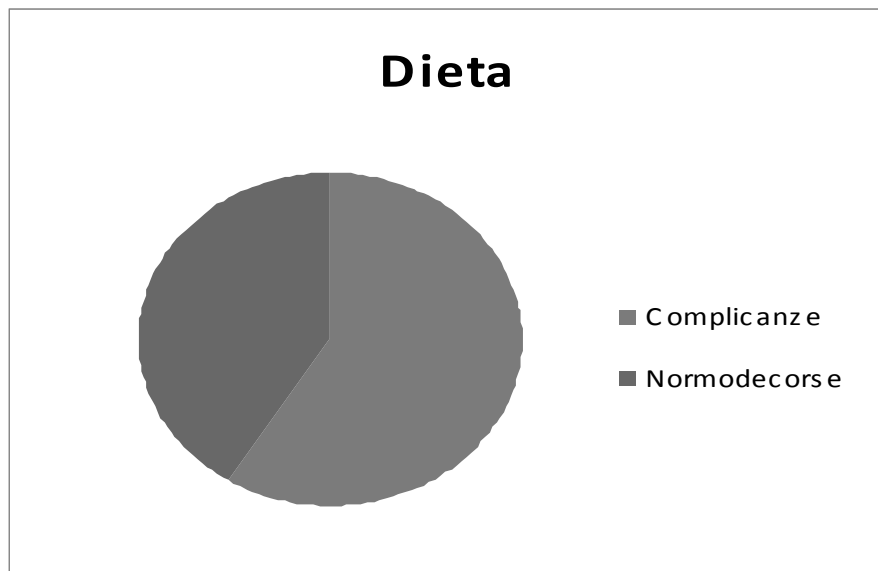


Figura 3. Percentuale di gravidanze complicate fra pazienti con neonati <2500 gr.

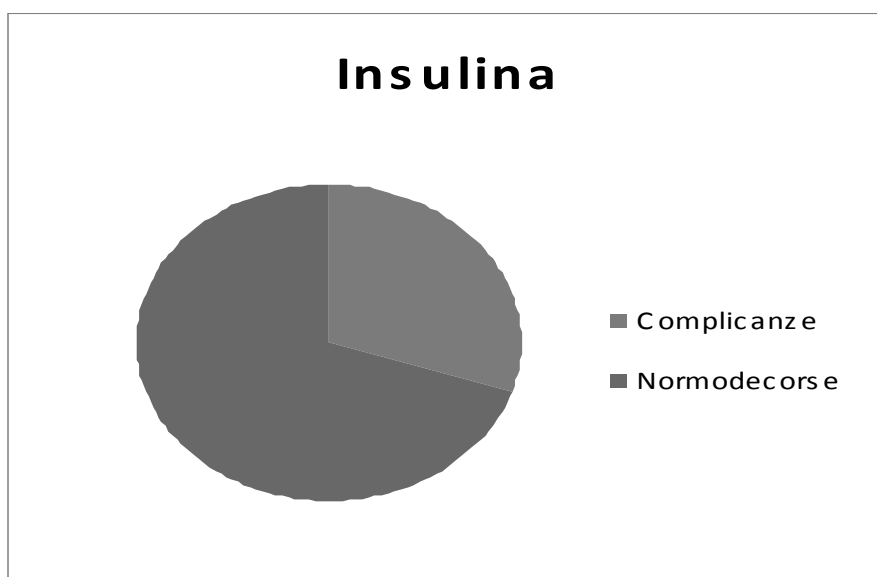


Figura 4. Percentuale di gravidanze complicate fra pazienti con neonati <2500 gr.

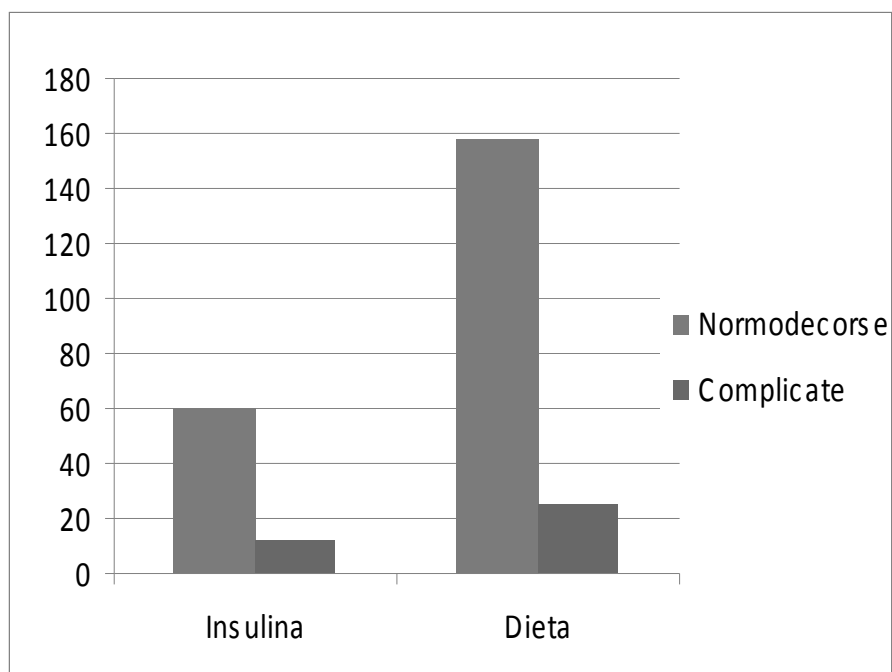


Figura 5. Gravidanze complicate.

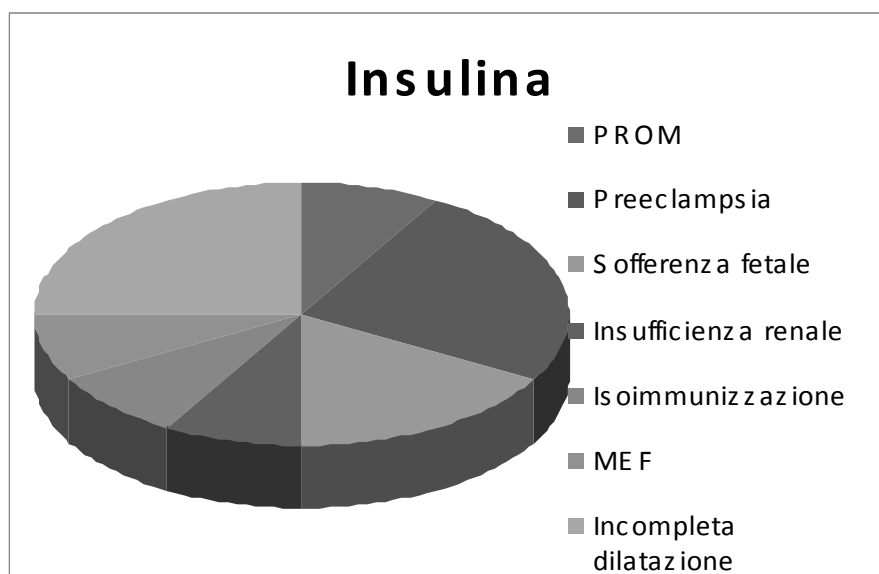


Figura 6. Tipi di complicanze nelle gravidanze in terapia insulinica.

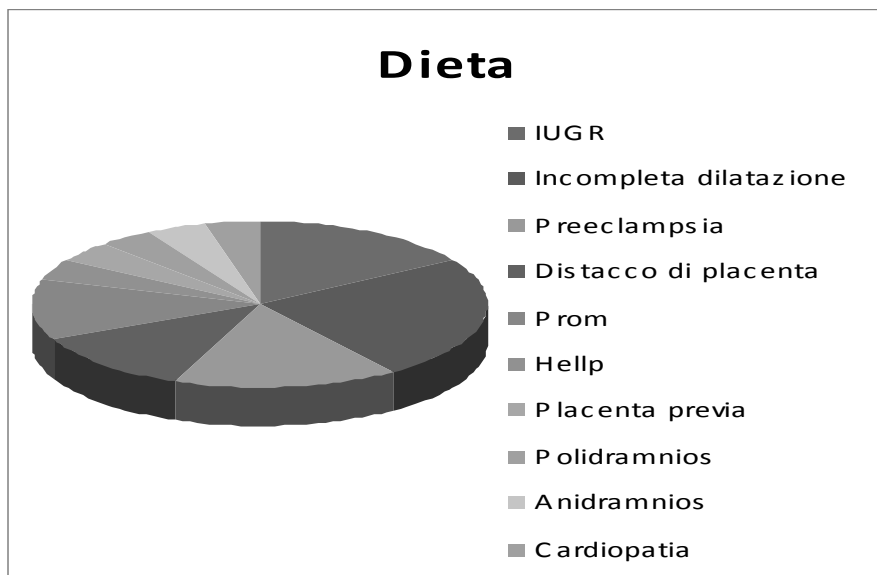


Figura 7. Complicanze nelle pazienti sotto controllo dietetico.

RIASSUNTO

La popolazione in studio è composta da 255 donne gravide di età compresa tra 21 e 45 anni, di queste 72 erano in terapia insulinica, 183 sotto controllo dietetico. Sono stati raccolti i diari glicemici delle pazienti e il dosaggio della HbA1c. Si è riscontrata una correlazione inversa significativa (correlazione =0.78 *P-value* =0.05), soprattutto nelle pazienti in dieta, tra HbA1c ed epoca gestazionale. Si è evidenziata una differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$) tra le medie delle glicemie del terzo trimestre a digiuno e a 2 ore dai pasti fra le gravidanze complicate e quelle non complicate, in particolare nel gruppo delle pazienti in terapia insulinica. Una differenza significativa tra le gravidanze complicate e non complicate è stata riscontrata per quanto riguarda il peso del neonato e la settimana gestazionale, sia in dieta che in insulina. Si è dimostrata una differenza significativa ($p=0.04$) tra PVN e TC solo per quanto riguarda il peso del

neonato, non per la settimana gestazionale, e solo nel gruppo in dieta. Valutando il peso dei neonati, risulta più frequente un peso al di sotto del *range* di normalità piuttosto che la macrosomia, in particolare nelle pazienti in dieta il minor accrescimento fetale può essere attribuito alle complicanze della gravidanza, mentre nel gruppo in insulina alla terapia insulinica stessa.

SUMMARY

The purpose of our study is to evaluate the delivery management and neonatal outcomes of GDM pregnancies (n=253) treated with diet (n=183) and pharmacological therapy (72). There is a significant correlation (correlation =0.78 P-value =0.05) between HbA1c and gestational age, and there is significant difference (p<0.05) in glycemic control between complicated and non-complicated pregnancies. There is a significant difference also in neonatal weight and gestational age between complicated and non-complicated pregnancies both in diet group and in insulin group. While there is a significant difference (p=0.04) between spontaneous delivery and cesarean section only in neonatal weight and only in diet group. Low weight (<2500 gr) neonates are more frequent than macrosomic neonates (>4000 gr) both in diet and insulin group. Low weight neonates are born more often from complicated pregnancies in diet group. It suggests that low weight is caused by obstetric complications in diet group while by pharmacological therapy in insulin group.

Finally, the importance of GDM is that it is a marker for the development of type 2 diabetes and metabolic syndrome for the mother and the child in the early future.

BIBLIOGRAFIA

1. Boulvain M, Stan CM, Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women. *The Cochrane Library* 2009, Issue 1
2. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003;102(4):850-856
3. Nordin NM, Wei JW, Naing NN et al. Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32(1):107-114
4. Yogev Y, Visser GH. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008
5. Parikh RM, Joshi SR, Menon PS et al. Intensive glycemc control in diabetic pregnancy with intrauterine growth restriction is detrimental to fetus. *Med Hypotheses* 2007;69(1):203-205
6. Kovilam O, Khoury J, Miodovnik M et al. Spontaneous preterm delivery in the type 1 diabetic pregnancy : the role of glycemc control. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2002;11(4):245-248
7. Lauszus FF, Fuglsang J, Flyvbjerg A et al. Preterm delivery in normoalbuminuric, diabetic women without preeclampsia: tha role of metabolic control. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124(2):144-149
8. Witkop CT, Neale D, Wilson LM et al. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):206-217
9. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(2):134-145
10. Casey BM, Lucas MJ, Mcintire DD et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90(6):869-873
11. Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I et al. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2008;112(5):1015-1022
12. Kwik M, Seeho SK, Smith C et al. Outcomes of pregnancy affected by impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Pract* 2007;78(2):302-303
13. Hawkins JS, Casey BM. Labor and delivery management for women with diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34(2):323-334