Fattori predittivi per l'inizio della terapia insulinica nel Diabete Gestazionale

Mariangela Caporusso, Angelo Cignarelli, Annalisa Natalicchio, Gian Pio Sorice, Sebastio Perrini, Francesco Giorgino, Luigi Laviola
Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italia
Autore Corrispondente:
Luigi Laviola: Endocrinologia – padiglione Chini, III piano, Policlinico Piazza Giulio Cesare, 11.70124 Bari Tel.: 3476752347
luigi.laviola@uniba.it

Introduzione

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è un'alterazione metabolica diagnosticata nel secondo o nel terzo trimestre di gravidanza, causata da un'alterata funzione delle β-cellule pancreatiche, che non riescono a offrire un adeguato aumento della secrezione insulinica, necessario per sopperire la fisiologica insulino-resistenza causata dagli ormoni placentari [1].Il mancato riconoscimento del GDM e la persistenza di elevati valori glicemici sono associati ad *outcomes* materni e fetali negativi [1]. Al fine di evitare l'insorgenza di complicanze, la terapia di prima scelta nelle donne con diagnosi di GDM è la terapia nutrizionale associata all'attività fisica.[1] Quando il controllo glicemico non è adeguato con la terapia comportamentale, è consigliato l'avvio della terapia insulinica [1]

Monitoraggio glicemico

In gravidanza la verifica dell'adeguato controllo glicemico è limitata dalla scarsa affidabilità del valore dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), per cui, è necessario che, a partire dalla diagnosi di GDM, tutte le donne, comincino l'automonitoraggio glicemico domiciliare, come strumento irrinunciabile per valutare il compenso glicemico [1]. È raccomandato che vengano eseguite 75 rilevazioni/mese nelle donne in dietoterapia e 100-250 rilevazioni/mese nelle donne in terapia insulinica, in relazione alla condizione clinica [1]. Ad oggi, non ci sono schemi di monitoraggio glicemico accettati in maniera universale, poiché la gran parte degli studi non ha evidenziato differenze significative in termini di riduzione degli *outcomes* gravidici avversi, tra schemi di monitoraggio intensivi (es. 7 misurazioni al giorno) e schemi meno intensivi (es. 4 misurazioni al giorno). Peraltro, circa il 70-85% delle donne ottiene un buon controllo glicemico con la sola terapia nutrizionale, dovendo tuttavia continuare il monitoraggio glicemico periodico.
Sarebbe utile ricercare dei fattori di rischio che alla prima visita, identifichino le gravide che con maggiore probabilità necessiteranno di terapia insulinica, in cui è utile un monitoraggio glicemico più intensivo e le gravide che con maggiore probabilità necessiteranno solo della terapia nutrizionale, in cui è sufficiente un monitoraggio glicemico più blando. A tal fine, sono stati condotti piccoli studi, con risultati non univoci.

Fattori predittivi per la terapia insulinica

In uno studio condotto in Australia tra il 2007 e il 2009 su circa 600 donne affette da GDM, di cui il 59% sottoposte a terapia insulinica, è emerso che i parametri che all'analisi di regressione logistica si sono rilevati predittivi positivi significativi di terapia insulinica sono il BMI più elevato, l'epoca gestazionale più precoce alla diagnosi e la glicemia a digiuno più elevata alla curva da carico (OGTT) [2].
In un altro studio condotto tra il 2011 e il 2012 in Turchia su circa 300 donne, di cui il 40% sottoposte a terapia insulinica, è emerso che la glicemia a digiuno più elevata (>89,5 mg/dl) e la HbA_{1c} più elevata (>5,5%) sono dei fattori predittivi positivi significativi di necessità di terapia insulinica [3].

In uno studio condotto tra il 2011 e il 2012 in India su circa 80 donne, di cui il 10% sottoposto a terapia insulinica, è stato evidenziato che la familiarità per diabete mellito di tipo 2 e la presenza di più di un valore diagnostico all'OGTT, sono dei parametri predittivi positivi significativi di necessità di terapia insulinica [4].
In uno studio prospettico osservazionale condotto in Francia tra il 2014 e il 2015 su 200 donne, di cui il 35% circa sottoposte a terapia insulinica, sono stati rilevati due fattori predittivi positivi significativi di terapia insulinica: l'HbA_{1c} >5,4% e la glicemia 1 h dopo OGTT >177 mg/dl [5].
Infine, in uno studio di coorte prospettico condotto in Grecia tra il 2010 e il 2018, su circa 700 donne in gravidanza con GDM, è stato elaborato un algoritmo per individuare quelle a rischio più elevato di eseguire terapia insulinica; sulla base dei risultati ottenuti con l'analisi di regressione logistica, è stata attribuita una percentuale di rischio per valori categorici di BMI pregravidico, glicemia a digiuno e 1 h dopo OGTT. In sintesi, le donne a più alto rischio di eseguire terapia insulinica sono le donne con glicemia a digiuno >98 mg/dl e BMI pregravidico tra 26 e 31 Kg/m^2 [6].

Conclusioni e prospettive

I risultati ottenuti da questi studi sono il risultato di studi monocentrici, tra loro non uniformi e limitati da differenze legate ai criteri diagnostici per GDM e ai *target* terapeutici, secondo quanto proposto dalle diverse comunità scientifiche. Per cui, ad oggi, non è possibile individuare in maniera univoca dei parametri indicativi di necessità di terapia insulinica. Potrebbe essere utile eseguire degli studi multicentrici, più ampi, uniformati in termini di criteri diagnostici e modalità di intervento, in modo da ottenere dei risultati riproducibili e proporre schemi di monitoraggio più o meno intensivi, a seconda della probabilità di necessità di terapia insulinica.

Tabella 1. Fattori predittivi positivi di necessità di terapia insulinica: riepilogo

Fattori di rischio	Odds Ratio	P	Referenza
BMI			
BMI < 20 Kg/m^2	1.23	0.013	[2]
BMI 20-24.9 Kg/m^2	1	0.013	[2]
BMI 24.9-29.9 Kg/m^2	1.31	0.013	[2]
BMI >30Kg/m^2	2.19	0.013	[2]
BMI 26-31 Kg/m^2	2.21		[6]
Settimana alla diagnosi	0.96	< 0.001	[2]
Glicemia a digiuno			
Glicemia a digiuno (mmol/L)	2.75	< 0.001	[2]
Glicemia a digiuno (mg/dl)	1.064	0.0001	[3]
Glicemia a digiuno >98 mg/dl	4.04		[6]
Glicemia dopo OGTT			
Glicemia 1h-75gOGTT (mg/dl)	1.23		[5]
Glicemia 2h-75gOGTT (mmol/L)	1.24	0.005	[2]
>1 valore diagnostico al 75gOGTT		0.04	[4]
HbA_{1c} (%)	1.974	0.031	[3]
	3.15		[5]
Familiarità per diabete mellito		0.004	[4]

BMI: Body Mass Index; OGTT: Oral Glucose Tolerance Test; h: ore; HbA_{1c}: emoglobina glicata.

Conflitti di interesse

Mariangela Caporusso dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche: Lilly Italia (relazioni a convegni).

Luigi Laviola dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche: Abbott, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Lilly Italia, Medtronic, MOVI, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis, Terumo *(collaborazione scientifica)*; Abbott, BoehringerIngelheim, Astra Zeneca, Lilly, Medtronic, Menarini, Movi, MSD, Mundipharma, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Terumo *(relazioni a convegni, supporto per partecipazione a congressi).*

Consenso informato. Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali. Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Letture Consigliate

1. "Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018." https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf uktimo accesso 22 giugno 2022
2. Wong, V. W., Jalaludin, B. (2011) "Gestational diabetes mellitus: Who requires insulin therapy?," *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 51, no. 5, pp. 432–436, Oct., doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01329.x.
3. Bakiner, O., *Bozkirli, E., Ozsahin, K., et al.* (2013) "Risk Factors That can Predict Antenatal Insulin Need in Gestational Diabetes," *Journal of Clinical Medicine Research*, doi: 10.4021/jocmr1515w.
4. Mitra, S., Nayak, P.K., Sahoo, J., *et al.*, (2014) "Predictors for antenatal insulin requirement in gestational diabetes," *Gynecological Endocrinology*, vol. 30, no. 8, pp. 565–568, doi: 10.3109/09513590.2014.911274.
5. Ducarme, G., Desroys du Roure, F., Grange, J., et al. (2019) "Predictive factors of subsequent insulin requirement for glycemic control during pregnancy at diagnosis of gestational diabetes mellitus," *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 144, no. 3, pp. 265–270, Mar., doi: 10.1002/ijgo.12753.
6. M. Eleftheriades M., Chatzakis, C., Papachatzopoulou, *et al.* (2021) "Prediction of insulin treatment in women with gestational diabetes mellitus," *Nutrition and Diabetes*, vol. 11, no. 1, Jun, doi: 10.1038/s41387-021-00173-0.