il Diabete

Vol. 37, N. 4, dicembre 2025
NUMERO MONOGRAFICO

SID
Società Italiana
di Diabetologia

La gravidanza nelle donne con rischio metabolico

– INTRODUZIONE
Gravidanza e alterazioni metaboliche: l'importanza della programmazione

– INTERVENTI
Programmazione della gravidanza nella donna con diabete pre-gravidico: la terapia anticoncezionale

Target glicemici e impiego della tecnologia in programmazione di gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1

Obiettivi metabolici e trattamento farmacologico in programmazione di gravidanza nelle donne con diabete mellito di tipo 2

Programmazione della gravidanza in presenza di complicanze del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2

Alterazioni metaboliche nella donna obesa in gravidanza: diabete gestazionale, disordini ipertensivi, dislipidemie e rischi associati

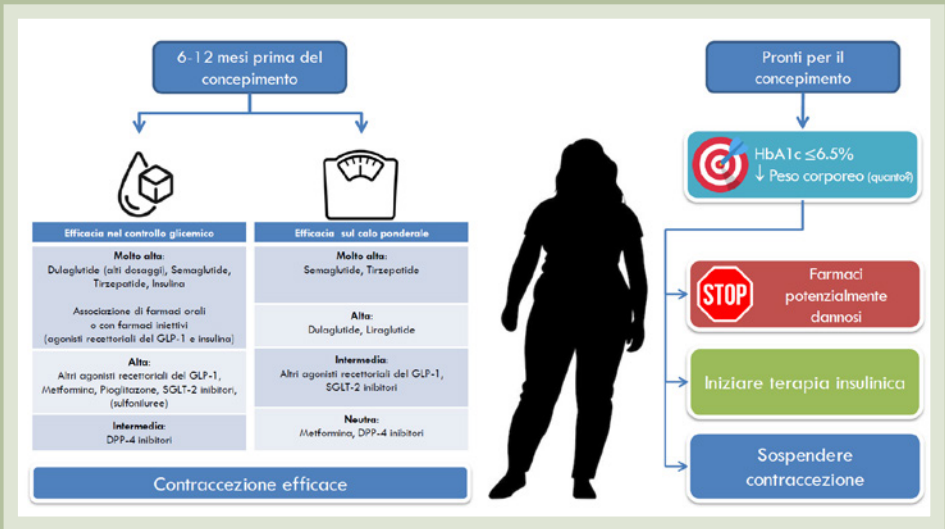
Intervento dietetico-comportamentale e farmacologico nella programmazione della gravidanza in donne con obesità

Programmazione di gravidanza e screening del diabete gestazionale nelle donne sottoposte ad intervento di chirurgia bariatrica

Incremento ponderale in gravidanza nelle donne con obesità: raccomandazioni e stato dell'arte

Meccanismi epigenetici: come i 9 mesi in utero possono condizionare la salute metabolica della prole

– CASO CLINICO
Stessa tecnologia, diversi risultati: due gravidanze con diabete mellito di tipo 1 a confronto



Bologna
University Press

il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico
Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori
Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)
Carla Greco (Modena, YoSID)
Maria Pompea Antonia Baldassarre (Chieti)
Lucia Frittitta (Catania)
Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione
Benedetta Bonora (Padova)
Fabio Broglio (Torino)
Stefano Ciardullo (Milano)
Francesca Cinti (Roma-Cattolica)
Giuseppe Daniele (Pisa)
Angela Dardano (Pisa)
Ilaria Dicembrini (Firenze)
Antonio Di Pino (Catania)
Francesca Fiory (Napoli)
Luigi Laviola (Bari)
Anna Leonardini (Bari)
Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)
Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)
Daria Maggi (Roma-Campus)
Alessandro Mantovani (Verona)
Lorella Marselli (Pisa)
Matteo Monami (Firenze)
Mario Luca Morieri (Padova)
Antonio Nicolucci (Pescara)
Emanuela Orsi (Milano)
Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)
Lorenzo Piemonti (Milano)
Francesca Porcellati (Perugia)
Ivana Rabbone (Torino)
Elena Succurro (Catanzaro)
Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

Responsabili di Redazione
Andrea Tumminia (Catania)
Agostino Milluzzo (Catania)
Rosario Le Moli (Catania)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente
Raffaella Buzzetti (Roma)

Presidente Eletto
Riccardo Bonadonna (Verona)

Tesoriere
Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario
Ernesto Maddaloni (Roma)

Consiglieri
Sergio Di Molfetta (Bari)
Alessandro Roberto Dodesini (Bergamo)
Gian Paolo Fadini (Padova)
Paolo Fiorina (Milano)
Gloria Formoso (Chieti)
Mariangela Ghiani (Cagliari)
Maria Ida Maiorino (Napoli)
Nicola Napoli (Roma)
Andrea Natali (Pisa)
Francesca Porcellati (Perugia)
Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024
Raffaella Buzzetti (Roma)
Angelo Avogaro (Padova)
Riccardo Bonadonna (Verona)

il Diabete

Vol. 37, N. 4, dicembre 2025
NUMERO MONOGRAFICO

Sommario

– INTRODUZIONE

207 **Gravidanza e alterazioni metaboliche: l'importanza della programmazione**
Alessandra Bertolotto, Cristina Bianchi, Lorella Battini

– INTERVENTI

208 **Programmazione della gravidanza nella donna con diabete pre-gravidico: la terapia anticoncezionale**
Tiziana Fidecicchi

214 **Target glicemici e impiego della tecnologia in programmazione di gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1**
Federico Galleano, Tommaso Belcari, Michele Aragona

225 **Obiettivi metabolici e trattamento farmacologico in programmazione di gravidanza nelle donne con diabete mellito di tipo 2**
Cristina Bianchi

232 **Programmazione della gravidanza in presenza di complicanze del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2**
Cristina Lencioni, Caterina Venturi

240 **Alterazioni metaboliche nella donna obesa in gravidanza: diabete gestazionale, disordini ipertensivi, dislipidemie e rischi associati**
Annunziata Lapolla, Maria Grazia Dalfrà

247 **Intervento dietetico-comportamentale e farmacologico nella programmazione della gravidanza in donne con obesità**
Veronica Resi

253 **Programmazione di gravidanza e screening del diabete gestazionale nelle donne sottoposte ad intervento di chirurgia bariatrica**
Gloria Formoso

259 **Incremento ponderale in gravidanza nelle donne con obesità: raccomandazioni e stato dell'arte**
Fabrizia Citro

266 **Meccanismi epigenetici: come i 9 mesi in utero possono condizionare la salute metabolica della prole**
Sabrina Prudente

– CASO CLINICO

274 **Stessa tecnologia, diversi risultati: due gravidanze con diabete mellito di tipo 1 a confronto**
Anna Dal Lago, Cristina Bianchi

il Diabete

Vol. 37, N. 4, dicembre 2025
NUMERO MONOGRAFICO

Direzione Scientifica
Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile
Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana

Copyright © 2025 SID
Società Italiana di Diabetologia
CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-728-2
ISSN online 1720-8335
DOI 10.30682/ildia2504

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press
Via Saragozza 10, 40123 Bologna
tel. (+39) 051 232 882
e-mail: info@buponline.com
www.buponline.com
Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano
n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori
L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

INTRODUZIONE

Gravidanza e alterazioni metaboliche: l'importanza della programmazione
Pregnancy and metabolic alterations: The importance of planning

Alessandra Bertolotto[1], Cristina Bianchi[1], Lorella Battini[2]

[1]*U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana;*
[2]*U.O. Ginecologia ed Ostetricia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

In presenza di diabete od obesità, la gravidanza è solitamente considerata ad alto rischio per l'elevata incidenza di complicanze materne e fetali.
In caso di diabete pre-gravidico non adeguatamente controllato, i rischi di abortività, di malformazioni fetali, eccessiva crescita fetale, maggiore ricorso alla terapia intensiva neonatale e parto pre-termine sono molto alti; a questi si associano ulteriori rischi per la madre in particolare in presenza di complicanze croniche del diabete o di co-morbidità come ipertensione arteriosa e dislipidemie non infrequenti soprattutto nelle donne con diabete di tipo 2.
D'altra parte, la percentuale di donne con diabete di tipo 2 che affronta la gravidanza è oggi elevata sia perché questa forma di diabete è sempre più frequente nelle fasce più giovani di età, sia perché l'età media delle donne in gravidanza si è progressivamente alzata negli anni.
Da qui la necessità di programmare adeguatamente la gravidanza nelle donne con diabete pre-gravidico in modo da garantire, prima del concepimento, un adeguato calo ponderale, un quadro lipidico, una pressione arteriosa a target ed un profilo cardiovascolare e renale centrati.
Nelle donne con obesità, l'eccesso di peso espone al rischio di diabete gestazionale, disordini ipertensivi in gravidanza e patologie cardio-vascolari, a cui si associa, nei gradi più severi di obesità, il rischio di patologia respiratoria, tromboembolismo venoso, aborto spontaneo. Risulta anche più elevato il rischio di esiti avversi fetali, quali macrosomia fetale, distocia di spalla, lesioni del plesso brachiale e frattura della clavicola, difetti specialmente a carico dell'asse neuroassiale.
Per questi motivi, la gravidanza in presenza di diabete e/o di obesità dovrebbe essere pianificata e intrapresa nel momento "metabolicamente" più favorevole.
Per evitare possibili rischi teratogeni la terapia anticoncezionale sarà imperativa durante la programmazione della gravidanza, così come l'utilizzo dell'acido folico per prevenire possibili alterazioni nello sviluppo del tubo neurale.
Ne consegue che le donne debbano essere informate e il personale sanitario adeguatamente formato alla programmazione della gravidanza in queste popolazioni ad alto rischio.
Le rassegne che seguono si propongono di contribuire alla crescita culturale di quanti ogni giorno si prendono cura delle donne con diabete pre-gravidico od obesità, facendo il punto sulle indicazioni e le evidenze disponibili in letteratura e stimolare, al tempo stesso, il personale sanitario a porre maggior attenzione, nella loro attività clinica di routine, alla programmazione di gravidanze e a identificare possibili percorsi assistenziali che consentano alle donne con queste patologie di intraprendere la gravidanza in sicurezza.

INTERVENTI

Programmazione della gravidanza nella donna con diabete pre-gravidico: la terapia anticoncezionale
Pregnancy planning in women with pregestational diabetes mellitus: Contraceptive methods

Tiziana Fidecicchi

U.O. Ginecologia ed Ostetricia, Università di Pisa

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2504a

ABSTRACT

For women with pregestational diabetes and obesity, preconception counseling is essential to reduce the risk of complications. In addition to establishing strategies to optimize glycemic control and body weight, adequate contraceptive therapy is necessary. When selecting a contraceptive method for women with diabetes, it is important to consider both the safety and effectiveness of the chosen method. Although no method is absolutely contraindicated, long-acting reversible contraceptives best combine safety and effectiveness and are therefore among the most highly recommended in specific guidelines.

KEYWORDS

Pregnancy-planning, contraception, type 2 diabetes, obesity, LARC.

INTRODUZIONE

Durante la gravidanza, l'organismo subisce una serie di cambiamenti metabolici importanti utili a garantire l'adeguato sostentamento della crescita fetale nelle diverse fasi di sviluppo. Questi cambiamenti riguardano anche il controllo della sensibilità all'insulina che, in alcuni soggetti, può sfociare nell'instaurarsi di uno stato di insulino-resistenza che può portare a diabete gestazionale. Alcuni dei meccanismi che aumentano l'insulino-resistenza sono probabilmente gli stessi durante e al di fuori della gravidanza, mentre altre vie sono probabilmente specifiche degli adattamenti fisiologici gestazionali e della regolazione ormonale, anche se questi aspetti devono ancora essere completamente risolti (1). Tutte le donne che già, prima della gravidanza, presentano alterazioni metaboliche di qualsiasi grado sono soggette ad un maggiore rischio di sviluppare complicanze durante la gravidanza. L'obesità e il diabete pregravidico (sia di tipo 1 sia di tipo 2) rappresentano alcune di queste condizioni ad alto rischio di complicanze ostetriche, che includono sia complicanze materne (es. preeclampsia, alto tasso di taglio cesareo), sia complicanze fetali/neonatali (es. difetti congeniti cardiaci e non, parto pretermine, aborto, mortalità perinatale) (2).

Per queste ragioni, il counseling pregravidico nelle donne affette da diabete pregravidico e con obesità è essenziale per una ottimale programmazione della gravidanza, in modo da ridurre il più possibile il rischio di sviluppare complicanze (2, 3). Nell'ottica di programmazione, oltre a impostare le strategie utili a ottimizzare il controllo glicemico e il peso corporeo, è necessario anche utilizzare una adeguata terapia anticoncezionale (4).

La terapia anticoncezionale ideale nelle donne con diabete deve: non interferire con il controllo glicemico o con le terapie in corso; garantire un buon profilo di sicurezza, anche considerando le possibili complicanze legate al diabete; raggiungere alti tassi di efficacia con la migliore compliance possibile. Esistono ad oggi numerosi tipi di metodi contraccettivi. Possono essere classificati sulla base di: presenza o meno della componente estro-

genica (contraccettivi ormonali combinati – COC, vs solo progestinici), tipo di estrogeno utilizzato (naturale vs etinilestradiolo – EE), lunga durata (long-actingreversiblecontraceptives – LARC) o breve durata (short-actingreversiblecontraceptives – SARC) di azione, effetti solo locali (ad esempio dispositivo intrauterino – IUD –al levonorgestrel) o sistemici (5, 6).

GLI EFFETTI DI DIVERSI CONTRACCETTIVI SUL METABOLISMO GLUCIDICO

Il primo fattore da considerare nel somministrare una terapia contraccettiva ormonale in una donna con diabete è che questa possa in qualche misura ridurre la tolleranza glucidica e incrementare l'insulino-resistenza. I COC oggi esistenti, in confronto a quelli del passato, hanno un impatto molto minore sul metabolismo e sul fegato e questo grazie principalmente alla riduzione della quantità di EE contenuto e alla sostituzione in alcune combinazioni dell'EE con estrogeni naturali maggiormente neutri sul metabolismo epatico (7-10). Inoltre, vie di somministrazione alternativa a quella orale permettono di evitare gli effetti di primo passaggio epatico, anche se l'EE è un estrogeno molto potente, per cui mantiene molti dei suoi effetti secondari anche con somministrazione non orale (11).
In generale, i COC, sia orali che non orali, hanno un impatto sostanzialmente neutro sul metabolismo glucidico. Questo è valido sia per l'EE a basse dosi, a prescindere dal progestinico con cui è combinato, sia a maggior ragione per gli estrogeni naturali (12). Gli studi in proposito si concentrano per lo più su donne normopeso e senza diabete, anche se i pochi studi esistenti, per lo più di bassa qualità e su campioni ridotti, mostrano risultati simili anche su popolazioni obese e/o con diabete mellito (12, 13).
Togliendo la componente estrogenica, poi, il profilo di sicurezza migliora ancora di più: sia le pillole con solo progestinico (progestin-onlypills – POP), sia i LARC (IUD, impianto sottocutaneo) non hanno effetti collaterali sul metabolismo epatico e glucidico (7, 14), pertanto, possono essere utilizzati in donne obese e/o con diabete.

VALUTAZIONE DEL PROFILO DI RISCHIO DEI CONTRACCETTIVI SULLA DONNA CON DIABETE

Il diabete mellito per sé non rappresenta di base una controindicazione a nessun tipo di contraccettivo ormonale in quanto l'avere la diagnosi di diabete, in assenza di complicazioni o altri fattori di rischio, non incrementa da solo il rischio di effetti collaterali dovuti al contraccettivo (13). In ogni caso, la donna con diabete mellito può avere una serie di comorbidità la cui incidenza incrementa per via della diagnosi stessa o per via dell'obesità associata (es. ipertensione arteriosa, obesità, complicanze micro- o macrovascolari) e che, invece, possono rappresentare delle controindicazioni ad alcuni metodi contraccettivi. La prevalenza di queste comorbidità aumenta con l'età della paziente e con gli anni trascorsi dal momento della diagnosi di diabete. Per questo motivo, nel momento in cui si deve scegliere un metodo contraccettivo, nel corso dell'anamnesi è opportuno tenere conto di quanti anni sono trascorsi dal momento della diagnosi e fare una valutazione generale del rischio cardiometabolico della donna. Secondo le linee guida attuali, una diagnosi di diabete posta da almeno 20 anni e/o la presenza di comorbidità e complicanze del diabete rappresentano una controindicazione all'utilizzo di COC, mentre si possono utilizzare metodi con solo progestinico sia SARC che LARC (15-17).
Studi che indagano specificatamente il rischio tromboembolico dei contraccettivi ormonali in donne con diabete sono pochi. Secondo uno studio osservazionale in una popolazione non selezionata per comorbidità né per anni trascorsi dalla diagnosi, il rischio tromboembolico aumenta lievemente con tutti i metodi ma soprattutto utilizzando COC, indipendentemente dall'età delle pazienti, e riguarda soprattutto il rischio di eventi arteriosi più che venosi. All'interno dei metodi con solo progestinico, il più sicuro in assoluto è risultato la IUD al levonorgestrel (mancano dati sufficienti riguardo l'impianto sottocutaneo) (18).
Prima di prescrivere un contraccettivo, è necessario anche indagare l'eventuale presenza di ipertensione arteriosa e di dislipidemia, entrambe comorbidità potenzialmente associate al diabete mellito (15-17). I COC possono avere un effetto minimo sul controllo della pressione arteriosa (potenzialmente causando ipertensione nel 2% delle donne) (19) e sui livelli di trigliceridi (potenzialmente incrementandoli) (20). Al contrario, tutti i metodi progestinici non hanno nessun effetto sul controllo della pressione e sul profilo lipidico; pertanto, sono da preferire quando queste comorbidità sono già presenti (15-17).
Anche l'obesità, spesso presente nelle donne soprattutto con diabete mellito di tipo 2, rappresenta un importan-

te fattore di rischio cardiovascolare e l'utilizzo di COC in queste donne, particolarmente sopra i 35 anni, può causare un aumentato rischio di eventi tromboembolici venosi e di ictus cerebrale ischemico (21). Riassumendo, dunque, nel corso dell'anamnesi tutti i potenziali fattori di rischio cardiovascolare vanno indagati accuratamente nella donna con diabete e, se presenti, si deve preferire la prescrizione di metodi contraccettivi privi di estrogeni.

L'EFFICACIA DEI DIVERSI METODI CONTRACCETTIVI

Nel corso della programmazione di gravidanza di una donna con diabete è quanto mai importante che il metodo contraccettivo prescelto abbia un tasso di efficacia elevato, garantendo di ridurre al minimo la probabilità di gravidanze indesiderate prima del tempo con tutte le potenziali complicanze associate. I metodi contraccettivi ormonali hanno tutti un tasso di efficacia simile e molto elevato se utilizzati perfettamente. Il tasso di fallimenti con un uso tipico, ovvero con l'uso che avviene nella vita reale (influenzato da compliance della paziente, eventuali interazioni farmacologiche, malassorbimento e altro) è però molto diverso quando si confrontano metodi SARC e metodi LARC (22). I LARC hanno come vantaggio che l'efficacia è indipendente dalla compliance della paziente e, essendo somministrati per via non orale, non risentono di interazioni farmacologiche né dell'assorbimento intestinale. Pertanto, impianto sottocutaneo e IUD hanno un tasso di fallimento molto vicino allo zero (23). Per questo motivo, ad oggi, le linee guida sul diabete mellito raccomandano l'utilizzo dei LARC come prima scelta nelle pazienti che necessitano di contraccezione (4). A questo si aggiungono inoltre i vantaggi già descritti precedentemente, ovvero la sostanziale neutralità sul metabolismo di questi metodi e l'alto livello di sicurezza garantito. Possibili effetti collaterali (23, 24) di questi metodi sono:

- impianto sottocutaneo: sanguinamenti irregolari (soprattutto nei primi mesi di utilizzo); lieve incremento ponderale; potenziale peggioramento del tono dell'umore.
- IUD al levonorgestrel: sanguinamenti irregolari nei primi mesi dal posizionamento; alti tassi di amenorrea (che, però, costituisce per lo più un effetto secondario privo di complicanze sullo stato di salute, pertanto non rappresenta un motivo per la discontinuazione del metodo); acne; cefalea; rari effetti sul controllo dell'umore.
- IUD al rame (metodo a lungo termine non ormonale): sanguinamenti uterini anomali; dismenorrea; rischio infettivo; rischio di perforazione uterina.

Le pazienti con diabete mellito di tipo 1 sono spesso molto giovani al momento della diagnosi, per cui potrebbero necessitare di un metodo contraccettivo fin dall'adolescenza. In questa fascia di età, i LARC sono ulteriormente raccomandati dalle linee guida, in quanto assicurano che l'efficacia sia indipendente dalla compliance, spesso minore a quest'età (25). Inoltre, queste pazienti convivono con la malattia molto più a lungo, con un rischio di avere complicanze micro- o macrovascolari già in giovane età. A maggior ragione, i LARC, in quanto metodi privi di estrogeni, sono utilizzabili indipendentemente da quanto tempo è intercorso dal momento della diagnosi (15-17).
Le donne con diabete mellito di tipo 2 in età fertile, invece, sono spesso donne con multiple comorbidità cardiovascolari, in primis l'obesità. Quindi, i metodi contenenti estrogeni sono spesso controindicati a priori e i LARC possono costituire un'ottima scelta, anche vista l'efficacia nella prevenzione e nel trattamento dell'iperplasia endometriale che può essere associata all'obesità (in particolare la IUD al levonorgestrel) (26, 27). Inoltre, alcuni studi rassicurano sul fatto che l'indice di massa corporea non influisce sull'efficacia dei LARC, soprattutto delle IUD, mentre i dati sui SARC sono meno univoci (28).
Infine, seppur gli studi ad oggi non sembrano far emergere nette interazioni farmacologiche tra i contraccettivi ormonali di ogni tipo e la maggior parte dei farmaci più comunemente utilizzati nel trattamento del diabete (29, 30) è comunque vero che le terapie sono in continua evoluzione e ci vuole del tempo prima di avere dati completi su tutte le molecole in uso. Ad esempio, i primi dati sembrano sostenere che la tirzepatide, un agonista combinato del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e del glucose-dependentinsulinotropicpolypeptide (GIP) di più recente introduzione, potrebbe ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali orali, potenzialmente incrementando il rischio di gravidanze indesiderate (31). I dati su altri agonisti del GLP-1 sono più rassicuranti, ma con la via di somministrazione orale sia del contraccettivo ormonale, che della terapia, non è possibile escludere con certezza una interazione, per cui se ne consiglia l'assunzione a distanza l'una dall'altra (30-32). Di conseguenza, la via di somministrazione dei LARC, che evita in toto il primo passaggio epatico, potrebbe garantire un ulteriore dato di sicurezza sull'assenza di interazioni.

Tabella 1 ◆ Punti chiave e raccomandazioni relative alla terapia anticoncezionale nelle donne con diabete pre-gravidico

1	Il counseling riguardo la contraccezione e la programmazione della gravidanza nelle donne con diabete deve iniziare al momento della diagnosi.
2	Nello scegliere un metodo contraccettivo è necessario considerare i rischi di effetti collaterali, le comorbidità della paziente e l'efficacia del metodo contraccettivo.
3	I contraccettivi ormonali combinati possono essere utilizzati nelle donne con una diagnosi recente di diabete (<20 aa) e in assenza di complicanze e/o altri fattori di rischio cardiovascolari.
4	Dopo 20 anni dalla diagnosi o in presenza di complicazioni micro- o macrovascolari o di altre comorbidità, si dovrebbe optare per un metodo con solo progestinico o non ormonale.
5	I metodi a lunga durata d'azione (LARC) sono quelli maggiormente raccomandati nella donna con diabete per: neutralità sul metabolismo glucidico, minor rischio di effetti collaterali, maggiore efficacia (indipendente dalla compliance).

CONCLUSIONI

Per concludere, nella scelta contraccettiva della donna con diabete è importante considerare sia la sicurezza del metodo scelto, sia l'efficacia dello stesso. Sebbene nessun metodo sia in assoluto controindicato, i metodi contenenti estrogeni possono incrementare il rischio di eventi cardiovascolari, in particolare quando sono presenti comorbidità o complicanze del diabete stesso. I LARC sono i metodi che maggiormente combinano la sicurezza e l'efficacia e pertanto risultano tra i più raccomandati nelle linee guida specifiche.

In generale, le pazienti con diabete di tipo 1 sono solitamente più consapevoli della loro malattia, dei farmaci che possono o non possono assumere e dei rischi cui vanno incontro in caso di gravidanza in una fase non adeguata dal punto di vista metabolico. Le pazienti con diabete di tipo 2, invece, molto spesso sono quelle che, al momento della diagnosi, sospendono ogni metodo contraccettivo temendo potenziali effetti collaterali, senza però prendere ulteriori precauzioni per evitare una gravidanza ed esponendosi così a rischi maggiori (33-34). Il counseling con la paziente al momento della diagnosi, dunque, è fondamentale per far capire l'importanza di iniziare un metodo contraccettivo e la necessità di evitare gravidanze indesiderate che potrebbero rappresentare un pericolo sia per la salute della donna sia del feto.

BIBLIOGRAFIA

1. Lacroix M, Kina E, Hivert MF. Maternal/fetal determinants of insulin resistance in women during pregnancy and in offspring over life. Curr Diab Rep. 2013; 13(2):238-244. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307191/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
2. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. JAMA. 2019; 321:1811-1819. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087027/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
3. Marshall CJ, Huma Z, Deardorff J, et al. Prepregnancy Counseling Among U.S. Women With Diabetes and Hypertension, 2016-2018. Am J Prev Med. 2021; 61:529-536. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183207/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
4. ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025; 48:S306-S320. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39651985/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
5. Genazzani AR, Fidecicchi T, Arduini D, et al. Hormonal and natural contraceptives: a review on efficacy and risks of different methods for an informed choice. Gynecol Endocrinol. 2023; 39:2247093. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37599373 (ultimo accesso: 4 aprile 2024).
6. Hubacher D, Trussell J. A definition of modern contraceptive methods. Contraception. 2015; 92:420-421.
7. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27:13-24. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X12001005.
8. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015; 20:463-475. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26212489/ (ultimo accesso: 17 novembre 2024).
9. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016; 12:779-787.

10. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017; 10:315-326. doi: 10.1080/17512433.2017.1271708.
11. Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Syst Rev. 2013 Apr 30; 2013(4):CD003552. doi: 10.1002/14651858.CD003552.pub4.
12. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: Effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. Cochrane Database of Syst Rev. 2019 Nov 12; 2019(11). doi: 10.1002/14651858.CD006133.pub5.
13. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27: 67-76. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384747/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
14. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. Contraception. 2016; 94:678-700. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010782416300476.
15. WHO Guidelines Review Committee Sexual and Reproductive Health and Research (SRH): Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2015.
16. Nguyen AT, Curtis KM, Tepper NK, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. MMWR Recomm Rep. 2024; 73:1-126. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39106314/ (ultimo accesso: 6 ottobre 2024).
17. Realizzato dalla Fondazione Confalonieri Ragonese su mandato SIGO AOGOI e AGUI: Raccomandazioni sull'utilizzo appropriato della contraccezione ormonale. 2019.
18. O'Brien SH, Koch T, Vesely SK, et al. Hormonal Contraception and Risk of Thromboembolism in Women With Diabetes. Diabetes Care. 2017; 40:233-238. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27899496/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
19. Shufelt C, Levee A. Hormonal Contraception in Women With Hypertension. JAMA. 2020; 324:1451-1452. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955577/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
20. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. Adv Exp Med Biol. 2017: 1043:227-256. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_12.21.
21. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. Contraception. 2016; 94:590-604. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263039/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
22. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K: Efficacy of contraceptive methods: A review of the literature. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2010; 15:4-16.
23. Salinas A, Merino PM, Giraudo F, et al. Long-acting contraception in adolescents and young women with type 1 and type 2 diabetes. Pediatr Diabetes. 2020; 21:1074-1082. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562346/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
24. Fassett MJ, Reed SD, Rothman KJ, et al. Risks of Uterine Perforation and Expulsion Associated With Intrauterine Devices. Obstet Gynecol. 2023; 142:641-651. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37535968/. (ultimo accesso: 8 aprile 2024).
25. Margaritis K, Margioula-Siarkou G, Margioula-Siarkou C, et al. Contraceptive methods in adolescence: a narrative review of guidelines. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2023; 28:51-57. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36637987/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
26. Ciccone MA, Whitman SA, Conturie CL, et al. Effectiveness of progestin-based therapy for morbidly obese women with complex atypical hyperplasia. Arch Gynecol Obstet. 2019; 299(3):801-808. doi: 10.1007/s00404-019-05059-2.
27. Morelli M, Di Cello A, Venturella R, et al. Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in the prevention of the atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: retrospective data from selected obese menopausal symptomatic women. Gynecological Endocrinology. 2013; 29:156-159. https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2012.730579 (ultimo accesso: 4 settembre 2024).
28. Robinson JA, Burke AE. Obesity and hormonal contraceptive efficacy. Womens Health (Lond). 2013; 9:453-466. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24007251/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
29. Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacokinet. 2014; 53:295-304. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24420910/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
30. Pakkir Maideen NM. Pharmacologically relevant drug interactions of Glucagon-like peptide-1 receptor ago-

nists. J Anal Pharm Res. 2019; 8:51-53. https://medcraveonline.com/JAPLR/JAPLR-08-00311.php (ultimo accesso: 12 aprile 2025).

31. Skelley JW, Swearengin K, York AL, et al. The impact of tirzepatide and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on oral hormonal contraception. J Am Pharm Assoc (2003). 2024 Jan-Feb; 64(1):204-211.e4. doi: 10.1016/j.japh.2023.10.037.32.
32. Min JS, Jo SJ, Lee S, et al. A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. Drug Des Devel Ther. 2025; 19:3509-3537. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40330819/ (ultimo accesso: 14 settembre 2025).
33. Murray Horwitz ME, Pace LE, Schwarz EB, et al. Use of contraception before and after a diabetes diagnosis: An observational matched cohort study. Prim Care Diabetes. 2021; 15:719-725. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33744164/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).
34. Hendrieckx C, Morrison M, Audehm R, et al. Women with type 1 diabetes and women with type 2 diabetes differ in knowledge and beliefs about contraception and pregnancy. Diabet Med. 2021; 38. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434298/ (ultimo accesso: 12 aprile 2025).

Target glicemici e impiego della tecnologia in programmazione di gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1

Glycemic targets and use of technology in pregnancy planning in women with type 1 diabetes

Federico Galleano[1], Tommaso Belcari[1], Michele Aragona[2]

[1]*U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Università di Pisa;*
[2]*U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana*

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2504b

ABSTRACT

Pre-existing glucose metabolism alterations affect fetal organogenesis and are associated with a high incidence of adverse maternal and fetal outcomes. Although optimal glycemic control before conception and during organogenesis is known to significantly reduce these risks, the rate of planned pregnancies in women with type 1 diabetes remains unsatisfactory. In recent years, new technologies for glucose monitoring and insulin administration have revolutionized the management of diabetes during pregnancy. However, adopting these technologies requires pre-gestational counseling and ongoing support from the healthcare team both before and during pregnancy.

KEYWORDS

Preconception, pregnancy, type 1 diabetes, Hybrid Closed Loop, continuous glucose monitoring, diabetes technology.

PROGRAMMAZIONE DI GRAVIDANZA

Durante la gravidanza il diabete mellito di tipo 1 (DMT1) si associa a un aumentato rischio di complicanze materno-fetali (1-3). La madre affetta da diabete di tipo 1, durante la gravidanza, presenta un aumento del rischio di sviluppare sia complicanze acute e croniche della malattia sia complicanze ostetriche (1, 3, 4). Nel feto, il diabete aumenta il rischio di anomalie congenite, parto prematuro, peso alla nascita superiore per età gestazionale (Large for Gestational Age, LGA), distocia di spalla, morte in epoca perinatale, distress respiratorio neonatale, ipoglicemia, iperbilirubinemia e la necessità di assistenza intensiva al momento del parto (5). Tali complicanze sono strettamente correlate all'iperglicemia non controllata. Nella gravidanza non pianificata, la donna, all'inizio della gestazione, non consapevole del suo stato, può avere iperglicemia incontrollata durante l'organogenesi (5-8 settimane dopo l'ultimo ciclo mestruale) (6). Questo può aumentare il rischio di malformazioni congenite o complicanze nello sviluppo fetale. È stato osservato che un valore di HbA1c inferiore dell'1% rispetto al limite superiore del range normale (5-6%; 31-42 mmol/mol) è associato a un tasso di anomalie congenite simile a quello riscontrato nelle donne senza diabete (2-3%). Al contrario, un valore di HbA1c superiore dell'1% rispetto al limite superiore del range normale comporta un aumento del rischio di malformazioni congenite, con un rischio che cresce proporzionalmente all'aumentare dell'HbA1c (7). D'altro canto, diversi studi, sia randomizzati e controllati che studi in "real life", hanno dimostrato che un controllo glicemico ottimale, ottenuto prima del concepimento e mantenuto nelle prime settimane di gestazione, può ridurre sensibilmente il rischio, pur non annullandolo del tutto (1). Nonostante tali evidenze, in Italia nel 2018 nelle donne con diabete mellito pregestazionale (sia tipo 1 che tipo 2) il numero delle gravidanze programmate era inferiore al 50%, dato segnalato anche in un altro studio

Tabella 1 ◆ **Raccomandazioni da seguire per le donne con DMT1, in programmazione di gravidanza**

PROGRAMMAZIONE DI GRAVIDANZA NEL DIABETE DI TIPO 1: *RACCOMANDAZIONI GENERALI*
Fornire un piano alimentare e di attività fisica finalizzato al calo ponderale nelle donne sovrappeso o obese con l'obiettivo di raggiungere un indice di massa corporea <27 kg/m².
Incoraggiare la cessazione dell'abitudine tabagica e del consumo di bevande alcoliche.
Funzionalità tiroidea: TSH <2.5 mU/L, frazioni libere degli ormoni tiroidei e screening autoanticorpale.
Ottimizzazione della terapia (insulinica e altre terapie farmacologiche); ad esempio: – *sospensione di eventuali terapie teratogene (ACE-i, sartani, statine, β-bloccanti, diuretici);* – *introduzione di acido folico (almeno 400 mcg/die).*
Valutazione e stabilizzazione delle complicanze oculari, renali, neurologiche e cardiovascolari.
Utilizzare un metodo contraccettivo efficace fino al raggiungimento del controllo glicemico desiderato prima del concepimento.

in cui meno del 40% delle donne con DMT1 pianificava la gravidanza (8). Ciò conferma la necessità di implementare percorsi strutturati di counseling preconcezionale e di educazione terapeutica (9). Nella tabella 1 sono riportate alcune raccomandazioni da seguire nelle donne con diabete di tipo 1, in fase di programmazione di gravidanza.
Un'analisi del gruppo di studio AMD ha rilevato che circa il 48% delle donne in età fertile con DMT1 in Italia ha una HbA1c non a target, e la stessa percentuale di donne riceve terapia diabetologica e cardiovascolare non adeguata. Inoltre, sempre nelle donne con DMT1, dato destinato a crescere, c'è un'incidenza di obesità del 7% (con relativo aumento del rischio di esiti avversi materno-fetali) (10).

TARGET GLICEMICI

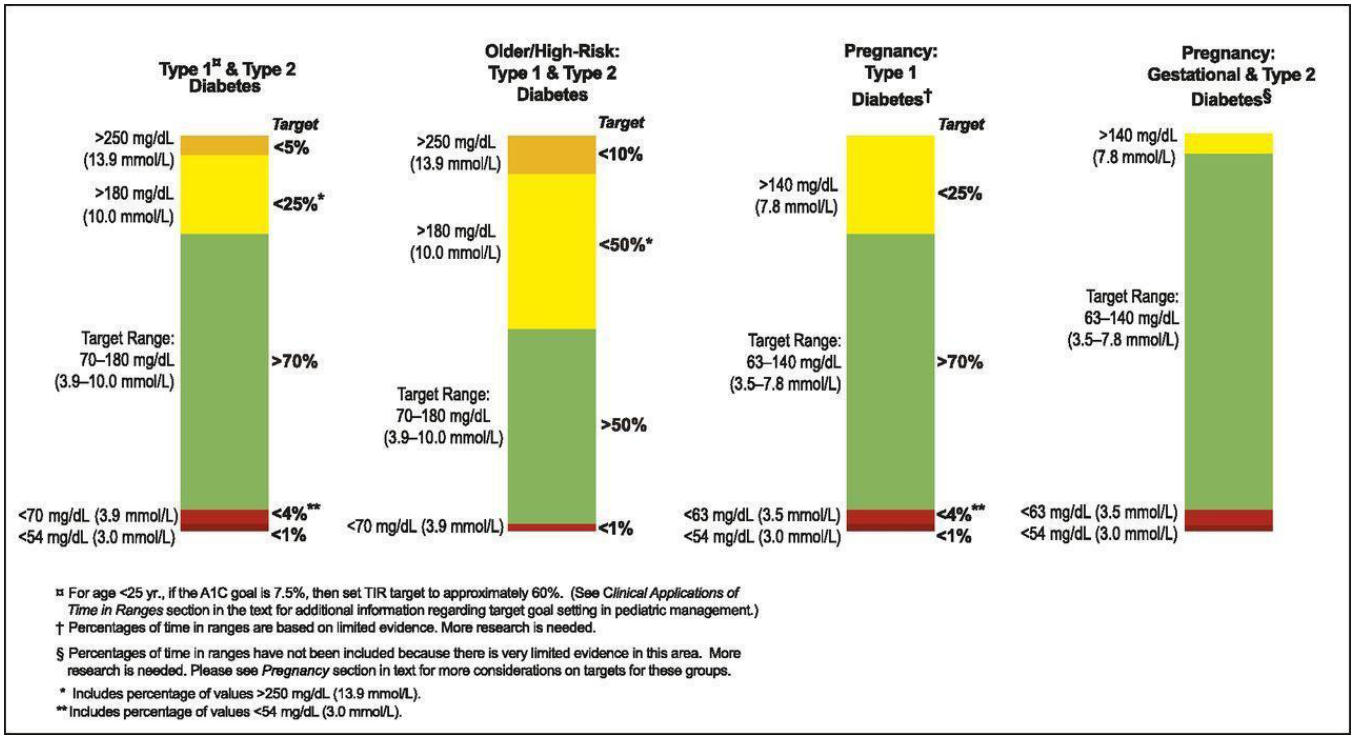
In fase di programmazione, quindi, è fondamentale ottimizzare i target pre-concezionali.
I parametri storicamente presi in considerazione sono: l'emoglobina glicata (HbA1c) e le glicemie pre e post-prandiali rilevate mediante glucostick su sangue capillare (Self Monitoring Blood Glucose o SMBG).
Negli ultimi anni, il controllo del glucosio nelle persone con DMT1 avviene con il suo monitoraggio continuo rilevandone i valori interstiziali (CGM). I sistemi CGM sono composti da tre componenti:

- un **sensore** che misura i livelli di glucosio interstiziale,
- un **ricevitore** o un'applicazione scaricabile su smartphone che permette di visualizzare i dati glicemici,
- un **trasmettitore** (inizialmente come entità separata dal sensore sottocutaneo e applicato su di esso o, più recentemente, integrato nel sensore stesso). Il trasmettitore consente la comunicazione tra gli altri due componenti.

Rispetto all'automonitoraggio della glicemia capillare, i sistemi CGM forniscono alcuni vantaggi, tra cui una *valutazione continua e dinamica* dei livelli di glucosio interstiziale senza necessità della digitopuntura, con possibilità di *allarmi di livello* (per segnalare il glucosio basso e il glucosio alto) e *frecce di tendenza* (per segnalare incremento o decremento della glicemia), funzionalità particolarmente utili per prevenire ipoglicemie e iperglicemie, dannose per la madre e il feto (11). Nell'ambito del monitoraggio continuo del glucosio interstiziale, esistono due tipologie: CGM a scansione intermittente (Flash GlucoseMonitoring FGM e intermittent scanning CGM o isCGM) e CGM in tempo reale (o real-timeCGM o rtCGM). Alcuni di loro, in particolare all'interno dell'ultimo gruppo (rtCGM), sono dotati anche di allarmi predittivi, in grado di avvisare l'utente se è prevista un'ipoglicemia entro 30 minuti. Tali sistemi sono particolarmente consigliati nei pazienti con storia di ipoglicemie gravi o inavvertite (12).
Oltre a ciò, con l'introduzione del monitoraggio continuo della glicemia (CGM/FGM), sono state estrapolate nuove metriche utili a una migliore comprensione del grado di controllo glicemico.
Queste comprendono:

- Tempo nell'intervallo stabilito (**Time in Range, TIR**): misura la percentuale di tempo trascorso nel target glicemico impostato sul dispositivo rtCGM o FGM, definito come compreso tra 70 e 180 mg/dL;
- Tempo al di sotto dell'intervallo stabilito (**Time BelowRange, TBR**): misura la percentuale di tempo trascorso al di sotto dell'intervallo glicemico del target

Figura 1 ◆ **Valori raccomandabili delle metriche CGM (13)**



impostato sul sistema rtCGM o FGM, definito come inferiore a 70 mg/dl;

- Tempo sopra all'intervallo stabilito (**Time AboveRange, TAR**): misura la percentuale di tempo trascorso al di sopra del livello glicemico target impostato sul sistema rtCGM o FGM – definito come superiore a 180 mg/dl;
- Glucosio medio (**Meanglucose**): una misura della glicemia media nelle 24 ore (concentrazione calcolata sui livelli di glucosio registrati in un giorno);
- Glucose Management Indicator (**GMI**): una misura dell'esposizione al glucosio a breve termine, da utilizzare in combinazione con HbA1c (parametro di lungo termine) per le decisioni terapeutiche;
- Coefficiente di Variazione (**CV**): una misura della variabilità glicemica. Espressa come percentuale.

Nel 2019, un panel di esperti (13) ha stabilito quali sono i valori raccomandabili di tali metriche in diverse situazioni cliniche: soggetto con diabete di tipo 1 o di tipo 2 non fragile, soggetti anziani o ad alto rischio, donne con diabete mellito di tipo 1 in gravidanza e donne con diabete di tipo 2 in gravidanza e/o diabete gestazionale (Fig. 1). Tali metriche sono state successivamente convalidate dalle varie società scientifiche sia dell'età adulta che pediatrica (ADA, AACE, AADE, EASD, FEND, ISPAD, JDRF e PES).

Target glicemici in gravidanza e programmazione di gravidanza

Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano una HbA1c <6,5% (48 mmol/mol) prima del concepimento, da ridurre a <6% (42 mmol/mol) in corso di gravidanza, se possibile senza ipoglicemie severe. In presenza di ipoglicemie gravi o inavvertite, può essere accettata una HbA1c <7% (1, 4, 9, 14, 15). Inoltre, si sconsiglia di intraprendere la gravidanza in donne con HbA1c >10% o con creatinina sierica >0.2 mmol/L (2,3 mg/dl) (aumento del rischio di progressione verso la dialisi durante la gravidanza) (16).
Quindi relativamente al valore di HbA1c esistono delle indicazioni condivise, sia nella fase di programmazione che di gravidanza avviata. Oltre al valore di HbA1c, però, è importante tenere sotto controllo i valori glicemici su sangue capillare, pre e post-prandiali, nel corso della gravidanza. Sulla base dell'esperienza maturata nei principali centri italiani, viene raccomandato di mantenere i livelli glicemici quanto più prossimi possibile a quelli osservati in una gravidanza fisiologica, cercando di non aumentare il rischio di ipoglicemie. Questo approccio è supportato dal fatto che, durante la gravidanza, anche lievi incrementi della glicemia possono essere associati a un aumentato rischio di complicanze materno-fetali.

Tabella 2 ◆ Obiettivi glicemici in gravidanza secondo gli Standard italiani per la cura del diabete mellito, SID-AMD, 2018 (9) e secondo le linee guida ADA 2025 (4)

TEMPO	TARGET GLICEMICI SID-AMD	TARGET ADA
digiuno	<90 mg/dl (<5,3 mmol/L)	<95 mg/dl (<5,3 mmol/L)
1 ora dopo il pasto	<130 mg/dl (<7,8 mmol/L)	<140 mg/dl (<7,8 mmol/L)
2 ora dopo il pasto	<120 mg/dl (<6,7 mmol/L)	<120 mg/dl (<6,7 mmol/L)

Studi osservazionali e trial clinici, tra cui il principale è l'HAPO Study (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) hanno evidenziato, infatti, una correlazione positiva tra i livelli glicemici e gli esiti avversi della gravidanza. Per questo motivo, gli Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2018 (9) raccomandano target glicemici a digiuno e nel post-prandiale (1h e 2h dopo il pasto) più rigorosi rispetto alle linee guida dell'American Diabetes Association 2025 (Tab. 2) (4).

Non ci sono, però, ad oggi indicazioni precise circa gli obiettivi glicemici pre e post-prandiali da raggiungere e mantenere in fase di programmazione di gravidanza, così come non esistono, sempre in questa fase, indicazioni sulle metriche glicemiche derivanti dall'uso del CGM. Di seguito riportiamo le metriche del CGM, consigliate in corso di gravidanza nella donna con diabete di tipo 1 (13):

- Tempo nell'intervallo stabilito in gravidanza (pregnancyTime in Range, pTIR): misura la percentuale di tempo trascorso nell'intervallo di glicemie comprese tra 63 e 140 mg/dL ed è raccomandato un pTIR >70%;
- Tempo al di sotto dell'intervallo stabilito in gravidanza (pregnancy Time BelowRange, pTBR): misura la percentuale di tempo trascorso al di sotto dell'intervallo glicemico stabilito in gravidanza <63 mg/dL); Viene raccomandato un pTBR <4% nell'intervallo <63 mg/dL e <1% nell'intervallo <54 mg/dL;
- Tempo sopra l'intervallo stabilito in gravidanza (pregnancy Time AboveRange, pTAR): misura la percentuale di tempo trascorso al di sopra del livello glicemico stabilito in gravidanza (>140 mg/dL). Viene raccomandato un pTAR <25%.

Come si evince da queste indicazioni, in corso di gravidanza viene raccomandata una netta riduzione del range glicemico ideale, passando da 70-180 mg/dl a 63-140 mg/dl. Vengono ritenute adeguate, pertanto, anche le glicemie comprese tra 63 e 70, mentre sono da evitare le glicemie maggiori di 140 mg/dl.

Una recente Clinical Practice Guideline (14) suggerisce, infine, nelle donne in gravidanza e con diabete mellito preesistente (sia tipo 1 che tipo 2), qualora utilizzino un CGM, l'uso di un singolo obiettivo CGM nelle 24 ore <140 mg/dL (7,8 mmol/L) al posto degli obiettivi della glicemia a digiuno <95 mg/dL (5,3 mmol/L), 1 ora postprandiale <140 mg/dL (7,8 mmol/L) e 2 ore postprandiale <120 mg/dL (6,7 mmol/L).

Come detto in precedenza, però, sia nella Consensus del panel di esperti del 2019 (13) sia in altre linee-guida, anche molto recenti e specifiche sull'argomento (14) non ci sono indicazioni sulle metriche glicemiche del CGM, nelle donne con DMT1 in fase di programmazione della gravidanza.

Le alternative su cui sarebbe possibile lavorare, ad oggi, potrebbero essere tre:

- **Seguire le indicazioni valide per la gravidanza (target 63-140 mg/dl con pTIR>70%)**
  Utilizzare tale obiettivo faciliterebbe il raggiungimento degli obiettivi glicemici, ma potrebbe comportare un significativo incremento del rischio di episodi ipoglicemici, anche in considerazione del fatto che la fase di programmazione, a volte, può anche essere piuttosto prolungata.
- **Seguire le indicazioni per gli adulti non fragili con diabete di tipo 1 dove il TIR desiderabile è >70% nel range 70-180 mg/dl**
  Da sottolineare però che, come dimostrato da Beck et al (18), analizzando i dati di 4 studi randomizzati (totale 545 adulti con DMT1 con misurazioni di HbA1c e metriche CGM), il TIR del 70% corrisponde ad una HbA1c~7% e che un aumento del 10% del TIR corrisponde ad una riduzione di HbA1c dello 0,6%. Inoltre, a conferma di quest'ultimo dato, una metanalisi di 18 studi randomizzati (19) ha mostrato sia una correlazione tra HbA1c e TIR in una vasta gamma di soggetti, età e varie tipologie di tecnologie utilizzate, che un aumento del 10% del TIR corrisponde ad una riduzione media di 0,8% di

HbA1c. Una delle possibilità, quindi, è che, nella fase di programmazione della gravidanza per le donne con diabete di tipo 1, mantenendo il range glicemico di 70-180 mg/dl (indicato per adulti non fragili con diabete di tipo 1) l'obiettivo da raggiungere e mantenere possa essere un TIR superiore all'80% (Tab. 2).

- **Utilizzare un range compreso tra 70 e 140 mg/dl, definito come tempo nel range stretto (time in tight range o TTIR)**
  Infatti, considerando che, almeno secondo le linee guida ADA, durante la gravidanza è raccomandata una glicemia inferiore a 140 mg/dl un'ora dopo i pasti, si potrebbe ipotizzare, nella fase di programmazione della gravidanza, l'utilizzo di un range glicemico di 70-140 mg/dl. Questo intervallo risulta simile a quello raccomandato durante la gravidanza avviata (63-140 mg/dl), ma con una maggiore attenzione alla prevenzione delle ipoglicemie. In tal caso, facendo riferimento allo studio di Beck et al (18), si potrebbe ipotizzare un TTIR superiore al 55% (Tab. 3).

Naturalmente, saranno necessari studi randomizzati e controllati per definire con maggiore certezza quali siano le metriche del monitoraggio continuo della glicemia (CGM) più appropriate nella fase di programmazione della gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1. Tali studi dovranno contribuire a identificare il range glicemico ottimale, che dovrà essere al tempo stesso facilmente raggiungibile e sicuro, con particolare attenzione alla riduzione del rischio di ipoglicemie.

Tabella 3 ◆ **Stima del valore di HbA1c utilizzando le metriche del CGM (TIR 70-180 mg/dl). Riadattato da (18)**

A. Stima di A1C per un dato livello TIR della metrica CGM						
	Linea di base (N = 455)			Mese 6 (N = 545)		
	Stima	95% CI per il valore previsto	95% CI per la media	Stima	95% CI per il valore previsto	95% CI per la media
	A1C stimato (%)					
TIR70-180						
20%	9,4	(8,0, 10,7)	(9,2, 9,5)	8.8	(7,9, 9,8)	(8.7, 9,0)
30%	8.9	(7,6, 10.2)	(8.7, 9,0)	8.4	(7,5, 9,4)	(8.3, 8,5)
40%	8.4	(7.1, 9.7)	(8.3, 8,5)	8.0	(7.1, 9,0)	(8,0, 8,1)
50%	7.9	(6.6,9,2)	(7.9, 8,0)	7.6	(6,7, 8,6)	(7,6, 7.7)
60%	7.4	(6.1, 8.8)	(7,4, 7,5)	7.2	(6.3, 8,2)	(7.2, 7.3)
70%	7.0	(5,6, 8,3)	(6,9, 7,0)	6.8	(5,8, 7,8)	(6,8, 6,9)
80%	6.5	(5,2, 7,8)	(6,4, 6,6)	6.4	(5.4, 7.4)	(6.3, 6.5)
90%	6.0	(4.7, 7.3)	(5.9, 6.2)	6.0	(5.0, 7.0)	(5.9, 6.1)

Tabella 4 ◆ **Stima del valore di HbA1c utilizzando le metriche del CGM (TIR 70-140 mg/dl). Riadattato da (18)**

A. Stima di A1C per un dato livello TIR della metrica CGM						
	Linea di base (N = 455)			Mese 6 (N = 545)		
	Stima	95% CI per il valore previsto	95% CI per la media	Stima	95% CI per il valore previsto	95% CI per la media
TIR^{70-140}						
20%	8.4	(7.0, 9.8)	(8.3, 8.5)	8.0	(7.0, 9.0)	(7.9, 8.0)
30%	7.9	(6.5, 9.2)	(7.8, 7.9)	7.5	(6.6, 8.5)	(7.5, 7.6)
40%	7.4	(6.0, 8.7)	(7.3, 7.4)	7.1	(6.1, 8.1)	(7.1, 7.2)
50%	6.8	(5.5, 8.2)	(6.7, 6.9)	6.7	(5.7, 7.7)	(6.6, 6.7)
60%	6.3	(5.0, 7.7)	(6.2, 6.4)	6.3	(5.3, 7.2)	(6.2, 6.3)
70%	5.8	(4.4, 7.2)	(5.6, 6.0)	5.8	(4.9, 6.8)	(5.7, 5.9)
80%	5.3	(3.9, 6.7)	(5.1, 5.5)	5.4	(4.4, 6.4)	(5.3, 5.5)
90%	4.8	(3.4, 6.1)	(4.5, 5.0)	5.0	(4.0, 6.0)	(4.8, 5.1)

Target glicemici e impiego della tecnologia

Con quali strumenti sarà possibile raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici sopra indicati? Tra le principali risorse a nostra disposizione vi è la tecnologia. Tuttavia, nella scelta delle soluzioni tecnologiche da adottare nella fase di programmazione della gravidanza, è fondamentale considerare che tali dispositivi dovranno essere utilizzati anche nel corso della gestazione. Di conseguenza, la scelta deve essere accurata e basata su evidenze. Come riportato nello studio di Benhalima K. et al (8), pubblicato su *The Lancet Diabetes & Endocrinology* nel 2023, nel management della gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1, le tecnologie raccomandate includono: il monitoraggio continuo della glicemia (CGM), i microinfusori di insulina e i sistemi ibridi ad ansa chiusa, noti anche come sistemi automatizzati di somministrazione insulinica (Automated Insulin Delivery, AID).

TECNOLOGIA NEL DIABETE DI TIPO 1 IN GRAVIDANZA

In questo capitolo, tra le tecnologie utilizzate nella gestione del diabete di tipo 1, ci concentreremo principalmente sull'impiego del monitoraggio continuo della glicemia (CGM) e dei sistemi automatizzati di somministrazione insulinica (AID) durante la gravidanza. L'uso del microinfusore in modalità stand-alone, infatti, è sempre meno diffuso. Attualmente, la maggior parte delle persone con diabete di tipo 1 utilizza una terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) associata a CGM oppure un sistema AID.

CGM nel diabete di tipo 1 in gravidanza

Relativamente all'uso del CGM/FGM in gravidanza, le evidenze acquisite negli ultimi anni dimostrano che il CGM migliora il controllo glicemico materno, gli outcome neonatali nel diabete pregestazionale e la qualità di

vita. Rispetto all'automonitoraggio capillare (SMBG), il CGM consente un controllo più accurato dei livelli glicemici grazie alla disponibilità dei valori in tempo reale o a scansione negli is-CGM, aumentando il tempo passato nel range desiderabile in gravidanza (pTIR 63-140 mg/dl) senza aumentare il tempo passato in ipoglicemia (20). Il trial più importante a tale riguardo rimane il CONCEPTT (CGM in pregnant women with type 1 diabetes). Questo studio ha dimostrato che l'uso del CGM durante la gravidanza, nelle donne con diabete di tipo 1 è associato a un miglioramento delle complicanze ostetriche e neonatali, probabilmente attribuibili alla riduzione del tempo passato in iperglicemia. In particolare, l'uso del CGM è stato associato a un tasso inferiore di neonati grandi per età gestazionale (Large for Gestational Age, LGA) e ipoglicemie neonatali, a un minor numero di ricoveri in terapia intensiva neonatale e a una degenza ospedaliera più breve per i neonati (17). Sulla base di queste evidenze il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha modificato le linee guida nel Regno Unito, raccomandando il CGM per tutte le donne gravide con diabete mellito di tipo 1 (21). Anche i dati di studi condotti in real life, confermano che i sistemi CGM portano miglioramenti significativi nei profili glicemici giornalieri materni sia nel periodo periconcezionale che durante la gravidanza riducendo il rischio di complicanze materno-fetali. Nel 7° rapporto nazionale inglese sulla gravidanza nel diabete (NPID) dedicato alle donne con diabete pregestazionale, gli utilizzatori di CGM hanno registrato miglioramenti lievi ma significativi nei livelli di glucosio periconcezionali, con un numero maggiore di donne che raggiungono il target di HbA1c all'inizio della gravidanza. Tuttavia, i benefici glicemici sono stati più evidenti durante la gravidanza, con un numero significativamente maggiore di utilizzatori di CGM che raggiungono il target di HbA1c dopo 24 settimane di gestazione. Sebbene le differenze nelle complicanze neonatali siano modeste, tra gli importanti benefici aggiuntivi dei sistemi CGM figurano la riduzione degli esiti avversi gravi della gravidanza e dei decessi perinatali, mentre i tassi di anomalie congenite sono numericamente inferiori (2,9% contro 3,8%) ma non raggiungono la significatività statistica, forse a causa dei minori benefici sul controllo glicemico pre-gravidanza (22).

Sistemi ibridi ad ansa chiusa in gravidanza

Negli ultimi anni, l'evoluzione tecnologica ha reso disponibili sistemi ibridi ad ansa chiusa avanzati (Advanced Hybrid Closed-Loop systems, AHCL), che integrano un microinfusore per la somministrazione sottocutanea dell'insulina, un sensore per il monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM) ed un algoritmo di controllo per la regolazione automatica della somministrazione insulinica. Sebbene non si tratti ancora di sistemi completamente automatizzati, poiché richiedono l'intervento dell'utente per la somministrazione dei boli prandiali e per annunciare l'attività fisica (da qui il termine "ibrido"), gli AHCL hanno dimostrato, in numerosi studi clinici, di migliorare il tempo nel range glicemico (Time in Range, TIR), ridurre l'emoglobina glicata (HbA1c) e diminuire gli episodi di ipoglicemia (23-25). Per tale motivo nei pazienti con diabete mellito di tipo 1, le linee guida nazionali raccomandano l'utilizzo di sistemi automatizzati rispetto ai dispositivi privi di automatismo (12).

I sistemi avanzati ibridi ad ansa chiusa disponibili sul mercato italiano sono, ad oggi: DLBG1 (Diabeloop), MiniMed 780G (Medtronic), Tandem t:slim X2 con Control-IQ, CamAPS FX (CamDiab, Cambridge, Regno Unito) e Omnipod 5 (Insuletgroup) (26). L'algoritmo di controllo, a seconda del dispositivo, può essere incorporato nella pompa o inserito in un dispositivo mobile separato incluso lo smartphone. I tre algoritmi di controllo più studiati sono: il Proportional Integral Derivative (PID), il Model Predictive Control (MPC) ed il Fuzzy Logic. Gli algoritmi MPC prevedendo le escursioni glicemiche adattano l'erogazione di insulina al target terapeutico, tenendo conto della sensibilità insulinica stimata; lavorando sulla predizione, vengono considerati algoritmi proattivi. Gli algoritmi PID regolano l'erogazione di insulina in base a tre elementi: la differenza tra i livelli di glucosio misurati e quelli target (componente proporzionale), l'area sotto la curva tra il glucosio misurato e quello target (componente integrale) e la velocità di variazione dei livelli di glucosio misurati nel tempo (componente derivativa). Tale algoritmo è pertanto considerato reattivo, proprio perché reagisce ai cambiamenti della glicemia. Gli algoritmi Fuzzylogic modulano l'erogazione di insulina imitando le conoscenze e il ragionamento di diabetologi esperti (25). Dei 3 algoritmi, solo i primi 2 sono stati autorizzati dalla Food and Drug Administration (FDA) e dalla Comunità Europea (CE).

Relativamente all'utilizzo di tali sistemi in gravidanza lo studio AiDAPT (automated insulin delivery among pregnant women with type 1 diabetes) rappresenta il primo trial randomizzato controllato multicentrico ad aver valutato l'efficacia dei sistemi ibridi ad ansa chiusa (Hybrid Closed Loop, HCL) nella gestione del diabete mellito di tipo 1 in gravidanza. La ricerca ha coinvolto 124 donne in gravidanza con diabete di tipo 1, randomizzate a ricevere terapia insulinica standard o terapia insulinica con sistema ibrido ad ansa chiusa CamAPS FX, entrambi associati a monitoraggio continuo della glicemia (CGM). L'endpoint primario, rappresentato dal tempo trascorso nel range glicemico specifico per la gravidanza (63-140 mg/dl), è risultato significativamente superiore nel gruppo HCL rispetto al gruppo controllo (68,2% vs 55,6%). Anche gli endpoint secondari hanno mostrato benefici a favore del sistema HCL: riduzione del tempo in iperglicemia (>140 mg/dl), aumento del tempo nel range durante la notte riducendo contemporaneamente le ipoglicemie notturne e miglioramento dell'HbA1c senza aumento del rischio ipoglicemico. I dati confermano come l'utilizzo del sistema HCL con algoritmo CamAPS FX consenta un miglior controllo glicemico materno in assenza di un aumento di eventi avversi (ipoglicemie e chetoacidosi diabetica), suggerendo un potenziale impatto positivo sugli esiti materni e neonatali (27). Si ricorda che l'algoritmo CamAPS, a differenza degli altri, consente di impostare un target compatibile con quanto richiesto in gravidanza. Infatti, il target glicemico impostabile può essere anche 80 mg/dl (range 80-200 mg/dl) ma nello studio il target utilizzato era 100 mg/dl nei primi mesi di gravidanza e, solo dalla 16ª-20ª settimana di gestazione, di 81-90 mg/dl. Infine, nello studio viene sottolineato come, sebbene persistano alcune preoccupazioni tecniche legate all'uso dei sistemi, la maggior parte delle donne percepisca una riduzione dello stress legato alla gestione del diabete.

Nel trial randomizzato controllato CRISTAL (closed-loopinsulin delivery in pregnant women with type 1 diabetes: a randomized controlled trial), condotto su 95 donne in gravidanza con diabete di tipo 1, l'efficacia e la sicurezza della terapia con sistema avanzato ibrido a ciclo chiuso (AHCL) MiniMed 780G sono state confrontate con la terapia insulinica standard. I risultati hanno mostrato che, sebbene non vi fosse una differenza statisticamente significativa nel tempo complessivo trascorso nel range glicemico specifico per la gravidanza (pTIR) tra i gruppi (66,5% con AHCL vs 63,2% con terapia standard), l'utilizzo del MiniMed 780G (Medtronic) ha determinato un miglioramento significativo del tempo nel target durante la notte (75,1% vs 67,2%) e una riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia, sia complessivamente (2,5% vs 4,1%) che durante la notte (1,9% vs 4,2%). Inoltre, il gruppo AHCL ha riportato una maggiore soddisfazione del trattamento, con un profilo di sicurezza paragonabile alla terapia convenzionale (28). Da sottolineare comunque che, non avendo un target compatibile con la gravidanza (il target più basso impostabile è 100 mg/dl), le donne in gravidanza per cercare di raggiungere glicemie a digiuno di 90 mg/dl (come da linee guida), sono costrette, sia di notte che di giorno, ad utilizzare tecniche avanzate di gestione di tali sistemi. Anche in questo studio, le donne assegnate alla terapia con AHCL hanno riportato maggiore soddisfazione nel trattamento.

Questi risultati supportano, l'efficacia e la sicurezza dell'impiego del MiniMed 780G in gravidanza e per tale motivo, recentemente, ha ricevuto il marchio CE (Conformité Européenne) per l'uso in gravidanza, nei bambini di età pari o superiore a due anni e per il diabete di tipo 2 (29).

Il trial CIRCUIT (closed-loopinsulin delivery by glucose responsive computer algorithms in type 1 diabetes pregnancies), è uno studio multicentrico, randomizzato e controllato che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di un sistema di infusione automatizzata di insulina Tandem t:slim X2 con l'uso della tecnologia Control IQ rispetto alla terapia insulinica standard in 90 donne in gravidanza con diabete di tipo 1 (30). I risultati non sono ancora stati pubblicati ma un precedente studio retrospettivo ha già mostrato la sicurezza Tandem t: slim X2 con l'uso della tecnologia Control IQ nelle donne in gravidanza (31).

Ad oggi, pertanto, in Europa tra i microinfusori a disposizione sono approvati per l'utilizzo in gravidanza i sistemi CamAPS FX e MiniMed 780G. Gli altri sistemi automatizzati di somministrazione insulinica (Automated Insulin Delivery system, AID) in commercio, seppur non consentano di ridurre il target glicemico ai livelli richiesti in gravidanza, sono spesso mantenuti in gravidanza, e spesso utilizzati come SAP con la funzione Predictive Low Glucose Suspend (PLGS), passando alla modalità manuale. In casi selezionati, in cui i rischi del passaggio alla modalità manuale superano i potenziali vantaggi,

vengono mantenuti in modalità automatica, previo consenso della paziente. In questo caso è importante: utilizzare l'intervallo glicemico o il target glicemico più basso disponibile per il sistema somministrando boli manuali o "carboidrati fantasmi" quando necessario e ridurre la quantità di carboidrati semplici assunti per correggere l'ipoglicemia (ad esempio assumere 7 g anziché 15 g di carboidrati). Per ottimizzare il controllo glicemico postprandiale, è essenziale ridurre progressivamente il rapporto insulina/carboidrati (ICR) man mano che la resistenza all'insulina aumenta nel corso della gravidanza. Inoltre, è importante istruire le pazienti ad annunciare l'apporto di carboidrati al sistema con un anticipo adeguato sulla base del trimestre di gravidanza: almeno 10 minuti prima del pasto nel primo trimestre, almeno 20 minuti prima nel secondo trimestre e almeno 30 minuti prima nel terzo trimestre (4, 22, 27, 32, 33).

L'uso del microinfusore insulinico in relazione alla gravidanza viene consigliato in fase di programmazione, potendo rappresentare una valida opzione in donne con glicemie particolarmente instabili in cui, con la terapia insulinica multi-iniettiva, non è possibile ottenere un controllo glicemico ottimale, senza incrementare il rischio di ipoglicemia. I potenziali vantaggi offerti dalla terapia con microinfusore risiedono nella maggiore flessibilità di somministrazione dell'insulina rispetto agli schemi di terapia multi-iniettiva e in un aumento del tempo trascorso nel range senza aumentare il rischio di ipoglicemie (27). Durante la gravidanza nei casi selezionati di controllo metabolico particolarmente instabile (ad esempio: mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici, elevata variabilità glicemica, ipoglicemie gravi e/o frequenti, alti livelli di stress legati alla terapia del diabete), non controllabile con la terapia insulinica multi-iniettiva; è possibile iniziare la terapia con sistema di somministrazione automatica di insulina (14, 22). Nel corso della gravidanza sono necessari frequenti aggiustamenti delle impostazioni del microinfusore, con progressivi incrementi della velocità basale di infusione di insulina e dei boli pre-prandiali soprattutto a partire dalla seconda metà della gravidanza, quando aumenta significativamente il fabbisogno insulinico. Nei casi in cui non si riesca a raggiungere gli obiettivi glicemici della gravidanza, può rendersi necessario il passaggio dalla modalità automatica a quella manuale.

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni, l'impiego delle tecnologie avanzate nella gestione del diabete di tipo 1 ha radicalmente trasformato il percorso terapeutico delle donne in età fertile e in gravidanza. Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) ha dimostrato di migliorare significativamente il controllo glicemico, aumentando il tempo trascorso nel range target e riducendo il rischio di ipoglicemia. Parallelamente, l'introduzione dei sistemi automatizzati di somministrazione di insulina (AID) ha permesso un ulteriore affinamento nella gestione della terapia insulinica. I risultati dei principali trial clinici (AiDAPT e CRISTAL) confermano un miglioramento del controllo glicemico materno, un aumento della qualità di vita e un buon profilo di sicurezza. Tuttavia, raggiungere e mantenere un controllo glicemico adeguato durante la fase preconcezionale presenta sfide specifiche. Le evidenze sulla capacità dei sistemi HCL di raggiungere tempestivamente i target glicemici preconcezionali senza incrementare il rischio di ipoglicemia sono ancora limitate. In un recente studio (34) sono stati valutati gli effetti clinici dell'uso di HCL prima, durante e dopo la gravidanza in donne con DMT1 in un contesto real-life. Nel periodo preconcezionale, questa coorte ha mostrato un aumento significativo del TIR a 6 mesi (in media del 23%, raggiungendo un valore medio del 71,6%), mentre il valore di HbA1c si è ridotto significativamente da 62,4 (14,0) a 54,2 (7,7) mmol/mol (da 7,9% a 7,1%) a tre-sei mesi, senza tuttavia raggiungere il target di 48 mmol/mol (6,5%) richiesto per l'inizio di una gravidanza. Per questo motivo, risulta fondamentale stabilire target adeguati alla fase preconcezionale che consentano di raggiungere rapidamente una glicata idonea ad affrontare la gravidanza, senza aumentare il rischio di ipoglicemie.

Affinché tali innovazioni tecnologiche abbiano un impatto reale, sarà inoltre essenziale integrarle in un modello assistenziale multidisciplinare sostenibile, che ponga al centro la donna, supportata in tutte le fasi del percorso riproduttivo, dalla fase preconcezionale fino al periodo post-partum. In questo contesto, il counseling preconcezionale, la formazione delle pazienti e la variabilità di accesso alle tecnologie nei diversi centri territoriali rappresentano criticità ancora troppo trascurate, nonostante il loro potenziale impatto nella prevenzione delle complicanze materno-fetali.

Nel prossimo futuro sarà fondamentale potenziare i percorsi di programmazione della gravidanza, includendo interventi di educazione terapeutica, valutazione delle comorbidità e ottimizzazione delle terapie farmacologiche. In prospettiva, l'evoluzione verso sistemi completamente automatizzati, eventualmente multi-ormonali, potrà offrire ulteriori benefici in termini di sicurezza ed efficacia nella gestione del diabete di tipo 1.

BIBLIOGRAFIA

1. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2012 Sep 17; 12:792. doi: 10.1186/1471-2458-12-792.
2. Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, Jensen DM, Ringholm L. Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26(17):1682-1686.
3. American Diabetes Association. Preconception Care of Women With Diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(Suppl_1):s76-8.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes–2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl 1): S306-20.
5. Malaza N, Masete M, Adam S, Dias S, Nyawo T, Pheiffer C. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(17):10846.
6. Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in Infants of Diabetic Mothers Occur Before the Seventh Gestational Week: Implications for Treatment. Diabetes. 1979; 28(4):292-293.
7. Buschur EO, Polsky S. Type 1 Diabetes: Management in Women From Preconception to Postpartum. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106(4):952-967.
8. Benhalima K, Beunen K, Siegelaar SE, Painter R, Murphy HR, Feig DS, et al. Management of type 1 diabetes in pregnancy: update on lifestyle, pharmacological treatment, and novel technologies for achieving glycaemic targets. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023; 11(7):490-508.
9. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
10. AMD-Annals Study Group, Scavini M, Rossi MC, Scardapane M, Nicolucci A, Manicardi V, et al. Portrait of women with type 1 or type 2 diabetes of child bearing age attending diabetes clinics in Italy: the AMD-Annals initiative. Acta Diabetol. 2018; 55(2):193-199.
11. Irace C, Di Molfetta S. Il monitoraggio in continuo della glicemia: stato dell'arte. Il Diabete. 2022; 34(4). doi: 10.30682/ildia2204g.
12. Linea Guida della Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP). La terapia del diabete mellito di tipo 1, Versione aggiornata a gennaio 2024.
13. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019; 42(8):1593-1603.
14. Wyckoff JA. Preexisting Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society and European Society of Endocrinology Joint Clinical Practice Guideline. Eur J Endocrinol. 2025 Jun 30; 193(1):G1-G48. doi: 10.1093/ejendo/lvaf116.
15. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. 2018; 132(6):e228-48.
16. Mahmud M, Mazza D. Preconception care of women with diabetes: a review of current guideline recommendations. BMC Womens Health. 2010; 10:5.
17. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. The Lancet. 2017; 390(10110):2347-2359.
18. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. J Diabetes Sci Technol. 2019; 13(4):614-426.
19. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2019; 21(2):81-85.
20. Jeeyavudeen MS, Crosby M, Pappachan JM. Continuous glucose monitoring metrics in pregnancy with type 1 diabetes mellitus. World J Methodol. 2024; 14(1):90316.
21. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 16. (NICE

Guideline, No. 3). Https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555331/. Diabetes Pregnancy.
22. McLean A, Maple-Brown L, Murphy HR. Technology advances in diabetes pregnancy: right technology, right person, right time. Diabetologia. 2024; 67(10):2103-2113.
23. Di Molfetta S, Di Gioia L, Caruso I, Cignarelli A, Green SC, Natale P, et al. Efficacy and Safety of Different Hybrid Closed Loop Systems for Automated Insulin Delivery in People With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2024; 40(6): e3842.
24. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, Barnard-Kelly K, Danne T, Hovorka R, et al. Consensus Recommendations for the Use of Automated Insulin Delivery Technologies in Clinical Practice. Endocr Rev. 2023; 44(2):254-280.
25. Bruttomesso D. La terapia con microinfusore: stato dell'arte. Il Diabete. 2022; 34(1). doi: 10.30682/ildia2201g.
26. Peacock S, Frizelle I, Hussain S. A of Commercial Hybrid Closed-Loop Automated Insulin Delivery Systems. Diabetes Ther. 2023; 14(5):839-855.
27. Lee TTM, Collett C, Bergford S, Hartnell S, Scott EM, Lindsay RS, et al. Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2023; 389(17):1566-1578.
28. Benhalima K, Beunen K, Van Wilder N, Ballaux D, Vanhaverbeke G, Taes Y, et al. Comparing advanced hybrid closed loop therapy and standard insulin therapy in pregnant women with type 1 diabetes (CRISTAL): a parallel-group, open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024; 12(6):390-403.
29. Medtronic secures CE Mark for MiniMed™ 780G System for insulin-requiring people with diabetes including expanded indications in children as young as two, during pregnancy, and for type 2 diabetes 2025. https://news.medtronic.com/2025-07-21-Medtronic-secures-CE-Mark-for-MiniMed-TM-780G-System-for-insulin-requiring-people-with-diabetes-including-expanded-indications-in-children-as-young-as-two,-during-pregnancy,-and-for-type-2-diabetes.
30. Donovan L, et al. Closed-loop Insulin Delivery In Type 1 Diabetes Pregnancies (CIRCUIT). JAMA. 2025 Oct 24:e2519578. doi: 10.1001/jama.2025.19578.
31. Nandam N, Thung S, Venkatesh KK, Gabbe S, Ma J,Peng J, et al. Tandem T:Slim X2 InsulinPump Use in Clinical Practice Among Pregnant Individuals With Type 1 Diabetes: A Retrospective Observational Cohort Study. Cureus. 2024; 16(1):e52369.
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes–2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl 1):S146-66.
33. Szmuilowicz ED, Levy CJ, Buschur EO, Polsky S. Expert Guidance on Off-Label Use of Hybrid Closed-Loop Therapy in Pregnancies Complicated by Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2023; 25(5):363-373.
34. Jones C, Morrison AE, Grudgings G, Evans S, Hamza M, Thayyil S, Dales J, Morgan H, Lawrence I, Maybury H, Choudhary P, Meek CL. Effect of Automated Insulin Delivery Using Hybrid Closed Loops in the Preconception, Peripartum and Postnatal Periods for Women With Type 1 Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2025 May 28:19322968251338863.

Obiettivi metabolici e trattamento farmacologico in programmazione di gravidanza nelle donne con diabete mellito di tipo 2

Pregnancy planning in women with type 2 diabetes: Metabolic targets and pharmacological treatment

Cristina Bianchi

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2504c

ABSTRACT

Type 2 diabetes during pregnancy is associated with high risk of maternal and fetal complications; the risk increases with worsening glycemic control at the beginning of pregnancy and in the presence of overweight/obesity, comorbidities, or chronic complications. Starting a pregnancy at the most metabolically favorable time reduces these risks, therefore pregnancy planning is essential and should be considered part of regular medical care. Dietary approach, therapies that allow for the achievement of glycemic targets and improvement of body weight during the planning should be considered, along with a adequate contraception.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, pregnancy planning, preconception care.

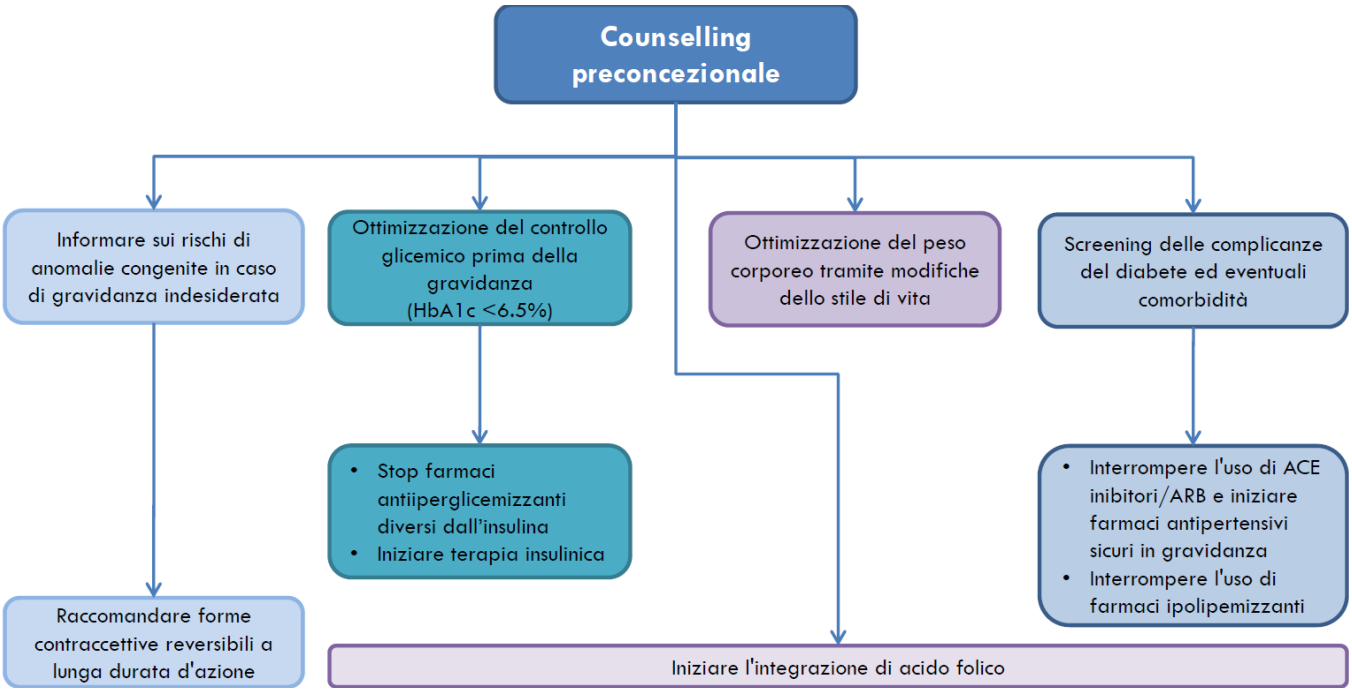
INTRODUZIONE

Con l'aumentare della prevalenza di obesità e diabete mellito di tipo 2 in età fertile, il numero di gravidanze nelle donne con diabete di tipo 2 è in aumento e, ad oggi, supera quello delle donne con diabete di tipo 1 (1, 2). Solitamente, le donne con diabete di tipo 2 che intraprendono una gravidanza sono più anziane e con un maggior tasso di sovrappeso/obesità, più spesso appartenenti a minorità etniche e più basso stato socio-culturale, rispetto alle donne con diabete di tipo 1 (1, 2).

Il diabete di tipo 2 in gravidanza si associa a rischio di parto prematuro, macrosomia e tassi più elevati di anomalie congenite, natimortalità e morte neonatale (2). Tale rischio è tanto più elevato quanto più elevato è il livello di emoglobina glicata (HbA1c) all'inizio della gravidanza (2).

La gravidanza in una donna con diabete di tipo 2 è una condizione complessa nella quale, ai rischi correlati all'iperglicemia, si collegano anche quelli associati ad altre alterazioni metaboliche spesso presenti, quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, sovrappeso/obesità, oltre alle possibili complicanze croniche del diabete e ad eventuali comorbidità. Per tale motivo la gravidanza in queste donne è considerata ad alto rischio di complicanze sia materne sia fetali, soprattutto se il diabete è comparso precocemente, già in età adolescenziale (3). Per tale motivo le linee guida raccomandano di inserire il counseling preconcezionale nella gestione routinaria del diabete, già a partire dalla pubertà e per tutta la durata della vita fertile della donna (4). Tale percorso dovrebbe prevedere una pianificazione familiare e la prescrizione di una contraccezione efficace (considerando la possibilità di una contraccezione a lunga durata d'azione e reversibile) da utilizzare fino al raggiungimento di un buon grado di controllo metabolico e all'ottimizzazione del quadro clinico della donna. Gli aspetti da discutere e attenzionare nel corso della pianificazione della gravidanza sono molteplici. In primo luogo, occorre spiegare i rischi correlati ad una gravidanza intrapresa in scarso controllo

Figura 1 ◆ **Counseling preconcezionale**



glicemico e sottolineare l'importanza di raggiungere livelli di glucosio il più possibile vicini alla normalità, idealmente definiti da un valore di emoglobina glicata (HbA1c) <6,5% (<48 mmol/mol), per ridurre il rischio di anomalie congenite, preeclampsia, macrosomia, parto pretermine e altre complicanze (4). Nel momento in cui una donna con diabete di tipo 2 decide di pianificare una gravidanza dovrebbe intraprendere un programma pre-concepimento interprofessionale, gestito dal diabetologo insieme ad uno specialista in medicina materno-fetale e ad un dietista/nutrizionista. Oltre al raggiungimento degli obiettivi glicemici, un'assistenza preconcezionale standard dovrebbe essere integrata con un'attenzione particolare all'alimentazione e all'attività fisica (anche al fine di ottimizzare il peso corporeo pre-concepimento), ma anche all'educazione all'autogestione del diabete e allo screening delle comorbilità e delle complicanze del diabete (4) (Fig. 1).

OTTIMIZZAZIONE DEL CONTROLLO GLICEMICO E DEL PESO CORPOREO

L'ottimizzazione del controllo glicemico prima della gravidanza è uno dei passaggi più importanti per ridurre il rischio di malformazioni congenite nelle donne con diabete di tipo 2 perché l'organogenesi si verifica proprio nelle prime settimane di gravidanza. Infatti, la prevalenza di malformazioni congenite e di morte perinatale aumenta con l'aumentare dei livelli di HbA1c al concepimento (2). Sebbene un maggior numero di donne con diabete di tipo 2 intraprenda la gravidanza con valori di HbA1c a target (<6.5% - 48 mmol/mol) rispetto alle donne con diabete di tipo 1, tale percentuale risulta ancora bassa (36.5%) (2), suggerendo la necessità di una maggiore programmazione di gravidanza. Inoltre, quasi il 70% delle donne con diabete di tipo 2 presenta un quadro di sovrappeso/obesità all'inizio della gravidanza e più della metà ha una franca obesità (5). In fase di programmazione, pertanto, è necessario mirare al miglioramento dei valori glicemici, ma anche all'ottimizzazione del peso corporeo. Un adeguato programma alimentare e la pratica regolare di attività fisica sono alla base di tale percorso. Se la programmazione avviene per tempo (almeno 6-12 mesi), è possibile prendere in considerazione anche l'impiego di farmaci non attualmente indicati in gravidanza come agonisti recettoriali del GLP-1 o doppi agonisti GIP-GLP-1 al fine di favorire il calo ponderale. Nella fase di utilizzo di questi farmaci, sarà necessario associare terapia anticoncezionale per evitare gravidanze indesiderate. Una volta raggiunto l'obiettivo glicemico e di peso corporeo desiderato, sarà necessario sospendere le terapie in atto e passare a trattamento insulinico, mantenendo perio-

Tabella 1 ◆ Sicurezza d'uso in gravidanza dei farmaci anti-iperglicemizzanti e delle insuline. A: sicuro; B: Evidenze insufficienti sull'uso; C: Cautela: potenzialmente dannoso; D: Dannoso: teratogeno o tossico; X: Evitare in gravidanza

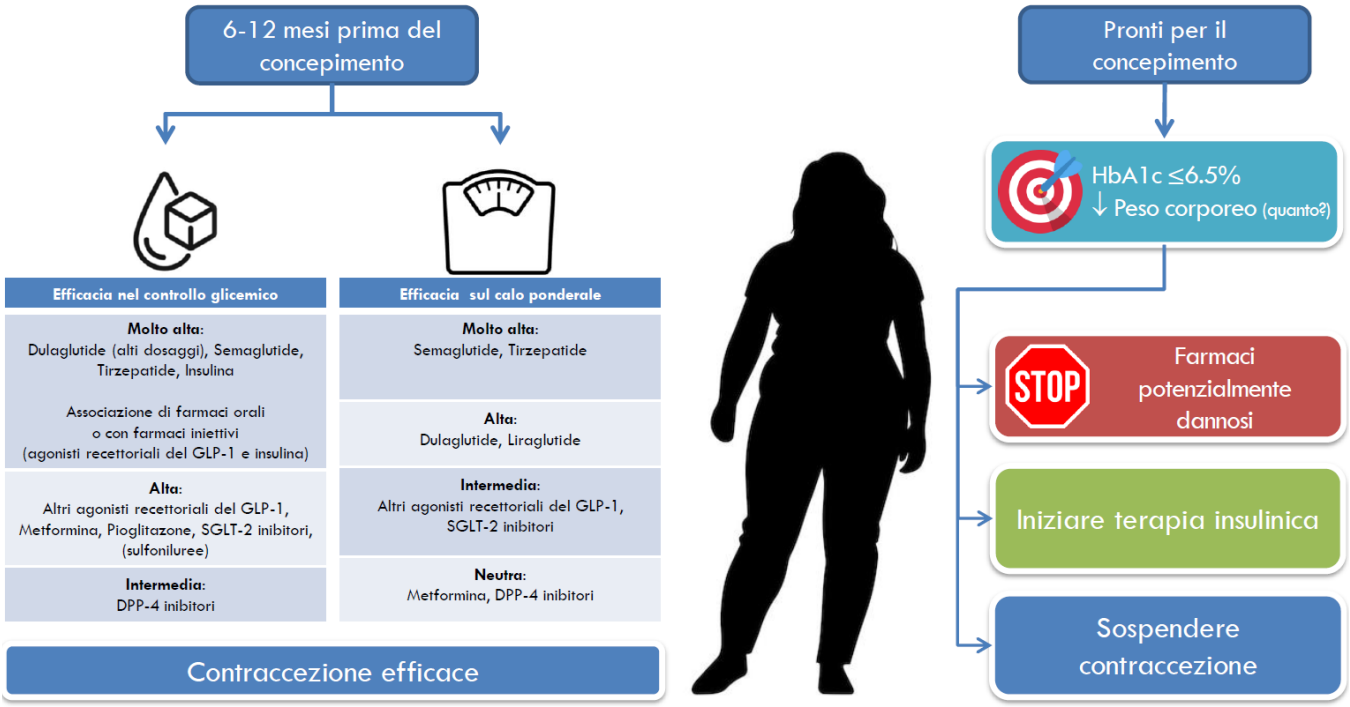
FARMACI	AVVERTENZE
Metformina	Non associata ad un aumento di malformazioni congenite o di aborti precoci. Quando utilizzata per trattare la sindrome dell'ovaio policistico e indurre l'ovulazione, il trattamento deve essere interrotto entro la fine del primo trimestre.
DPP-4 inibitori	Durante l'uso prevedere adeguata contraccezione. Sospendere in fase di programmazione di gravidanza e intraprendere terapia insulinica.
Agonisti recettoriali del GLP-1	
SGLT-2 inibitori	
Pioglitazone	
Sulfoniluree	
Insulina	
Aspart, Lispro	Sicure in gravidanza.
Glulisine	Dati insufficienti circa la sicurezza d'uso in gravidanza.
Detemir, Glargine U100 – U300, Degludec	Sicure in gravidanza.

dica vigilanza degli obiettivi glicemici e raccomandando stretta aderenza alle prescrizioni dietetiche e regolare attività fisica, al fine di limitare il recupero del peso perso (Fig. 2). Dopo congruo periodo di sospensione dei farmaci (variabile a seconda della molecola in uso), sarà possibile sospendere la terapia anticoncezionale e avviarsi al concepimento. Si ricorda che al momento, fra i farmaci per il controllo della glicemia, solo la terapia insulinica e, in casi selezionati, la metformina hanno indicazione all'uso in gravidanza (Tab. 1). Tuttavia, un sempre maggior numero di donne nel mondo inizia la gravidanza utilizzando farmaci anti-iperglicemizzanti non approvati, in particolare SGLT-2 inibitori e ancor di più agonisti recettoriali del GLP-1 (6). Studi di perfusione placentare ex vivo, dimostrano che gli SGLT-2 inibitori sono in grado di attraversare la placenta (7) e il loro impiego nelle prime fasi di gravidanza è stato associato nella prole esposta a dilatazione della pelvi e dei tubuli renali, non completamente reversibile, e in alcuni casi ad un ritardo di ossificazione (8). Gli agonisti recettoriali del GLP-1 sono molecole piuttosto grandi ed è pertanto meno probabile che attraversino la placenta all'inizio della gravidanza causando effetti deleteri sul feto. Tuttavia, dati su modelli animali suggeriscono che l'esposizione ad agonisti recettoriali del GLP-1 in utero possa associarsi a restrizione della crescita fetale, ritardo di ossificazione e anomalie viscerali (8). Un ampio studio osservazionale di popolazione che ha preso in esame oltre 3.500.000 gravidanze, di cui oltre 15.000 insorte in donne con diabete di tipo 2 in terapia con farmaci di seconda linea per il trattamento del diabete, non ha evidenziato un aumento significativo del rischio di malformazioni congenite maggiori rispetto al rischio associato al diabete di tipo 2 materno che richiede un trattamento di seconda linea (6). Sebbene questi dati possano apparire rassicuranti, sono necessarie conferme da altri studi. Con l'accumularsi dei dati ed un monitoraggio continuo delle gravidanze non programmate insorte in corso di terapia con questi farmaci sarà possibile ottenere stime più precise sui possibili rischi e benefici dell'uso di tali terapie in gravidanza. Pertanto, le pazienti che utilizzano SGLT-2 inibitori o agonisti recettoriali del GLP-, così come tirzepatide o inibitori della DDP-4, devono essere informate che non vi sono dati sufficienti per prevedere eventuali effetti avversi, o l'assenza di questi, in relazione all'esposizione periconcezionale a tali farmaci, ed è necessario raccomandare a tutte le pazienti di utilizzare metodi contraccettivi per prevenire gravidanze indesiderate in corso di tali terapie.

COMPLICANZE/COMORBIDITÀ E LORO TRATTAMENTO IN PROGRAMMAZIONE DI GRAVIDANZA

In fase di programmazione di gravidanza un accurato screening delle complicanze micro e macrovascolari del

Figura 2 ◆ **Gestione preconcezionale del diabete di tipo 2: controllo glicemico e gestione del peso**



diabete dovrebbe essere effettuato e una eventuale stabilizzazione delle stesse dovrebbe essere previsto prima del concepimento (4). Dati epidemiologici europei suggeriscono una bassa prevalenza di retinopatia nelle donne con diabete di tipo 2 ad inizio gravidanza (circa 2%), ma una più elevata prevalenza di microalbuminuria (13.1%) e ipertensione arteriosa (16.4%) (5). La prevalenza di complicanze sembra più accentuata fra le donne con insorgenza precoce, già in epoca adolescenziale, di diabete di tipo 2 (3). In queste donne si osserva, al momento della gravidanza, una prevalenza di ipertensione arteriosa pari al 35%, microalbuminuria 25%, macroalbuminuria 7% e un quadro di dislipidemia nel 18-35% dei casi a seconda che si tenga conto del livello di colesterolo LDL o dei trigliceridi (3).

In fase di programmazione di gravidanza, sarà necessario implementare le modifiche dello stile di vita atte a limitare le alterazioni lipidiche e della pressione arteriosa, ma sarà soprattutto necessario ottimizzare il trattamento farmacologico di queste condizioni preferendo l'uso di farmaci con comprovata sicurezza in gravidanza (Tab. 2). In particolare, sarà necessario sospendere il trattamento anti-ipertensivo con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) (4, 9). ACEI e ARB sono infatti controindicati nelle donne in gravidanza a causa della dimostrata feto-tossicità nel secondo e terzo trimestre, potendo causare displasia renale fetale, oligoidramnios, ipoplasia polmonare e restrizione della crescita intrauterina (10). Il loro impiego appare invece più sicuro nel primo trimestre di gravidanza, non associandosi a malformazioni congenite (11). Per tale motivo, nelle donne che presentano nefropatia diabetica, un'adeguata programmazione di gravidanza ed un attento follow-up medico potrebbe consentire al proseguimento del trattamento con ACE inibitori o ARB a scopo nefroprotettivo in previsione della gravidanza, con immediata interruzione non appena la gravidanza si instaura, per ottimizzare i risultati. In particolare, minimizzare la progressione della nefropatia diabetica durante la gravidanza è fondamentale per ridurre il rischio di ipertensione gravidica o preeclampsia e i relativi esiti avversi materno-fetali (12). Queste donne devono comunque essere informate sui rischi associati ad intraprendere una gravidanza in presenza di malattia renale cronica e devono essere rese consapevoli dei possibili esiti avversi della gravidanza e dei rischi per la donna stessa, inclusa la progressione della malattia renale.

I farmaci antipertensivi efficaci e sicuri in gravidanza includono metildopa, nifedipina, labetalolo e clonidina. L'atenololo non è raccomandato, ma altri beta-bloccanti possono essere utilizzati, se necessario. L'uso di diuretici

Tabella 2 ◆ Sicurezza d'uso in gravidanza dei farmaci anti-ipertensivi. A: sicuro; B: Evidenze insufficienti sull'uso; C: Cautela: potenzialmente dannoso; D: Dannoso: teratogeno o tossico; X: Evitare in gravidanza

FARMACI ANTIIPERTENSIVI	AVVERTENZE
Metildopa	Sicura.
Clonidina	Non indicata nella preeclampsia.
Calcio-antagonisti	Evitare (eccetto nifedipina).
Beta-bloccanti	Evitare (eccetto labetalolo).
Tiazidici e diuretici dell'ansa	Usare con cautela. Non indicati nella preeclampsia.
Spironolattone	Evitare per possibili effetti anti-androgenici sul feto.
ACE-inibitori	ACE inibitori e ARBs devono essere sospesi durante il periodo di pianificazione della gravidanza o non appena la gravidanza viene confermata. Feto-tossici nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.
Sartani (ARBs)	

durante la gravidanza è generalmente sconsigliato, sebbene possa essere usato in sicurezza se prescritto a dosi inferiori per individui in determinate circostanze (ad esempio, malattia renale cronica e ridotta velocità di filtrazione glomerulare) (13).

Nelle donne con dislipidemia, in fase di programmazione di gravidanza, sarà opportuno sospendere i farmaci ipolipemizzanti (diversi dai sequestratori degli acidi biliari, in particolare acido bempedoico, inibitori di PCSK9, fibrati, ezetimibe), al momento della sospensione della terapia anticoncezionale (14). Anche le statine dovrebbero essere evitate in gravidanza, sebbene il rischio di teratogenicità ad esse associato appaia basso (14). Tuttavia, nelle donne che presentano un rischio più elevato di eventi cardiovascolari (ad esempio, quelle con ipercolesterolemia familiare o precedente evento cardiovascolare) e in cui il rischio di interrompere qualsiasi terapia ipolipemizzante durante il periodo preconcezionale e la gravidanza può essere associato a un aumento del rischio di eventi, si potrebbe valutare l'opportunità di iniziare o continuare la terapia con statine sia in fase di programmazione, che durante la gravidanza (15).

Obesità e diabete espongono, inoltre, ad elevato rischio di difetti del tubo neurale (16, 17), l'impiego di acido folico può attenuare tale rischio (18). È pertanto necessario che tale integrazione sia raccomandata in fase di programmazione di gravidanza ed intrapresa già prima del concepimento (4).

FATTORI CHE INFLUENZANO LA PROGRAMMAZIONE DI GRAVIDANZA DELLE DONNE CON DIABETE DI TIPO 2

Nonostante i documentati benefici della programmazione di gravidanza (19), essa risulta ad oggi poco praticata, soprattutto nelle donne con diabete di tipo 2 che, fra l'altro, accedono ai servizi di diabetologia anche con maggior latenza rispetto alle donne con diabete di tipo 1 dopo la conferma di gravidanza (2). Dai dati di registro inglese emerge che solo il 22.2% delle donne con diabete di tipo 2 assume acido folico da prima della gravidanza (vs 44.1% delle donne con diabete di tipo 1) e che una maggior percentuale di donne con diabete di tipo 2 assume farmaci non indicati in gravidanza rispetto alle donne con diabete di tipo 1 (4.1% in terapia con ACE-inibitori o sartani vs 1.2%; 5.3% in trattamento con statine vs 1.5%, rispettivamente) (2).

Numerose sono le barriere al percorso di programmazione di gravidanza, alcune proprie delle donne, altre dei sanitari (20). Nelle donne spesso manca la consapevolezza e la conoscenza dei potenziali rischi del diabete di tipo 2 sull'esito della gravidanza. Inoltre, per alcune donne sembrano prevalere sentimenti di vergogna per la patologia o la percezione che la forma di diabete da cui sono affette non sia così rilevante come il diabete di tipo 1 (20). Talvolta, invece, prevale un senso di ambivalenza nei confronti della gravidanza nel contesto del diabete, legato alla convinzione che il diabete non sia grave o che la gravidanza in sé sia più importante del diabete stesso (20). Il dialogo costante e l'informazione da parte del per-

sonale sanitario è pertanto mandatorio. Purtroppo, però, troppo spesso le questioni riproduttive non vengono considerate nell'assistenza clinica routinaria e gli operatori sanitari non dispongono di tempo o risorse sufficienti per affrontare questo tema (20).

CONCLUSIONI

Il diabete di tipo 2 in gravidanza è una condizione complessa che si associa a ulteriori fattori di rischio, esponendo ad alto rischio di esiti avversi materno-fetali. Un'adeguata pianificazione e ottimizzazione del controllo glicemico prima della gravidanza può contribuire a mitigare i rischi associati al diabete. Pertanto, tutte le donne dovrebbero essere incoraggiate ad adottare cambiamenti nello stile di vita per promuovere la salute e raggiungere e mantenere un adeguato peso corporeo. La terapia farmacologica e un'attenta valutazione delle comorbilità da parte di un team multidisciplinare, anche prima della gravidanza, possono contribuire a mitigare i rischi e a garantire un'assistenza di qualità alle donne con diabete mellito di tipo 2. In quest'ottica è necessario un approccio più proattivo sia per supportare le donne nello sviluppo di una maggiore consapevolezza della gravidanza mentre convivono con il diabete di tipo 2, sia per fornire un supporto comportamentale che consenta loro di prepararsi alla gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Gualdani E, Di Cianni G, Seghieri M, Francesconi P, Seghieri G. Pregnancy outcomes and maternal characteristics in women with pregestational and gestational diabetes: a retrospective study on 206,917 singleton live births. Acta Diabetol. 2021; 58(9):1169-1176.
2. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(3):153-164.
3. Pregnancy Outcomes in Young Women With Youth-Onset Type 2 Diabetes Followed in the TODAY Study. Diabetes Care. 2021; 45(5):1038-1045.
4. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl 1):S306-s20.
5. Newman C, Egan AM, Ahern T, Al-Kiyumi M, Balan G, Brassill MJ, et al. Diabetes care and pregnancy outcomes for women with pregestational diabetes in Ireland. Diabetes Res Clin Pract. 2021; 173:108685.
6. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K, et al. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. JAMA Intern Med. 2024; 184(2):144-152.
7. Kuoni S, Steiner R, Saleh L, Lehmann R, Ochsenbein-Kölble N, Simões-Wüst AP. Safety assessment of the SGLT2 inhibitors empagliflozin, dapagliflozin and canagliflozin during pregnancy: An ex vivo human placenta perfusion and in vitro study. Biomed Pharmacother. 2024; 171:116177.
8. Muller DRP, Stenvers DJ, Malekzadeh A, Holleman F, Painter RC, Siegelaar SE. Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14:1215356.
9. Lee JY, Lee SH. Hypertensive disorders of pregnancy: advances in understanding and management. Clin Hypertens. 2025; 31:e1.
10. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. Hypertension. 2012; 60(2):444-450.
11. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Dejene SZ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. Obstet Gynecol. 2017; 129(1):174-184.
12. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Hypertension complicating diabetic pregnancies: pathophysiology, management, and controversies. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(4):275-284.
13. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2022; 79(2):e21-e41.
14. Agarwala A, Dixon DL, Gianos E, Kirkpatrick CF, Michos ED, Satish P, et al. Dyslipidemia management in women of reproductive potential: An Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2024; 18(5):e664-e84.
15. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025; 48(1 Suppl 1):S207-s38.

16. Mowla S, Gissler M, Räisänen S, Kancherla V. Association between maternal pregestational diabetes mellitus and spina bifida: A population-based case-control study, Finland, 2000-2014. Birth Defects Res. 2020; 112(2):186-195.
17. Marchincin SL, Howley MM, Van Zutphen AR, Fisher SC, Nestoridi E, Tinker SC, et al. Risk of birth defects by pregestational type 1 or type 2 diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. Birth Defects Res. 2023; 115(1):56-66.
18. Parker SE, Yazdy MM, Tinker SC, Mitchell AA, Werler MM. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(3):239.e1-8.
19. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2012; 12:792.
20. Celik A, Sturt J, Temple A, Forbes A, Forde R. 'No one ever asks about something that actually is relevant to my life': A qualitative study of diabetes and diabetes care experiences of young women with type 2 diabetes during their reproductive years. Diabet Med. 2023; 40(3):e15017.

Programmazione della gravidanza in presenza di complicanze del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2

Preconception care for women with type 1 and type 2 diabetes mellitus and pre-existing complications

Cristina Lencioni[1], Caterina Venturi[2]

[1]*U.O.S. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda USL Toscana Nord Ovest – Lucca;*
[2]*U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Università di Pisa*

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2504d

ABSTRACT

Chronic complications of diabetes, such as nephropathy, autonomic neuropathy, nephropathy, and hypertension, can worsen during pregnancy and represent additional risk factors for adverse maternal and fetal outcomes. A multidisciplinary and proactive approach aiming to optimize metabolic control and carefully monitor pre-existing chronic complications from the pre-conception stage is essential. Attention should be paid to therapeutic education, strict glycemic control, management of potentially teratogenic medications, and early and continuous monitoring of complications throughout pregnancy.

KEYWORDS

Diabetes complications, nephropathy, autonomic neuropathy, hypertension, pregnancy.

INTRODUZIONE

Circa 35 anni fa la Dichiarazione di Saint Vincent aveva posto tra i suoi obiettivi prioritari quello di garantire alle donne diabetiche un esito della gravidanza simile a quello delle donne non diabetiche. Tuttavia, nonostante i numerosi progressi raggiunti in ambito clinico e tecnologico, tale traguardo non può ancora dirsi pienamente conseguito.

La mortalità e la morbilità perinatale, così come la prevalenza di anomalie congenite, risultano significativamente più elevate nei bambini nati da madri affette da diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2. Secondo diversi studi, tali complicanze sono da 2 a 4 volte più frequenti rispetto alla popolazione generale (1). Sebbene il diabete mellito di tipo 1 sia stato oggetto di numerosi lavori e sia stato da sempre riconosciuto come un fattore di rischio significativo per complicanze materno-fetali, è oggi evidente che il diabete mellito di tipo 2 rappresenti una problematica altrettanto rilevante data la crescente prevalenza di questa patologia nella popolazione in età fertile (1).

Più in dettaglio nel primo trimestre, l'iperglicemia può determinare un'embriopatia diabetica che può interferire con il normale sviluppo del feto determinando maggior rischio di cardiopatie, difetti del sistema nervoso centrale, difetti urogenitali, difetti degli arti, schisi oro facciali, agenesia sacrale/displasia caudale e aumento del rischio di aborto spontaneo (2). L'iperglicemia materna del secondo e terzo trimestre risulterà in una fetopatia diabetica caratterizzata da iperglicemia fetale e iperinsulinemia che, aumentando l'attività metabolica del feto, provoca un aumento del consumo di ossigeno che se non soddisfatto dal flusso placentare può determinare una conseguente ipossia fetale.

Si può avere pertanto un aumentato rischio di complicanze a livello fetale quali parto pretermine, macrosomia fetale, distocia di spalla, mortalità perinatale. Inoltre, l'iperglicemia materna ha un impatto negativo anche sugli esiti materni, aumentando il rischio di complicanze acute (chetoacidosi diabetica, ipoglicemia), ipertensione arte-

riosa, aborto spontaneo, parto pretermine, ipertensione gravidica, preeclampsia e taglio cesareo (3). Alla luce di questi rischi, è fondamentale che le donne affette da diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2, ricevano un adeguato counseling pre-concezionale. La programmazione della gravidanza prevede l'esecuzione di esami ematochimici e strumentali finalizzati alla valutazione del controllo metabolico, all'identificazione di eventuali complicanze croniche preesistenti e alla definizione della loro severità. Questo approccio consente una stima accurata del rischio ostetrico e neonatale, permettendo un'adeguata pianificazione del percorso gravidico-assistenziale (4).

EFFETTI FETALI DEL DIABETE MATERNO

La classificazione FIGO del 2015 ha introdotto l'impiego del termine iperglicemia in gravidanza per comprendere sia il diabete gestazionale, ovvero una forma di diabete diagnosticato per la prima volta nel corso della gravidanza, sia il diabete in gravidanza, ovvero una forma di diabete diagnosticato antecedentemente alla gravidanza. Il diabete in gravidanza comprende il diabete mellito di tipo 1, tipo 2 ed altre forme specifiche di diabete incluse le forme monogeniche (6). Le donne affette da diabete preesistente alla gravidanza presentano un rischio significativamente aumentato di sviluppare esiti avversi gestazionali rispetto alle donne normo tolleranti (7). Numerose evidenze suggeriscono che l'ottimizzazione del controllo glicemico, già a partire dalla fase preconcezionale e mantenuto durante l'intera gravidanza, può ridurre in modo sostanziale tali rischi. Durante il primo trimestre, l'iperglicemia materna può compromettere il processo di placentazione e, di conseguenza, lo sviluppo embriofetale (8). I meccanismi fisiopatologici sottesi a questa interferenza non sono ancora completamente chiariti, ma si ipotizza un ruolo centrale dell'ipossia e dello stress ossidativo (9). Inoltre, il danno microvascolare materno preesistente può contribuire ulteriormente all'alterazione dello sviluppo placentare in epoca precoce. Nel secondo e terzo trimestre, l'iperglicemia materna è associata a un aumento della crescita fetale, con un incremento del rischio di eventi avversi materno-fetale di cui il più frequente è il rischio di macrosomia o di neonati grandi per l'età gestazionale (8). Tali esiti sono riconducibili a due principali meccanismi. Come prima cosa l'iperglicemia materna crea un gradiente trans-placentare di glucosio che conduce al passaggio marcato di glucosio dalla madre al feto. Tale condizione induce l'ipersecrezione di insulina fetale con aumentato impiego di glucosio e conseguente aumentato passaggio di glucosio materno-fetale. L'insulina rappresenta il più potente stimolo anabolico in utero e così facendo contribuisce all'aumentata deposizione di tessuto adiposo fetale. Un altro meccanismo può essere riconducibile all'effetto della gravidanza diabetica sul profilo lipidico. Nella gravidanza fisiologica gli ormoni placentari determinano un aumento del colesterolo e dei trigliceridi al fine di sostenere lo sviluppo fetale. Nelle gravide affette da diabete mellito in particolare si ha un aumento dei trigliceridi materni che risulta essere del 30-40% superiore rispetto alla popolazione generale. Le lipasi placentari idrolizzano i trigliceridi materni in acidi grassi liberi e questi acidi grassi fungono da substrato per la deposizione di tessuto adiposo fetale (10). L'iperinsulinemia fetale cronica determina un aumento dell'attività metabolica del feto, con conseguente incremento del consumo di ossigeno. Se tale richiesta metabolica non viene adeguatamente soddisfatta dal flusso ematico placentare, si instaura una condizione di ipossia fetale. Questa, a sua volta, è responsabile di un aumento della mortalità perinatale, dell'acidosi metabolica e della stimolazione dell'eritropoiesi. L'incrementata produzione di eritropoietina induce policitemia, che comporta un'ulteriore serie di adattamenti patologici, tra cui un'aumentata secrezione di catecolamine, con conseguente ipertensione arteriosa e ipertrofia miocardica. La policitemia, inoltre, determina una redistribuzione delle riserve di ferro a favore della produzione eritrocitaria, sottraendo risorse essenziali allo sviluppo di organi vitali come il cuore e il sistema nervoso centrale, compromettendone la maturazione funzionale. L'iperinsulinemia può essere associata a un ritardo nella maturazione polmonare, con un aumentato rischio di sindrome da distress respiratorio alla nascita. Inoltre, promuove una crescita eccessiva dei tessuti insulino-sensibili – in particolare cuore, fegato, muscolatura e tessuto adiposo sottocutaneo – determinando una condizione di macrosomia (11).

Nei feti macrosomici da madri diabetiche è frequentemente osservabile un'asimmetria del tronco, con sproporzione tra spalla e testa o tra addome e testa, evidenziata da un aumento dell'indice ponderale. Tale disproporzione rappresenta un fattore di rischio per le complicanze ostetriche quali la distocia di spalla, la sindrome del plesso

brachiale e le fratture fetali. Un indice ponderale aumentato nei neonati LGA (Large for Gestational Age) da madri diabetiche si associa, infatti, a esiti ostetrici e neonatali più sfavorevoli rispetto ai neonati LGA da madri non diabetiche. Inoltre, le donne che partoriscono un feto macrosomico sono maggiormente a rischio di essere sottoposte a parto cesareo d'urgenza e di andare incontro ad emorragie post-partum e lacerazioni perineali (12)Infine, l'iperglicemia materna determina un aumentato rischio di complicanze metaboliche neonatali quali l'ipoglicemia e l'iperbilirubinemia, di sindrome da distress respiratorio e di policitemia (8).. Infine, l'iperglicemia materna determina un aumentato rischio di complicanze metaboliche neonatali quali l'ipoglicemia e l'iperbilirubinemia, di sindrome da distress respiratorio e di policitemia (8).

COMPLICANZE CRONICHE MICROVASCOLARI: NEFROPATIA

La prevalenza della nefropatia diabetica e della microalbuminuria nelle donne in gravidanza affette da diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 risulta essere sostanzialmente sovrapponibile, con valori pari rispettivamente al 2,5% e al 2,3% (13). La presenza di nefropatia diabetica in gravidanza rappresenta un fattore di rischio non solo per il peggioramento degli outcomes materno-fetali, ma anche per il progressivo deterioramento della funzione renale materna, che può manifestarsi come un significativo depauperamento della capacità filtrante renale durante il periodo gestazionale (14). Per quanto riguarda l'analisi degli outcomes materno-fetali, numerosi studi hanno documentato un incremento significativo e consistente del rischio di sviluppare complicanze ostetriche quali la pre-eclampsia, il parto pretermine e la restrizione della crescita fetale intrauterina nelle donne affette da insufficienza renale cronica, rispetto a quanto osservato nella popolazione generale di donne in gravidanza (15). In particolare, uno studio retrospettivo condotto su una coorte clinica di 72 donne gravide con diagnosi di insufficienza renale cronica ha evidenziato che il 13,1% delle gestanti manifestava esiti avversi quali aborto spontaneo o morte fetale intrauterina, un dato significativamente superiore rispetto alla media riportata nella letteratura riguardante gravidanze normali. Tra i nati vivi, circa il 50% dei parti è risultato essere pretermine, evidenziando una frequenza di prematurità quasi doppia rispetto ai tassi attesi nella popolazione generale. Inoltre, la prematurità risultava essere verosimilmente correlata al grado di insufficienza renale cronica. Parallelamente, la pre-eclampsia è risultata essere significativamente più frequente nel gruppo di donne con danno renale cronico, con una prevalenza pari al 27,78%, cifra che supera ampiamente la prevalenza osservata nella popolazione generale, la quale varia tra il 4,6% e l'8,1% in base alle differenze geografiche e demografiche (15). Questi dati epidemiologici sono confermati anche da un'analisi su una coorte più estesa comprendente 778 gravide con insufficienza renale cronica, nella quale la preeclampsia è stata diagnosticata nel 24,6% dei casi (15).

Oltre all'incremento documentato degli esiti avversi materno-fetali, numerose evidenze presenti in letteratura hanno dimostrato che la gravidanza rappresenta un potenziale fattore di progressione della malattia renale nelle donne affette da insufficienza renale cronica. Il rischio di progressione della nefropatia sembra essere dipendente dalla clearance della creatinina pre-gravidica infatti le donne con un filtrato minore risultano a maggior rischio di peggioramento della funzione renale (16). Questo fenomeno risulta principalmente attribuibile a modificazioni emodinamiche e funzionali tipiche della gravidanza fisiologica, che nei soggetti con IRC possono risultare maladattative. In particolare, l'espansione del volume plasmatico e il conseguente incremento della perfusione renale determinano un aumento del tasso di filtrazione glomerulare, che può raggiungere valori superiori del 40-60% rispetto ai livelli pregravidici. Sebbene tale iperfiltrazione glomerulare sia un adattamento fisiologico utile nelle gravidanze normali, nelle donne con nefropatia cronica può indurre un sovraccarico funzionale a livello dei nefroni residui, accelerando il danno glomerulare e tubulo-interstiziale preesistente (17). Uno studio multicentrico ha coinvolto 67 donne affette da insufficienza renale cronica, con valori di creatinina sierica superiori a 1,4 mg/dL. I risultati di questo studio hanno evidenziato un progressivo incremento dei valori di creatinina durante la gravidanza, con un aumento significativo dalla media di 1,9±0,8 mg/dL nel primo trimestre a 2,5±1,3 mg/dL nel terzo trimestre. Con il progredire della gravidanza, si è osservato anche un incremento del rischio di sviluppare ipertensione, che è passata dal 28% nel primo trimestre al 48% nel terzo trimestre. Analogamente, la prevalenza di proteinuria è aumentata nel cor-

so della gestazione, passando dal 23% nel primo trimestre al 41% nel terzo trimestre. Tali evidenze suggeriscono un peggioramento progressivo della funzione renale e un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari e renali durante la gravidanza nelle donne con insufficienza renale cronica (18).

Per migliorare gli esiti materno-fetali nelle donne affette da insufficienza renale cronica, è necessario intervenire su multipli fronti. Innanzitutto, è fondamentale che, nel momento in cui una donna decide di programmare una gravidanza, venga effettuata una valutazione basale della funzione renale, attraverso il dosaggio della creatinina sierica e dell'albuminuria. Qualora il filtrato glomerulare stimato (eGFR) risulti inferiore a 60 mL/min/1,73 m^2, è indicata una valutazione specialistica in ambito nefrologico (19, 20). Un altro aspetto cruciale è la gestione della pressione arteriosa. In fase pregravidica, si raccomanda di mantenere valori pressori compresi tra 120-129 mmHg per la sistolica e inferiori a 80 mmHg per la diastolica (16). Durante la gravidanza, le principali linee guida suggeriscono di mantenere la pressione arteriosa al di sotto di 135/85 mmHg (21, 22). Infine, durante la fase di programmazione della gravidanza, è necessario procedere a una rimodulazione della terapia farmacologica, sospendendo i farmaci appartenenti alla classe degli ACE-inibitori e dei sartani, in quanto potenzialmente teratogeni (21).

COMPLICANZE CRONICHE MICROVASCOLARI: NEUROPATIA AUTONOMICA

La neuropatia autonomica può interessare l'apparato cardiovascolare, genitourinario e gastrointestinale. Quest'ultima complicanza non deve essere sottovalutata soprattutto nelle donne in età fertile in quanto può determinare importanti complicanze materno-fetali (23). Lo screening per la neuropatia autonomica dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti al momento della diagnosi di diabete mellito di tipo 2, e dopo 5 anni dalla diagnosi nei pazienti affetti da diabete di tipo 1. L'indagine prevede una raccolta anamnestica accurata (inclusa la presenza di vertigini o episodi sincopali) e l'esame obiettivo alla ricerca di segni clinici quali ipotensione ortostatica e tachicardia a riposo (24).

Nelle donne in gravidanza non è stata chiaramente dimostrata una correlazione tra lo stato gravidico e la progressione della neuropatia diabetica (25) tuttavia, la presenza di complicanze già sviluppate, come la gastroparesi su base autonomica, può rappresentare una controindicazione relativa alla gravidanza, in quanto associata a un aumento del rischio di esiti materni e fetali avversi. In particolare, tale condizione può causare episodi di emesi persistente che possono condurre a calo ponderale, malnutrizione ed iperglicemia con conseguente rischio di chetoacidosi diabetica (26). Inoltre, è stato osservato che la gastroparesi aumenta il rischio di sviluppare preeclampsia, malnutrizione materna e complicanze neonatali, tra cui un maggior tasso di ospedalizzazione nei primi 30 giorni di vita (27). L'iperglicemia non controllata compromette la contrattilità gastrica, contribuendo al peggioramento del quadro di gastroparesi (28). Di conseguenza, nelle donne con diabete mellito in gravidanza, è fondamentale attuare un monitoraggio metabolico stringente, sotto la supervisione congiunta dell'ostetrico e del diabetologo, al fine di garantire un controllo glicemico ottimale e ridurre il rischio di complicanze.

COMPLICANZE CRONICHE MICROVASCOLARI: RETINOPATIA

La retinopatia diabetica rappresenta la complicanza microvascolare più frequente del diabete mellito, con una prevalenza stimata di circa 34% nei pazienti affetti dalla malattia (29). Rappresenta inoltre la principale causa di cecità nella popolazione giovane. Lo screening oculistico dovrebbe essere eseguito al momento della diagnosi nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e a partire da cinque anni dalla diagnosi nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 (24).

La gravidanza rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione della retinopatia diabetica. Circa il 25% delle gravidanze nelle donne affette da diabete pregestazionale sembra essere complicata da retinopatia diabetica in fase avanzata e questo dato evidenzia l'importanza di applicare strategie terapeutiche adeguate atte a prevenire la perdita della visione (30). Una meta-analisi di 18 studi osservazionali, comprendente 1.464 pazienti con diabete mellito di tipo 1 e 262 donne in gravidanza con diabete di tipo 2, ha evidenziato che la prevalenza di retinopatia diabetica nelle fasi precoci della gravidanza era pari al 52,3%, mentre la retinopatia diabetica proliferante era presente nel 6,1% dei casi. La gravidanza si configura come un fattore di rischio per la progressione della

retinopatia, con tassi di progressione della retinopatia diabetica non proliferante del 31% e della retinopatia non proliferante a proliferante del 6,3%. Inoltre, durante la gravidanza è stata documentata la nuova comparsa di retinopatia nel 15% dei pazienti ed un peggioramento della retinopatia diabetica proliferante nel 37% (31). Il rischio di progressione della retinopatia risulta essere maggiore nei pazienti che hanno una lunga durata di malattia ed in particolar modo tale fattore influenza lo sviluppo di una retinopatia proliferante (32). Molto importanti nella patogenesi sono poi lo scarso compenso glicometabolico e la presenza di ipertensione arteriosa. Altri fattori di rischio per la progressione della retinopatia sono la concomitante presenza di nefropatia, la dislipidemia, il fumo di sigaretta e l'obesità (33).

Nella programmazione di gravidanza è necessaria anche in questo caso l'ottimizzazione dei profili glicemici senza tuttavia mettere in atto una rapida correzione che sembrerebbe aggravare il rischio di progressione della retinopatia. In particolar modo viene raccomandato di correggere l'iperglicemia nell'arco di almeno 6 mesi antecedenti alla gravidanza (34). Al fine di limitare la progressione del danno retinico è raccomandato inoltre di eseguire in tutte le donne affette da diabete mellito una valutazione del fondo oculare. Qualora la gravidanza non fosse stata programmata l'esame del fondo oculare deve essere eseguito in occasione della prima visita diabetologica eseguita dal momento del concepimento. Nel corso della gravidanza è raccomandato di eseguire nuovamente una valutazione del fondo oculare alla 16ª-20ª settimana di gestazione se l'esame eseguito all'inizio della gravidanza non fosse stato indicativo di retinopatia diabetica mentre in presenza di una retinopatia lieve è indicato un controllo trimestrale, nelle forme moderate, gravi o nelle proliferanti è invece raccomandato un controllo mensile. Successivamente è raccomandata una valutazione del fondo oculare entro 2 mesi dal parto e nuovamente dopo 12 mesi (34). Il follow-up eseguito nel primo anno dopo il parto mostra come la retinopatia diabetica raramente va incontro a progressione (4.1%) mentre la regressione della patologia è più comune (9.3%) (35).

COMPLICANZE CRONICHE MACROVASCOLARI: IPERTENSIONE ARTERIOSA

A livello globale si stima che l'ipertensione arteriosa in gravidanza colpisca tra il 5% e il 10% delle gestanti e tale dato è destinato ad aumentare, a causa della crescente incidenza di obesità e diabete mellito nella popolazione in età fertile (36). L'ipertensione arteriosa durante la gravidanza viene distinta in cronica o preesistente ed in gestazionale. Nel primo caso si tratta di una forma di ipertensione nota prima della gravidanza o diagnosticata nel corso delle prime 20 settimane di gestazione e che persiste per almeno 42 giorni dopo il parto, mentre nel secondo caso si parla di un'ipertensione insorta dopo le 20 settimane di gravidanza e che regredisce nei primi 42 giorni dopo il parto. Le donne con ipertensione sono più a rischio di sviluppare una delle più temibili complicanze e cioè la preeclampsia (37).

Nel caso in cui si riscontrino valori pressori superiori al range di riferimento per la gravidanza (135/85 mmHg), è indicata una valutazione che prevede monitoraggio ambulatoriale e domiciliare della pressione arteriosa, l'esecuzione di una valutazione cardiologica con esecuzione dell'elettrocardiogramma e di un ecocolorDoppler cardiaco, ed inoltre è consigliato di eseguire alcuni approfondimenti ematochimici per valutare la funzionalità epatica, renale e l'emocromo (38).

Nelle donne con ipertensione cronica, i valori pressori possono temporaneamente diminuire nel secondo trimestre per il fisiologico calo pressorio legato alla riduzione delle resistenze vascolari periferiche in gravidanza secondario al rilascio di ossido nitrico e prostacicline (39). Tale calo pressorio raggiunge il suo picco tra la 20ª e la 24ª settimana, con una riduzione media di 4-6 mmHg per la sistolica e 8-15 mmHg per la diastolica (36). Per quanto riguarda la terapia farmacologica questa è raccomandata nelle donne con valori pressori superiori ai 150/95 mmHg e nelle donne con valori superiori a 140/90 mmHg nel caso in cui si parli di un'ipertensione gestazionale, una preesistente con sovrapposizione di una gestazionale oppure nel caso in cui siano insorti sintomi o danno d'organo (33). La terapia medica di prima linea prevede l'impiego dell'alfa-Metil-Dopamentre in seconda linea possono essere utilizzati labetalolo o della nifedipina. Sono invece assolutamente controindicati i farmaci appartenenti alla categoria degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ed i sartani (40). Un farmaco di largo impiego nella popolazione generale per la gestione dell'ipertensione arteriosa è l'amlodipina. Sebbene ci siano alcuni studi che non abbiano dimostrato effetti teratogeni sul feto, ad oggi tale farmaco riveste comunque un ruolo di seconda linea rispetto alla nifedipina (41).

COMPLICANZE CRONICHE MACROVASCOLARI: CARDIOPATIA ISCHEMICA

La cardiopatia ischemica si manifesta raramente nelle donne in età fertile; tuttavia, nelle donne in gravidanza affette da diabete mellito di tipo 1, la sua prevalenza risulta superiore di circa il 30% rispetto alla popolazione generale (5). In fase di programmazione della gravidanza, è indicato un attento monitoraggio della pressione arteriosa, l'esecuzione di un elettrocardiogramma nelle donne di età superiore ai 35 anni e, in presenza di un forte sospetto clinico di cardiopatia ischemica, un ecocolorDoppler cardiaco (5). Quando presente, questa condizione aumenta significativamente il rischio di mortalità materna, configurandosi come una controindicazione relativa alla gravidanza (42).

CONCLUSIONI

Una corretta programmazione della gravidanza riveste un ruolo fondamentale nella prevenzione delle complicanze materno-fetali e nel miglioramento degli outcomes clinici.

L'iperglicemia in gravidanza rappresenta una condizione clinica ad elevato rischio, con importanti ripercussioni sulla salute materno-fetale. Le evidenze scientifiche dimostrano che il controllo subottimale della glicemia durante la gravidanza è associato a un aumento significativo del rischio di complicanze ostetriche e neonatali, tra cui aborto spontaneo, parto pretermine, macrosomia fetale, preeclampsia, anomalie congenite e distress respiratorio neonatale.

Le complicanze croniche del diabete, come nefropatia, neuropatia autonomica, retinopatia e ipertensione arteriosa, possono peggiorare in gravidanza e rappresentano ulteriori fattori di rischio per esiti avversi. In particolare, la nefropatia diabetica si associa a un aumento dell'incidenza di parto pretermine e preeclampsia, mentre la retinopatia può progredire rapidamente se non adeguatamente monitorata. La gastroparesi può rappresentare una controindicazione alla gravidanza in quanto aumenta notevolmente il rischio di chetoacidosi diabetica. Anche l'ipertensione, se non gestita tempestivamente, può compromettere gli outcome materni e perinatali.

Alla luce di quanto esposto, emerge con forza l'importanza di un approccio multidisciplinare e proattivo, che coinvolga diabetologi, ginecologi, nefrologi, cardiologi e altri specialisti, con l'obiettivo di ottimizzare il controllo metabolico e monitorare attentamente le complicanze croniche preesistenti.

È fondamentale che tutte le donne affette da diabete mellito ricevano counseling preconcezionale personalizzato, con particolare attenzione all'educazione terapeutica, al controllo glicemico rigoroso, alla gestione dei farmaci potenzialmente teratogeni e al monitoraggio precoce e continuativo durante tutta la gravidanza.

Infine, le strategie di prevenzione e di diagnosi precoce delle complicanze devono essere sempre integrate da interventi terapeutici tempestivi e appropriati, al fine di migliorare gli esiti materni, fetali e neonatali, consentendo di ridurre la morbilità a breve e lungo termine per madre e bambino.

BIBLIOGRAFIA

1. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. BMJ. 2006 Jul 22; 333(7560):177. doi: 10.1136/bmj.38856.692986.AE.
2. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, Soo SC, Kelly S, Lim B, Randall J, Thompsett S, Temple RC. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. Diabetes Care. 2010; 33(12): 2514-2520. doi: 10.2337/dc10-1113.
3. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharonah PO, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependentdiabetic women: result of a five year population cohort study. BMJ. 1997 Aug 2; 315(7103):275-278.
4. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. BMJ. 2004 Apr 17; 328(7445):915. doi: 10.1136/bmj.38043.583160.EE.
5. Leguizamón G, Trigubo D, Pereira JI, Vera MF, Fernández JA. Vascular complications in the diabetic pregnancy. Curr Diab Rep. 2015 Apr; 15(4):586.
6. McIntyre HD, Fuglsang J, Kampmann U, Knorr S, Ovesen P. Hyperglycemia in Pregnancy and Women's Health in the 21st Century. Int J Environ Res Public Health. 2022 Dec 15; 19(24):16827.

7. Evers IM, De Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: Nationwide. BMJ. 2004 Apr 17; 328(7445):915. doi: 10.1136/bmj.38043.583160.EE.
8. Egan AM, Dow ML, Vella A. A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. Mayo Clin Proc. 2020; 95(12):2734-2746. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.02.019.
9. Pereira RD, De Long NE, Wang RC, Yazdi FT, Holloway AC, Raha S. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. Biomed Res Int. 2015; 2015:814543. doi: 10.1155/2015/814543.
10. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal Lipids and Fetal Overgrowth: Making Fat from Fat. Clin Ther. 2018 Oct; 40(10):1638-1647. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.08.007.
11. Zhang, Meihua, et al. Effect of Gestational Diabetes Mellitus on the Growth, Development, and Stem Cells of Offspring. January 2023, Vol. Maternal-Fetal Medicine 5.
12. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Sep; 54(3):308-318. doi: 10.1002/uog.20279.
13. Damm JA, Asbjörnsdóttir B, Callesen NF, Mathiesen JM, Ringholm L, Pedersen BW, Mathiesen ER. Diabetic nephropathy and microalbuminuria in pregnant women with type 1 and type 2 diabetes: prevalence, antihypertensive strategy, and pregnancy outcome. Diabetes Care. 2013 Nov; 36(11):3489-3494. doi: 10.2337/dc13-1031.
14. Spotti, D. Pregnancy in women with diabetic nephropathy. J Nephrol. 2019 Jun; 32(3):379-388. doi: 10.1007/s40620-018-0553-8.
15. Zilli MVP, Borovac-Pinheiro A, Costa ML, Surita FG. Perinatal Outcomes in Women with Chronic Kidney Diseases. Rev Bras Ginecol Obstet. 2022 Dec; 44(12):1094-1101. doi: 10.1055/s-0042-1753546.
16. Biesenbach G, Grafinger P, Stöger H, Zazgornik J. How pregnancy influences renal function in nephropathic type 1 diabetic women depends on their pre-conceptional creatinine clearance. J Nephrol. 1999 Jan-Feb; 12(1):41-46.
17. Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, Gilstrap LC. Chronic renal disease in pregnancy. Obstet Gynecol. 2006 Dec; 108(6):1531-1539. doi: 10.1097/01.AOG.0000246790.84218.44.
18. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. N Engl J Med. 996 Jul 25; 335(4):226-232. doi: 10.1056/NEJM199607253350402.
19. Famiglietti AM et al. Medication Prescribing and Pregnancy-Related Risk Factors for Women with Type 2 Diabetes of Reproductive Age within Primary Care: a Cross-Sectional Investigation for the PREPARED Study 2024. BMJ Open Diabetes Res Care. 2025 Mar 5; 13(2):e004312. doi: 10.1136/bmjdrc-2024-004312.
20. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. BMC Nephrol. 2019 Oct 31; 20(1):401. doi: 10.1186/s12882-019-1560-2.
21. Wherrett D, Ho J, Huot C. Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee: diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes, 2018.
22. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Management of diabetes in pregnancy: standards of care in diabetes–2023. 2023. Diabetes Care 46(Suppl 1):S254-S266.
23. Hagay Z, Weissman A. Management of diabetic pregnancy complicated by coronary artery disease and neuropathy. Obstet Gynecol Clin North Am. 1996 Mar; 23(1):205-220. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70252-7.
24. American Diabetes Association. Standard di Cura del Diabete. 2024.
25. Djelmis J, Ivanisević M, Reljanović M, Ilijić M, Bljajić D, Tuzović L. [Cardiovascular neuropathy in pregnant women with type 1 diabetes]. Acta Med Croatica. 2003; 57(4):275-280.
26. Moosavi S, Min YW, Wong M, Rezaie A. Gastroparesis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2023 Apr; 228(4):382-394. doi: 10.1016/j.ajog.2022.09.002.
27. Balasubramanian, Gokulakrishnan MD, et al. Gastroparesis Adversely Impacts Pregnancy Outcomes. The American Journal of Gastroenterology. 2020.
28. Halland M, Bharucha AE. Relationship Between Control of Glycemia and Gastric Emptying Disturbances in Diabetes Mellitus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Jul; 14(7):929-936. doi: 10.1016/j.cgh.2015.11.021.29.
29. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan.
30. Widyaputri F, Khong EWC, Rogers SL, Nankervis AJ, Conn JJ, Sasongko MB, Shub A, Fagan XJ, Guest D, Symons RCA, Lim LL. Progression of diabetic retinopathy in women with pregestational diabetes during pregnancy and postpartum. Clin Exp Ophthalmol. 2024 Sep-Oct; 52(7):761-773. doi: 10.1111/ceo.14410.

31. Widyaputri F, Rogers SL, Kandasamy R, Shub A, Symons RCA, Lim LL. Global Estimates of Diabetic Retinopathy Prevalence and Progression in Pregnant Women With Preexisting Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2022 May 1; 140(5):486-494.
32. Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG, Narayanan R. Diabetic retinopathy in pregnancy - A review. Indian J Ophthalmol. 2021 Nov; 69(11):3015-3025. doi: 10.4103/ijo.IJO_1377_21.33.
33. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. J Diabetes Investig. 2021 Aug; 12(8):1322-1325. doi: 10.1111/jdi.13480.34.
34. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes Care, 2008 May; 31(5):1060-1079.
35. Bourry J, Courteville H, Ramdane N, Drumez E, Duhamel A, Subtil D, Deruelle P, Vambergue A. Progression of Diabetic Retinopathy and Predictors of Its Development and Progression During Pregnancy in Patients With Type 1 Diabetes: A Report of 499 Pregnancies. Diabetes Care. 2021 Jan; 44(1):181-187. doi: 10.2337/dc20-0904.36.
36. Cífková, R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview. High Blood Press Cardiovasc Prev. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2023 Jul; 30(4):289-303.
37. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013 Nov.
38. Shen M, Tan H, Zhou S, Smith GN, Walker MC, Wen SW. Trajectory of blood pressure change during pregnancy and the role of pre-gravid blood pressure: a functional data analysis approach. Sci Rep. 2017; 7(1).
39. Shen M, Tan H, Zhou S, Smith GN, Walker MC, Wen SW. Trajectory of blood pressure change during pregnancy and the role of pre-gravid blood pressure: a functional data analysis approach. Sci Rep. 2017 Jul 24; 7(1):6227. doi: 10.1038/s41598-017-06606-0.
40. Cameron NA, Everitt IK, Lee KA, Yee LM, Khan SS. Chronic Hypertension in Pregnancy: A Lens Into Cardiovascular Disease Risk and Prevention. Hypertension. 2023 Jun; 80(6):1162-1170. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19317.41.
41. Yin J, Mei Z, Shi S, Du P, Qin S. Nifedipine or amlodipine? The choice for hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2022 Dec; 306(6):1891-1900.
42. Bagg W, Henley PG, Macpherson P, Cundy TF. Pregnancy in women with diabetes and ischaemic heart disease. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1999 Feb.
43. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. Diabetologia. 2014 Feb; 57(2):285-294. doi: 10.1007/s00125-013-3108-5.

Alterazioni metaboliche nella donna obesa in gravidanza: diabete gestazionale, disordini ipertensivi, dislipidemie e rischi associati

Metabolic alterations in obese women during pregnancy: Gestational diabetes, hypertensive disorders, dyslipidemias and associated risks

Annunziata Lapolla, Maria Grazia Dalfrà

DPT Medicina Università degli Sudi di Padova, Padova

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2504e

ABSTRACT

Obesity has been a progressively increasing phenomenon in recent decades across all age groups and both sexes, including women of reproductive age.

Obesity impacts both fertility and pregnancy outcomes, and is associated with both short- and long-term maternal and fetal complications. This study aims to analyze the metabolic alterations associated with maternal obesity, such as gestational diabetes, hypertensive disorders, and lipid profile, and their impact on maternal and fetal complications.

KEYWORDS

Obesity, pregnancy, maternal complications, fetal complications.

INTRODUZIONE

L'obesità è in aumento in tutte le fasce d'età, e quindi anche tra le donne in età fertile. In Europa, si stima che la prevalenza dell'obesità materna vari dal 7 al 25% (1).

L'obesità si associa a complicanze materne e fetali a breve e lungo termine (2, 3). Per quanto riguarda le complicanze materne, le donne obese hanno una elevata frequenza di aborto, diabete gestazionale (GDM), ipertensione indotta dalla gravidanza, taglio cesareo, trombosi, emorragie post partum ed infezioni. Inoltre, la ritenzione di peso dopo il parto aumenta il rischio cardio metabolico futuro (2, 3).

Per quanto riguarda le complicanze a breve termine per il bambino, vi è un aumento del rischio di malformazioni congenite, di nati grandi per età gestazionale (LGA), macrosomia, distocia di spalla, parto pretermine e mortalità neonatale (4). I bambini di donne obese hanno un rischio maggiore di sviluppare obesità durante l'infanzia e aumento del rischio di sviluppare diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari in età adulta (5).

MODIFICAZIONI DEL METABOLISMO NELLA GRAVIDANZA NORMALE ED OBESA

La gravidanza fisiologica è caratterizzata da una riduzione della resistenza all'insulina durante il primo trimestre e da un suo incremento nel secondo e terzo trimestre per garantire una normale crescita fetale; queste modifiche sono amplificate nelle gravidanze obese (6). L'aumento della resistenza all'insulina è in parte correlato agli effetti metabolici di diversi ormoni e citochine che aumentano durante la gravidanza, quali il lattogeno placentare (HPL), il progesterone, la prolattina e il cortisolo. Inoltre, durante la gravidanza, le concentrazioni circolanti di TNF-α hanno una correlazione inversa con la sensibilità all'insulina, come stimato da studi di clamp euglicemico. Il TNF-α riduce la segnale del recettore dell'insulina negli adipociti e nelle cellule muscolari scheletriche, attiva un percorso interferente con l'au-

tofosforilazione del recettore dell'insulina e promuove la fosforilazione della serina del substrato del recettore dell'insulina-1 (IRS-1), compromettendone l'associazione con il recettore dell'insulina (6).

Durante la gravidanza anche il profilo lipidico va incontro a modificazioni finalizzate a garantire la normale crescita fetale, in particolare vi è un aumento del 30-50% dei livelli di colesterolo totale e LDL, del 20-40% del colesterolo HDL e del 50-100% dei trigliceridi. La presenza di dislipidemia prima della gravidanza peggiora il profilo lipidico in corso di gravidanza ed una serie di studi hanno evidenziato che questo determina una serie di complicanze materne (quali ipertensione, preeclampsia, sindrome metabolica) e fetali (quali LGA e profilo aterogeno (7). La gravidanza complicata da obesità si associa a più bassi livelli di colesterolo HDL, rimodellamento del colesterolo LDL con la formazione di LDL piccole e dense ed LDL ossidate e aumento dei trigliceridi (8). Tali alterazioni contribuiscono a determinare un danno vascolare sia materno, con incremento di casi di ipertensione gestazionale e preeclampsia, sia fetale con alterazioni del flusso placentare e complicanze neonatali.

Uno studio ha valutato gli effetti del sovrappeso e dell'obesità pregestazionali sul lipidoma materno e sull'outcome fetale in 131 donne in gravidanza, 99 con BMI pre-gravidico <25 kg/m² e 32 con BMI ≥25 kg/m². I risultati hanno confermato la maggiore prevalenza (p<0,05) di complicanze materne e fetali nelle gravide obese. I livelli di colesterolo totale, colesterolo HDL (p<0,05) e colesterolo LDL (p<0,01) erano significativamente inferiori e le concentrazioni di trigliceridi erano più elevate (p<0,05) nelle donne con BMI pregestazionale elevato. La valutazione del profilo lipidomico ha evidenziato concentrazioni inferiori del marcatore di sintesi del colesterolo, desmosterolo, nel secondo trimestre (p<0,01) e del marcatore di assorbimento del colesterolo, campesterolo, in ciascun trimestre (rispettivamente p<0,01, p<0,05, p<0,01). I marcatori di sintesi del colesterolo materno sono risultati positivamente correlati con i punteggi APGAR neonatali nel gruppo di madri normopeso gestazionale ma in correlazione negativa nel gruppo sovrappeso/obese. Tali risultati indicano che gli adattamenti gestazionali del lipidoma materno dipendono dal suo stato nutrizionale pre-gestazionale e che tali cambiamenti possono influenzare gli esiti neonatali (9).

La frequenza della Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in gravidanza è aumentata a livello globale. Studi recenti hanno messo in evidenza che la MAFLD è associata a un rischio più elevato di complicanze materne (ipertensione, preeclampsia, GDM, parto pretermine, taglio cesareo), fetali (LGA, SGA, nascita pretermine) ed a esiti negativi a lungo termine dei nati (obesità, diabete di tipo 2, MAFLD, malattia cardiovascolare). L'insulinoresistenza, l'incremento degli acidi grassi liberi e la secrezione disregolata di adipochine sono i determinati di tale patologia che in gravidanza è spesso sottovalutata (10).

EFFETTI DELL'OBESITÀ IN GRAVIDANZA SULLA CRESCITA FETALE

In uno studio prospettico di coorte, Monod e coll (11) hanno valutato l'outcome fetale in 893 donne che non hanno sviluppato GDM, classificate in base al loro indice di massa corporea (BMI) pregestazionale in normopeso, sovrappeso ed obese. Il BMI materno è risultato associato ad una minore sensibilità all'insulina nelle donne in sovrappeso (differenza media: -2,4, IC al 95% da -2,9 a -1,9, p<0,001) e obese (differenza media: -4,3, IC al 95% da -5,0 a -3,7, p<0,001) rispetto alle donne normopeso. Pur non soddisfacendo i criteri diagnostici per il GDM, le madri sovrappeso e obese hanno mostrato livelli di glucosio più elevati a digiuno e durante l'OGTT. Per quanto riguarda l'outcome fetale è stato riscontrato un aumento dello spessore del tessuto sottocutaneo fetale ed una maggiore percentuale di neonati grandi per età gestazionale (LGA) nei nati delle madri in sovrappeso (18,9%, Odds Ratio [OR] 1,74, IC 95% 1,08-2,78, p=0,021) ed obese (21,0%, OR 1,99, IC 95% 1,06-3,59, p=0,027) rispetto ai controlli normopeso. (OR 1,11, IC 95% 1,01-1,22, p=0,036, per l'aumento di 20 mg/dL).

Perciò le modificazioni glucidiche correlate all'aumento del BMI materno possono influire sull'accrescimento fetale nelle donne ancora nel range di normale tolleranza al glucosio.

In uno studio di coorte sulle donne cinesi in gravidanza, un'istruzione inferiore (OR: 3,53), la fascia di età di 30-35 anni (OR: 0,76) e l'appartenenza a minoranze etniche (OR: 1,51) erano fattori che influenzavano la crescita ponderale in gravidanza (GWG). La presenza di sovrappeso (OR: 2,01) e GWG inadeguato (OR: 1,60) sono risultati fattori di rischio per lo sviluppo di macrosomia. Il controllo del peso prima e durante la gravidanza è quindi necessario per ridurre gli esiti avversi della gravidanza (12).

OBESITÀ E GDM

In una review sistematica della letteratura Najafi e coll hanno valutato l'effetto del BMI pregravidico sul rischio di sviluppare GDM. Sono stati presi in considerazione 33 studi osservazionali per un totale di 962.966 donne di cui 44.211donne con GDM. Il rischio di GDM nelle donne in gravidanza sottopeso, sovrappeso e obese è stata pari a 0,68, 2,01 e 3,98 utilizzando l'OR aggiustato e a 0,34, 1,52 e 2,24 utilizzando il rischio relativo (RR) aggiustato. Inoltre il rischio di GDM è aumentato del 4% per unità di aumento del BMI (13).
Alwash e coll in una review sistematica della letteratura hanno valutato l'impatto della obesità generale, della obesità viscerale e sottocutanea sul rischio di sviluppare GDM (14).
Sono stati inclusi nell'analisi 20 studi comprendenti circa 50.000 donne con una prevalenza di GDM del 7%. La metanalisi ha evidenziato che i tre tipi di obesità erano significativamente associati a un aumento del rischio di GDM. Inoltre, l'adiposità viscerale era il fattore di rischio più forte per lo sviluppo di GDM rispetto agli altri fenotipi di obesità (OR=3,25, IC 95%=2,01-5,26) rispetto a (OR=2,73, IC 95%=2,20-3,38) per l'obesità generale e (OR=2,53, IC 95%=2,04-3,14) per l'obesità centrale.
In uno studio che ha utilizzato la randomizzazione Mendeliana Song e coll hanno valutato il rischio di sviluppare GDM utilizzando i dati ottenuti da ampi studi di associazione genomica che hanno preso in considerazione l'obesità, il GDM e il profilo lipidico. Lo studio ha evidenziato che il rischio di sviluppare GDM aumentava per ogni aumento di 1 deviazione standard del BMI (OR=1,64, p=5,05 × 10-17), del rapporto vita-fianchi (WHR) (OR=1,57, p=2,27 × 10-14) e del WHR aggiustato per BMI (OR=1,42, p= 6,11 × 10-15). L'associazione tra circonferenza della vita (OR=1,64, p=5,57 × 10-14) e circonferenza dei fianchi (OR=1,20, p=0,002) ed il GDM mette in rilievo che la distribuzione del grasso corporeo può influenzare il rischio di sviluppare tale patologia. Inoltre l'analisi ha messo in evidenza che i livelli dei trigliceridi, colesterolo HDL e apolipoproteina A-I mediano ciascuno tra il 5% e il 10% dell'associazione tra obesità e GDM (15).
La relazione tra obesità materna ed il profilo lipidico misurati al momento del test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) in donne sottoposte a screening selettivo per il GDM, è stata valutata da O'Malley e coll in uno studio osservazionale prospettico (16). Le donne con fattori di rischio per GDM sono state sottoposte a screening con OGTT da 75 g alla 26-28ª settimana di gestazione ed il GDM è stato diagnosticato secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2013. Delle 275 donne reclutate alla prima visita prenatale, 202 si sono sottoposte all'OGTT alla 26-28ª settimana e il 53,5% (108) presentava GDM. Le donne con GDM erano più obese (70,4% vs 42,6%, p<0,001) rispetto alle donne con un OGTT normale, avevano trigliceridi più elevati (p=0,023) e colesterolo HDL più basso (p=0,013). Tuttavia, quando la coorte con GDM è stata stratificata in base all'obesità, questa tendenza è stata osservata solo nelle donne con un BMI >29,9 kg/m^2. Le donne con GDM presentavano un Odds Ratio più elevato di aumento dei trigliceridi (OR=3,2 ICl 95%; 1,4-6,9), p=0,004) e di riduzione del colesterolo HDL (OR 2,2, (IC 95%; 1,1-4,7), p=0,036) e un aumento del rapporto TG: colesterolo HDL (OR 2,3, (IC 95%; 1,1-4,9), p=0,026), solo se erano obese.

OBESITÀ ED IPERTENSIONE

L'ipertensione arteriosa e la preeclampsia sono importanti complicanze della obesità in gravidanza.
La patogenesi di tale complicanza è correlata alle modificazioni caratteristiche della obesità quali iperleptinemia, iperinsulinemia e ipoadiponectinemia, e dallo stato di infiammazione cronica di basso grado che determinano una angiogenesi alterata sia a livello materno sia a livello placentare (17). In uno studio di coorte retrospettivo che ha utilizzando i certificati di nascita e di morte infantile 2014 al 2017 negli Stati Uniti è stata valutata la relazione tra il BMI ed i disturbi ipertensivi della gravidanza a insorgenza precoce e tardiva. Sono state esaminate 14,0 milioni di donne di cui 825.722 (5,9%) presentavano disturbi ipertensivi (ipertensione gestazionale, preeclampsia, eclampsia) in gravidanza. Il rischio di disturbi ipertensivi della gravidanza a insorgenza precoce era significativamente più elevato nelle donne con obesità di classe 1 (aRR 1,13; IC al 95% 1,10-1,16), obesità di classe 2 (aRR 1,57; IC al 95% 1,53-1,62) e obesità di classe 3 (aRR 2,18; IC al 95% 2,12-2.2) rispetto alle donne non obese (18).
Xiang e coll hanno condotto una meta-analisi per verificare le possibili associazioni tra disturbi ipertensivi in gravidanza ed indicatori di obesità. Sono stati inclusi trentuno studi con un campione complessivo di 81.311 donne. La meta-analisi ha mostrato che le probabilità di

sviluppare disturbi ipertensivi in gravidanza erano significativamente correlate alle misure di adiposità più elevate (BMI pre-gravidanza (OR=2,14, 95% CI: 1,67-2,75), tessuto adiposo viscerale (O =1,79, IC al 95%: 1,01-3,16), spessore dell'adiposità sottocutanea (OR=1,67, IC al 95%: 1,36-2,05), circonferenza della vita (OR=2,20, IC al 95%: 1,37-3,54), rapporto vita-fianchi (OR=3,08, IC al 95%: 1,38-6,87), aumento di peso (OR=1,69, IC al 95%: 1,42-2,02) e percentuale di grasso corporeo (OR=1,71, IC al 95%: 1,16-2,53). Lo spessore del grasso epicardico era significativamente associato all'HDP, sebbene i dati disponibili fossero limitati. I risultati di questo studio sottolineano l'importanza di indagare il valore predittivo delle misure di adiposità nell'identificazione del rischio ipertensivo (19).

Le possibili relazioni tra le varie misure dell'obesità e i disturbi ipertensivi della gravidanza sono state indagate conducendo una meta-analisi di studi osservazionali assieme ad un'analisi di randomizzazione mendeliana (MR) (20). Lo studio ha evidenziato associazioni significative tra il sovrappeso/obesità materna prima della gravidanza e l'aumento del rischio di ipertensione gestazionale (GH) (sovrappeso: OR=1,98, IC al 95% da 1,83 a 2,15; obesità: OR=3,77, IC al 95% da 3,45 a 4,13) e pre-eclampsia (sovrappeso: OR=1,78, IC al 95% da 1,67 a 1,90; obesità: OR=3,46, IC al 95% da 3,16 a 3,79). Anche una circonferenza vita materna (WC) più elevata era associata a un aumento del rischio di pre-eclampsia (OR=1,45, IC al 95% da 1,14 a 1,83). Le analisi MR hanno indicato che ogni aumento di 1 SD nelle misure di obesità valutate (massa grassa corporea totale, percentuale di grasso corporeo, massa grassa del tronco, percentuale di grasso del tronco, BMI, WC, circonferenza dei fianchi) era associato a rischi più elevati di GH e pre-eclampsia. I trigliceridi hanno mediato il 4,3%-14,1% dell'effetto genetico totale di queste misure di obesità sui rischi di GH e preeclampsia.

O'Brien e coll hanno effettuato una revisione sistematica della letteratura per determinare l'associazione tra l'indice di massa corporea pre-gravidanza e il rischio di preeclampsia. Sono stati identificati tredici studi di coorte, che comprendevano quasi 1,4 milioni di donne. Il rischio di preeclampsia raddoppiava con ogni aumento di 5-7 kg/m^2 dell'indice di massa corporea pre-gravidanza. Questa relazione persisteva negli studi che escludevano le donne con ipertensione cronica, diabete mellito o gravidanze multiple, o dopo l'aggiustamento per altri fattori di confondimento (21).

CONCLUSIONI

L'accumulo di massa grassa caratteristica della obesità determina stress ossidativo, che porta a uno stato costante di infiammazione di basso grado e disfunzione endoteliale. Questi fattori contribuiscono allo sviluppo di varie comorbilità come le malattie cardiovascolari e il diabete di tipo 2. Durante la gravidanza lo stress ossidativo compromette lo sviluppo della placenta, inducendo così ipoperfusione e ipossia. La funzione della placenta è ulteriormente compromessa dalle citochine infiammatorie circolanti, che causano ulteriori danni ischemici ai trofoblasti e aumentano il rischio di disturbi ipertensivi in gravidanza e preeclampsia. Inoltre, lo stato cronico di infiammazione associato all'obesità aumenta i livelli di insulino-resistenza, rendendo più probabile che le pazienti sviluppino il diabete gestazionale. Questa combinazione di fattori influisce sullo sviluppo e sulla crescita fetale, portando a tassi più elevati di anomalie congenite, morte fetale e peso alla nascita anomalo (Figg. 1-2).

La gestione dell'obesità richiede approcci a lungo termine che vanno dalle iniziative di salute pubblica rivolte alla popolazione agli interventi nutrizionali, comportamentali o chirurgici individuali. Il counseling pregravidanza nelle donne obese che desiderano una gravidanza è indispensabile per ottenere un calo ponderale adeguato, purtroppo solo una minoranza di tali donne lo esegue, ed è necessario quindi implementarlo (22). La gestione dell'obesità deve continuare durante la gravidanza e durante il periodo post-parto ad opera di un team multiprofessionale di cura composto da specialisti endocrinologi/diabetologi, ginecologi, dietologi, dietisti, ostetriche neonatologi. L'approccio nutrizionale adeguato, il corretto incremento ponderale, la diagnosi precoce, il trattamento delle complicanze metaboliche e lo stretto monitoraggio della crescita fetale sono indispensabili per la riduzione delle complicane materne e fetali legate a tale patologia (23-25).

BIBLIOGRAFIA

1. Devlieger R, Benhalima K, Damm P, Van Assche A, Mathieu C, Mahmood T, Dunne F, Bogaerts A. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Jun; 201:203-208.

Figura 1 ◆ **Impatto del profilo lipidico materno aterogenico sull'outome materno e fetale in gravidanza e nel corso della vita**

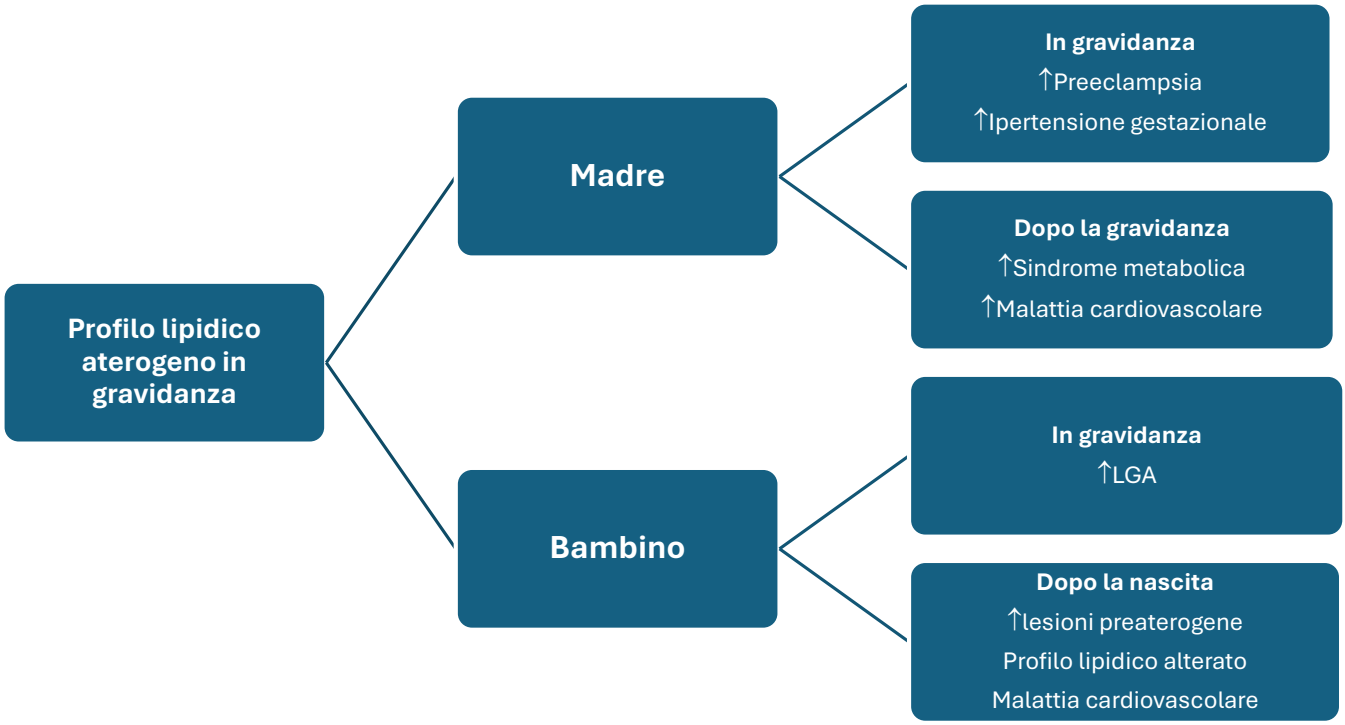


Figura 2 ◆ **Fattori metabolici determinanti l'outcome della gravidanza complicata da obesità**

2. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. BMJ. 2017 Feb 8; 356:j1.
3. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Selander T, Heinonen S. Pregnancy outcomes in women aged 35 years or older with gestational diabetes – a registry-based study in Finland. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29(1):55-59.
4. Hemond J, Robbins RB, Young PC. The Effects of Maternal Obesity on Neonates, Infants, Children, Adolescents, and Adults. Clin Obstet Gynecol. 2016 Mar; 59(1):216-227.
5. Santangeli L, Sattar N, Hudda SS. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 Apr; 29(3):438-448.
6. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2007 Dec; 50(4):938-948. doi: 10.1097/GRF.0b013e31815a5494.
7. Mulder JWCM, Kusters DM, Roeters van Lennep JE, Hutten BA. Lipid metabolism during pregnancy: consequences for mother and child. Curr Opin Lipidol. 2024 Jun 1; 35(3):133-140. doi: 10.1097/MOL.0000000000000927.
8. Diemert AM, Worthmann A, Heeren J, Diemert A, Arck PC. Maternal lipids in overweight and obesity: implications for pregnancy outcomes and offspring's body composition. Semin Immunopathol. 2025 Jan 22; 47(1):10. doi: 10.1007/s00281-024-01033-6.
9. Derikonjic M, Saric Matutinovic M, Vladimirov Sopic S, Antonic T, Stefanovic A, Vekic J, Ardalic D, Miljkovic-Trailovic M, Stankovic M, Gojkovic T, Ivanisevic J, Munjas J, Jovicic S, Mikovic Z, Zeljkovic. A The Effects of Pregestational Overweight and Obesity on Maternal Lipidome in Pregnancy: Implications for Newborns' Characteristics. Int J Mol Sci. 2024 Jul 7; 25(13):7449. doi: 10.3390/ijms25137449.
10. Leca BM, Lagojda L, Kite C, Karteris E, Kassi E, Randeva HS, Kyrou I. Maternal obesity and metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease in pregnancy: a comprehensive narrative review. Expert Rev Endocrinol Metab. 2024 Jul; 19(4):335-348. doi: 10.1080/17446651.2024.2365791.
11. Monod C, Kotzaeridi G, Linder T, Yerlikaya-Schatten G, Wegener S, Mosimann B, Henrich W, Tura A, Göbl CS. Maternal overweight and obesity and its association with metabolic changes and fetal overgrowth in the absence of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2024 Feb; 103(2):257-265. doi: 10.1111/aogs.14688.
12. Sun Y, Shen Z, Zhan Y, Wang Y, Ma S, Zhang S, Liu J, Wu S, Feng Y, Chen Y, Cai S, Shi Y, Ma L, Jiang Y. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Jul 6; 20(1):390. doi: 10.1186/s12884-020-03071-y.
13. Najafi F, Hasani J, Izadi N, Hashemi-Nazari SS, Namvar Z, Mohammadi S, Sadeghi M The effect of prepregnancy body mass index on the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis. Obes Rev. 2019 Mar; 20(3):472-486. doi: 10.1111/obr.12803.
14. Alwash SM, McIntyre HD, Mamun A. The association of general obesity, central obesity and visceral body fat with the risk of gestational diabetes mellitus: Evidence from a systematic review and meta-analysis. Obes Res Clin Pract. 2021Sep-Oct; 15(5):425-430. doi: 10.1016/j.orcp.2021.07.005.
15. Song X, Wang C, Wang T, Zhang S, Qin J. Obesity and risk of gestational diabetes mellitus: A two-sample Mendelian randomization study. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Mar; 197:110561. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110561.
16. O'Malley EG, Reynolds CME, Killalea A, O'Kelly R, Sheehan SR, Turner MJ. Maternal obesity and dyslipidemia associated with gestational diabetes mellitus (GDM). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Mar; 246:67-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.007.
17. Lourenço J, Guedes-Martins L. Pathophysiology of Maternal Obesity and Hypertension in Pregnancy. J Cardiovasc Dev Dis. 2025 Mar 3; 12(3):91. doi: 10.3390/jcdd12030091.
18. Bicocca MJ, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, Sibai BM. Maternal Obesity and the Risk of Early-Onset and Late-Onset Hypertensive Disorders of Pregnancy. Obstet Gynecol. 2020 Jul; 136(1):118-127. doi: 10.1097/AOG.0000000000003901.
19. Xiang C, Sui L, Ding X, Cao M, Li G, Du Z. Maternal adiposity measures and hypertensive disorders of pregnancy: a meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2024 Oct 16; 24(1):675. doi: 10.1186/s12884-024-06788-2.
20. Sun M, Gao M, Luo M, Wang T, Ruan X, Tang J, Chen Q, Liu H, Li L, Qin J. Impact of multiple obesity metrics on hypertensive disorders of pregnancy: a meta-analysis and Mendelian randomisation study. Heart. 2024 Sep 25; 110(20):1216-1222. doi: 10.1136/heartjnl-2024-324038.

21. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. Epidemiology. 2003 May; 14(3):368-74. doi: 10.1097/00001648-200305000-00020.
22. Lapolla A, Scibetta D, Gallina P, Iorizzo G, Dalfrà MG, Visentin S, Nardelli GB, Vettor R. Innovative clinical pathways for obese pregnant women: design and feasibility of the Padua project (North-Eastern Italy). J. Endocrinol Invest. 2018; 41(6):647-653. doi: 10.1007/s40618-017-0780-1.
23. Dalfrà MG, Burlina S, Lapolla A. Weight gain during pregnancy: A narrative review on the recent evidences. Diabetes Res Clin Pract. 2022; 188:109913. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109913.
24. Lapolla A, Dalfrà MG, Marelli G et al. Medical nutrition therapy in pysiological pregnancy and in pregnancy complicated by obesity and/or diabetes: SID-AMD recommendations. Acta Diabetol. 2025 Jan 22. doi: 10.1007/s00592-024-02442-7.
25. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. Obstet Gynecol. 2021 Jun 1; 137(6):e128-e144. doi: 10.1097/AOG.0000000000004395.

Intervento dietetico-comportamentale e farmacologico nella programmazione della gravidanza in donne con obesità

Programming in pregnant women with obesity: The role of diet, behaviour and medication

Veronica Resi

SS Diabetologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2504f

ABSTRACT

Female obesity negatively impacts fertility and exposes women to adverse maternal and fetal outcomes during pregnancy. To reduce maternal and fetal risks, pregnancy in obese women should be planned and undertaken after weight loss, achieved through lifestyle changes, nutritional interventions, and, in more severe cases, evaluation of pharmacological or surgical options. The preconception process should begin at least six months before (two years for bariatric surgery) and include clinical and metabolic assessment, nutritional and obstetric counseling, and, if comorbidities (diabetes, hypertension, thyroid disease) are present, multidisciplinary management.

KEYWORDS

Obesity, pregnancy-planning, nutritional intervention, weight loss.

INTRODUZIONE

L'obesità è oggi definita come una malattia cronica, recidivante, multifattoriale e su base neurocomportamentale, caratterizzata dall'accumulo eccessivo di tessuto adiposo e dalle conseguenti disfunzioni endocrine, metaboliche, biomeccaniche e psicosociali (1). La sua prevalenza è in costante aumento, con rilevanti ricadute sulla salute pubblica. In Italia, il report "Sovrappeso e obesità nella popolazione adulta in Italia" (biennio 2020-2021) riporta che la percentuale di obesità tra gli adulti è circa 10% (sovrappeso ~33 %) in media nazionale, e i dati ISTAT del 2023 riportano percentuali significative di obesità nella popolazione femminile in età riproduttiva (2). La gestione di questa condizione assume particolare importanza nella programmazione della gravidanza, poiché l'eccesso di peso si associa a ridotta fertilità, a maggior rischio di complicanze ostetriche e neonatali e a peggioramento degli esiti nei percorsi di procreazione medicalmente assistita (PMA).

OBESITÀ E SALUTE RIPRODUTTIVA

L'obesità femminile influisce negativamente sulla fertilità attraverso diversi meccanismi interconnessi (3) che concorrono a determinare una compromissione globale della qualità ovocitaria, della funzione endometriale e della regolarità ovulatoria, con un impatto clinico diretto sull'infertilità femminile (Tab. 1).

La relazione tra indice di massa corporea (BMI) e fertilità femminile è ben documentata. Un'analisi prospettica (4) ha evidenziato come le donne obese presentino una probabilità ridotta di concepimento spontaneo per ciclo mestruale rispetto alle donne normopeso (HR aggiustato 0,72; IC 95% 0,63-0,82). Ne risulta un tempo significativamente più lungo per raggiungere la gravidanza. Inoltre l'obesità si associa a un incremento del rischio di aborto spontaneo (HR aggiustato 1,33; IC 95% 0,94-1,88), così come il sovrappeso (HR 1,43; IC 95% 1,10-1,86), rispetto alle donne normopeso. Questi dati sottolineano l'impatto negativo dell'eccesso ponderale sugli esiti riproduttivi, sia in termini di ridotta probabilità di concepimento, sia

Tabella 1 ◆ Alterazioni endocrine, metaboliche e cellulari associate all'obesità e al loro impatto sulla fertilità

MECCANISMO	ALTERAZIONE	CONSEGUENZA SULLA FERTILITÀ
Asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (HPO)	↑ leptina → alterata secrezione di GnRH → pattern anomali di LH/FSH	Cicli anovulatori e irregolarità mestruali
Tessuto adiposo	Adipociti disfunzionali → alterata steroidogenesi ovarica	Preparazione endometriale compromessa
Insulino-resistenza / Iperinsulinemia	↑ insulina → ↑ androgeni ovarici	Iperandrogenismo, alterata follicologenesi, ↓ qualità ovocitaria
Stato infiammatorio cronico / Stress ossidativo	↑ citochine pro-infiammatorie e ROS	Ambiente ostile per ovociti, ↓ ricettività endometriale
Metabolismo lipidico	Dislipidemia → stress nelle cellule della granulosa	Compromesso sviluppo ovocitario
Funzione mitocondriale	Difetti mitocondriali negli ovociti	↓ qualità ovocitaria e potenziale riproduttivo
Amine biogene	Deregolazione di serotonina, dopamina, istamina, norepinefrina	↑ infiammazione e stress ossidativo, ulteriore danno alla fertilità

di maggior vulnerabilità a esiti avversi precoci della gravidanza. Un ampio studio di coorte nazionale (5) ha indagato l'associazione tra indice di massa corporea (BMI) e probabilità di nascita viva dopo fecondazione in vitro (IVF). I risultati mostrano chiaramente come l'aumento del BMI sia correlato a una riduzione progressiva delle percentuali di successo. Al crescere del BMI, in particolare nelle fasce 25-34,9 kg/m^2, si osserva una graduale riduzione dei tassi di nati vivi, con un calo stimato tra il 5 e il 10% rispetto alle donne normopeso. Questi dati confermano che l'obesità rappresenta un fattore limitante rilevante per il successo delle tecniche di procreazione medicalmente assistita. Un aspetto cruciale nella gestione dell'obesità in età riproduttiva riguarda la disponibilità delle pazienti a intraprendere percorsi per la perdita del peso prima di iniziare trattamenti di fertilità. Uno studio osservazionale trasversale (cross-sectional) (6), condotto su un piccolo campione (N=62) ha mostrato come la maggior parte delle donne in sovrappeso o obese non sia disposta a posticipare l'accesso alla PMA per dedicarsi alla perdita di peso. Questo dato sottolinea la difficoltà pratica nell'integrare programmi strutturati per la perdita del peso nei percorsi di infertilità, nonostante l'evidenza dei benefici potenziali sugli esiti riproduttivi.

RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE PRE-CONCEZIONALE DELL'OBESITÀ

Le linee guida ministeriali (7) raccomandano che le donne con BMI >30 kg/m^2 programmino la gravidanza solo dopo aver raggiunto un peso più adeguato, attraverso modifiche dello stile di vita, interventi nutrizionali e, nei casi più gravi, valutazione di opzioni farmacologiche o chirurgiche. Il percorso pre-concezionale dovrebbe iniziare almeno sei mesi prima (due anni in caso di chirurgia bariatrica) e includere la valutazione clinica e metabolica, counseling nutrizionale e ostetrico e, se presenti comorbidità (diabete, ipertensione, tireopatie), presa in carico multidisciplinare. L'obiettivo è di ridurre il rischio materno e fetale e uniformare la gestione attraverso protocolli condivisi e counseling sistematico per tutte le donne in età fertile con obesità. Le principali linee guida nazionali e internazionali mostrano una certa eterogeneità nelle raccomandazioni riguardo la gestione dell'obesità in fase pre-concezionale. Alcuni documenti, come quelli di SID-ADI (2016) e RCOG (2018), si limitano a indicare l'opportunità di raggiungere un BMI <30 kg/m^2 prima della gravidanza, senza fornire dettagli operativi. Altre società scientifiche, tra cui AGENAS (2017), FIGO (2020), SOGC (2023), ACOG (2024) e SIO (2024), sottolineano invece l'importanza di interventi strutturati basati su dieta, attività fisica e, in casi selezionati, terapia farmacologica o chirurgia bariatrica. Le indicazioni sul grado di perdita di peso auspicabile variano dal 5 al 10% (5-7% secondo ACOG), mentre i tempi raccomandati prima del concepimento oscillano dai sei mesi previsti da SIO e AGENAS fino a due anni nei casi candidati a chirurgia bariatrica. Questa variabilità riflette la mancanza di uniformità nelle raccomandazioni, ma evidenzia un consenso comune sul ruolo centrale del calo ponderale,

anche modesto, quale strumento per migliorare gli esiti materni e riproduttivi.

INTERVENTI DIETETICO-COMPORTAMENTALI

Modificazioni dello stile di vita

Una revisione sistematica di studi clinici (8), sull'intervento dietetico e comportamentale in donne obese infertili ha documentato effetti significativi non solo sul peso corporeo, ma anche sugli esiti riproduttivi. La perdita di peso media, ottenuta attraverso programmi di restrizione calorica e modifiche dello stile di vita, è risultata di oltre 5 kg rispetto ai controlli. Inoltre, sono stati osservati miglioramenti rilevanti nei tassi di gravidanza clinica (RR 1,47; IC 95% 1,11-1,94) e nei tassi di nati vivi (RR 1,46; IC 95% 1,04-2,04). Anche la ripresa dell'ovulazione (RR 4,50; IC 95% 1,84-11,03) e il concepimento spontaneo (RR 2,25; IC 95% 1,42-3,59) sono risultati significativamente favoriti dagli interventi sullo stile di vita. Al contrario, non sono emerse differenze sostanziali nei tassi di aborto spontaneo per partecipante o per gravidanza. Questi dati confermano come la modifica dello stile di vita in fase pre-concezionale rappresenti una strategia efficace non solo per ridurre il peso corporeo, ma anche per migliorare la fertilità naturale e gli esiti della procreazione medicalmente assistita. Uno studio randomizzato multicentrico condotto su 577 donne obese infertili ha evidenziato che un programma strutturato di 6 mesi, finalizzato alla perdita del 5-10% del peso corporeo, migliora i tassi di gravidanza spontanea e gli esiti della PMA (9). Inoltre, restrizioni caloriche e modelli dietetici equilibrati possono modulare favorevolmente il profilo ormonale e ridurre le disfunzioni endocrine correlate all'obesità (10). Restano tuttavia interrogativi irrisolti: quali strategie siano più efficaci nei diversi sottogruppi di pazienti, quale sia la soglia di riduzione ponderale più significativa ai fini riproduttivi e se interventi intensivi durante le prime fasi della gravidanza possano comportare rischi per la madre e per il feto (7, 8). Secondo le recenti Linee Guida SID-AMD (24), l'approccio dietetico deve essere mirato a garantire un apporto calorico adeguato senza restrizioni eccessive, evitando malnutrizione e carenze, ma contenendo l'eccessivo incremento ponderale (5-9 kg complessivi nelle donne con BMI ≥30). Il modello alimentare di riferimento è quello mediterraneo, caratterizzato da prevalenza di carboidrati complessi a basso indice glicemico, abbondanza di fibre, adeguato apporto proteico e grassi prevalentemente insaturi. In particolare, i carboidrati (CHO) dovrebbero rappresentare circa il 45-55% dell'apporto calorico totale, privilegiando cereali integrali, legumi, frutta e verdura, e suddivisi in più pasti e spuntini giornalieri per migliorare il controllo glicemico. È raccomandata la limitazione di zuccheri semplici e alimenti ad alta densità calorica, nonché l'integrazione di micronutrienti essenziali (acido folico, vitamina D, ferro quando indicato). L'associazione con attività fisica moderata, se non controindicata, contribuisce a migliorare la sensibilità insulinica e a ridurre il rischio di complicanze ostetriche.

FARMACOTERAPIA ANTI-OBESITÀ

GLP-1 RA e nuovi farmaci incretinici nel sesso femminile

L'introduzione di farmaci agonisti del recettore GLP-1 (GLP-1 RA) e dei più recenti agonisti duali GLP-1/GIP ha rivoluzionato l'approccio terapeutico all'obesità. Una recente meta-analisi (11) ha dimostrato che le donne trattate con agonisti del recettore GLP-1 ottengono una perdita di peso significativamente maggiore rispetto agli uomini, con una differenza media di circa 1 kg (1,69% in termini percentuali). Questi dati suggeriscono che il sesso rappresenti un determinante clinico importante della risposta terapeutica agli agonisti GLP-1. I trial della serie STEP (12-16), condotti con semaglutide 2,4 mg in pazienti con sovrappeso o obesità, hanno mostrato una riduzione di peso particolarmente marcata nelle donne rispetto agli uomini. Nello STEP 1, le donne hanno ottenuto un calo medio del 14% del peso corporeo rispetto all'8% degli uomini; nello STEP 2, la riduzione è stata del 7,5% contro il 4,6%; nello STEP 4, rispettivamente del 16,2% e del 9,3%. Questi dati sono stati confermati da un'analisi di sottogruppo, che ha evidenziato un vantaggio costante per il sesso femminile. Anche studi a più lungo termine hanno confermato il beneficio: nello STEP 5, a due anni, la perdita media di peso è stata del -15,2% con semaglutide rispetto al -2,6% con placebo, con una prevalenza femminile del 78% nel campione. Analogamente, nel trial STEP 6, condotto in popolazione asiatica, le donne hanno mostrato un calo ponderale superiore rispetto agli uomini. Complessivamente, i dati del programma STEP dimostrano che le donne rispondono in modo più favorevole al trattamento con semaglutide rispetto agli uomini, con una perdita di peso mediamente superiore del 5-7%. Questo vantaggio appare coerente tra

diversi contesti clinici e popolazioni, rafforzando l'ipotesi che il sesso rappresenti un determinante importante della risposta ai GLP-1RA. I trial della serie SURMOUNT hanno evidenziato che il trattamento con tirzepatide induce una riduzione di peso significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini (17-20). In SURMOUNT-1, ad esempio, le donne trattate con tirzepatide 15 mg hanno ottenuto un calo medio del 21,8% del peso corporeo, contro il 16,5% negli uomini. Risultati simili emergono anche negli altri studi: in SURMOUNT-2 la perdita è stata del 14,1% nelle donne vs 10,6% negli uomini; in SURMOUNT-3 del 27,6% vs 18,9%; e in SURMOUNT-4 del 23,4% vs 16,9%. Le analisi di interazione confermano che il sesso femminile è associato a una risposta più marcata al farmaco, con valori di significatività elevati ($p<0,001$ in più studi). Complessivamente, la tirzepatide si conferma un trattamento altamente efficace per la riduzione ponderale, con un vantaggio relativo per le donne in termini di entità della perdita di peso. Anche secondo le Linee Guida ESE-Endocrine Society 2025 (25), sul diabete preesistente in gravidanza, si raccomanda di sospendere gli analoghi del GLP-1 prima del concepimento. In una nota del PICO sviluppato nella Guida Pratica, viene chiaramente indicato che la dismissione del trattamento con GLP-1 deve avvenire prima della gravidanza, anziché attendere l'inizio della gestazione o l'esito del primo trimestre.

EFFETTI SULLA SALUTE RIPRODUTTIVA

Oltre al calo ponderale ampiamente documentato, alcuni dati suggeriscono benefici diretti sulla fertilità (21). Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA), oltre al noto effetto sul calo ponderale e sul miglioramento metabolico, sembrano esercitare un impatto diretto sul sistema riproduttivo femminile, in particolare nelle donne con obesità e sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). A livello ipotalamico modulano il rilascio pulsatile di GnRH, favorendo una migliore regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. A livello ipofisario aumentano i livelli di LH, con effetto positivo sull'ovulazione; a livello ovarico migliorano la funzione follicolare e ovulatoria. Per quanto riguarda l'endometrio, le evidenze disponibili sono ancora limitate, ma suggeriscono un possibile beneficio sulla ricettività endometriale. Questi dati, seppur preliminari, indicano un potenziale ruolo diretto dei GLP-1RA nel miglioramento della funzione riproduttiva femminile, che si aggiunge all'effetto mediato dalla riduzione di peso e dal miglioramento dei parametri metabolici. Un trial pilota randomizzato (22) ha valutato l'efficacia della liraglutide, in associazione a metformina, su donne obese con PCOS e scarsa risposta ai trattamenti riproduttivi di prima linea. Dopo 12 settimane di terapia, il gruppo combinato (liraglutide + metformina) ha mostrato una riduzione significativa di peso, BMI e circonferenza vita rispetto al gruppo trattato con sola metformina. Gli esiti riproduttivi sono stati nettamente superiori nel gruppo combinato: il tasso di gravidanza per transfer embrionario (ET) è risultato pari all'85,7% contro il 28,6% nel gruppo metformina ($p=0,03$). Inoltre, si sono verificate alcune gravidanze spontanee in entrambi i gruppi. Questi risultati, seppur ottenuti in un piccolo campione, suggeriscono che la liraglutide, associata a metformina, possa migliorare significativamente gli esiti della fecondazione in vitro in donne obese con PCOS. Nelle donne in età fertile trattate con incretino-mimetici è indicata contraccezione efficace per tutta la durata della terapia (23). Con semaglutide si raccomanda di interrompere il farmaco ≥2 mesi prima di un concepimento programmato (indicazione presente sia nel RCP EMA sia nel foglio FDA). Con tirzepatide l'RCP EMA (e documenti regolatori UK/NICE) indicano di sospendere ≥1 mese prima del concepimento; l'etichetta FDA non definisce un intervallo preciso ma richiede la sospensione appena la gravidanza è riconosciuta. Poiché tirzepatide riduce l'efficacia dei contraccettivi orali (ritardo dello svuotamento gastrico), è consigliato passare a un metodo non orale o aggiungere un metodo di barriera per 4 settimane dopo l'inizio e dopo ogni aumento di dose. Queste indicazioni supportano l'uso preferenziale di metodi non orali (IUD, impianto sottocutaneo, anello, cerotto) nelle pazienti in trattamento con tirzepatide e, più in generale, un counselling preconcezionale per pianificare per tempo la sospensione del farmaco.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Il percorso della donna con obesità che desidera una gravidanza è complesso e caratterizzato da molteplici tappe e ostacoli. Le strategie di intervento comprendono la modifica dello stile di vita attraverso dieta e attività fisica, l'impiego di farmacoterapia anti-obesità e, nei casi più gravi, la chirurgia bariatrica (Fig. 1). A questi interventi si affiancano però anche barriere significative: la sfiducia, la difficoltà di accesso alle terapie e il peso di fattori culturali

Figura 1 ◆ **Journey Map. Percorso della donna con obesità verso la gravidanza**

Punto di partenza: Donna con obesità in età fertile, desiderio di gravidanza

Ostacoli e Barriere: Sfiducia, stigma, difficoltà di accesso alle cure, fattori sociali e culturali, scarsa motivazione

Strategie di intervento: Dieta e attività fisica, farmacoterapia anti-obesità (da sospendere prima del concepimento), chirurgia bariatrica nei casi gravi

Fattori trasversali: Counselling pre-concezionale, supporto psicologico e sociale, educazione sanitaria

Obiettivi: Prevenzione aumento ponderale, miglioramento metabolismo e assetto ormonale, aumento fertilità, migliori esiti materno-fetali

Arrivo: Approccio multidisciplinare: Team con diabetologo, ginecologo, nutrizionista e psicologo

e sociali, che possono ridurre la motivazione a intraprendere percorsi per il calo ponderale. Questo "viaggio" evidenzia come la gestione dell'obesità in età riproduttiva richieda non solo approcci medici e nutrizionali, ma anche un'attenzione particolare agli aspetti psicologici, sociali e relazionali che influenzano la salute e le decisioni riproduttive delle pazienti. La prevenzione dell'aumento di peso durante gli anni riproduttivi e l'implementazione di programmi di stile di vita rappresentano strategie fondamentali. Le nuove terapie farmacologiche offrono opportunità promettenti, sia in termini di perdita di peso sia di potenziali benefici riproduttivi, ma la loro applicazione in ambito pre-concezionale richiede cautela. Un team multidisciplinare che includa diabetologo, ginecologo, nutrizionista e psicologo è cruciale per guidare le donne con obesità attraverso percorsi personalizzati, ottimizzando sia la salute riproduttiva che gli esiti materno-fetali.

BIBLIOGRAFIA

1. Obesity Medicine Association. Definition of obesity. 2024. https://obesitymedicine.org.
2. ISTAT. Indicatori demografici e di salute della popolazione italiana. 2023. www.istat.it.
3. Zheng L, Yang L, Guo Z, Yao N, Zhang S, Pu P. Obesity and its impact on female reproductive health: unraveling the connections. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan 9; 14:1326546. doi: 10.3389/fendo.2023.1326546.
4. Boxem AJ, et al. Associations of body mass index in women with fecundability and miscarriage. JAMA Netw Open. 2024; 7(9):e2436157.
5. Kluge L, et al. Association between BMI and live birth after IVF: a national cohort study. Front Endocrinol. 2023; 14:1239702.
6. Sacha CR, et al. Attitudes of women with obesity toward weight loss before fertility treatment. Obes Res Clin Pract. 2018; 12(1):1-6.
7. https://www.salute.gov.it/new/it/tema/malattie-cardio-cerebrovascolari/la-prevenzione-gravidanza/.
8. Hoek A, Wang Z, van Oers AM, Groen H, Cantineau AEP. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. Fertil Steril. 2022 Sep; 118(3):456-462. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.020.
9. Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. N Engl J Med. 2018 Jun 28; 378(26):2546. doi: 10.1056/NEJMx180013.
10. Mazza E, Troiano E, Ferro Y, Lisso F, Tosi M, Turco E, Pujia R, Montalcini T. Obesity, Dietary Patterns, and Hormonal Balance Modulation: Gender-Specific Impacts. Nutrients. 2024 May 26; 16(11):1629. doi: 10.3390/nu16111629.
11. Yang Y, He L, Han S, Yang N, Liu Y, Wang X, Li Z, Ping F, Xu L, Li W, Zhang H, Li Y. Sex Differences in the Efficacy

of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Reduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Diabetes. 2025; 17(3):e70063. doi:10.1111/1753-0407.70063.

12. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021; 384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. (STEP 1)
13. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg Once a Week in Adults with Overweight or Obesity, and Type 2 Diabetes. Lancet. 2021; 397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0. (STEP 2)
14. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021; 325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. (STEP 4)
15. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Chiquette E, Christensen LN, et al. Two-Year Effects of Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity (STEP 5). Nat Med. 2022; 28(10):2082-2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4. (STEP 5)
16. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Chiquette E, Coskun T, Nunez DJ, et al. Semaglutide 2.4 mg Once Weekly in Adults with Overweight or Obesity from East Asia (STEP 6): A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Phase 3a Trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10(3):193-206. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00005-5. (STEP 6)
17. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022; 387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
18. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med. 2023; 29(11):2784-2794. doi: 10.1038/s41591-023-02597-w.
19. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, Bays HE, Wharton S, Lin W-Y, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024; 331(1):38-48. doi: 10.1001/jama.2023.24945.
20. Horn DB, Sattar N, Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Frias JP, et al. Time to weight plateau with tirzepatide treatment: post-hoc analysis of SURMOUNT-1 and SURMOUNT-4. Diabetes Obes Metab. 2024; 26(10):3916-3923. doi: 10.1111/dom.15588.
21. Sola-Leyva A, Pathare ADS, Apostolov A, Aleksejeva E, Kask K, Tammiste T, Ruiz-Durán S, Risal S, Acharya G, Salumets A. The hidden impact of GLP-1 receptor agonists on endometrial receptivity and implantation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2025 Feb; 104(2):258-266. doi: 10.1111/aogs.15010.
22. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. Eur J Endocrinol. 2018 Jul; 179(1):1-11. doi: 10.1530/EJE-18-0175.
23. Goldberg AS, Boots CE. Treating obesity and fertility in the era of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. Fertil Steril. 2024 Aug; 122(2):211-218. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.05.154.
24. https://www.siditalia.it/pdf/linee-di-indirizzo-nutrizione-e-gravidanza-13-ottobre-2023.pdf.
25. Wyckoff JA, Lapolla A. Preexisting Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society and European Society of Endocrinology Joint Clinical Practice Guideline. Eur J Endocrinol. 2025 Jun 30; 193(1):G1-G48. doi: 10.1093/ejendo/lvaf116.

Programmazione di gravidanza e screening del diabete gestazionale nelle donne sottoposte ad intervento di chirurgia bariatrica

Pregnancy planning and gestational diabetes screening in women with a history of bariatric surgery

Gloria Formoso

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2504g

ABSTRACT

Bariatric surgery improves metabolic health and reduces pregnancy-related risks such as gestational diabetes and preeclampsia, yet it introduces challenges including nutritional deficiencies and altered glucose regulation. Pregnancy after surgery therefore requires careful planning, individualized nutritional support, and tailored screening strategies, as standard oral glucose tests may be poorly tolerated. A multidisciplinary approach is essential to ensure maternal and fetal safety.

KEYWORDS

Obesity, bariatric surgery, pregnancy planning, gestational diabetes, screening strategies, metabolic risk.

INTRODUZIONE

Negli ultimi quattro decenni, la prevalenza globale dell'obesità è aumentata in modo esponenziale, quasi triplicandosi. Questa condizione cronica non solo si associa a un incremento del rischio di comorbidità metaboliche e cardiovascolari, ma riveste anche un ruolo significativo nell'ambito della salute riproduttiva (1).

Numerose evidenze indicano che l'obesità contribuisce allo sviluppo di disfunzioni sessuali e a una riduzione della fertilità (2). La disfunzione sessuale femminile (Female Sexual Dysfunction, FSD) presenta una prevalenza mondiale compresa tra il 40% e il 50%, con un impatto particolarmente marcato nelle donne con obesità, che risultano più frequentemente affette da disturbi della sfera sessuale rispetto alla controparte maschile (3).

Un indice di massa corporea (BMI) superiore a 25 kg/m^2 è stato correlato, nel sesso femminile, a un aumento del rischio di aborto spontaneo, a tempi di concepimento prolungati, a un maggiore fabbisogno di gonadotropine nei protocolli di stimolazione ovarica e a una ridotta probabilità di gravidanza. Inoltre, l'obesità materna rappresenta un importante fattore di rischio per esiti avversi in gravidanza, inclusi preeclampsia, parto cesareo, morte endouterina fetale e malformazioni congenite (4).

Lo sviluppo fetale può risentire significativamente dello stato ponderale materno: i nati da madri con obesità mostrano un rischio aumentato di macrosomia neonatale e una maggiore predisposizione allo sviluppo di obesità e disturbi metabolici in età pediatrica (2).

Alla luce di tali evidenze, risulta imprescindibile considerare l'impatto dell'eccesso ponderale non solo sulla salute metabolica, ma anche sulla funzione sessuale e riproduttiva. Nonostante gli interventi comportamentali e dietetici rappresentino il primo approccio raccomandato, essi si rivelano spesso insufficienti nel determinare una perdita di peso clinicamente significativa nei casi di obesità severa.

In questo contesto, la chirurgia bariatrica si configura come l'opzione terapeutica più efficace nel lungo termine. Oltre a garantire una riduzione ponderale stabile e

una diminuzione delle comorbidità associate, diversi studi ne hanno documentato l'effetto favorevole sul ripristino della funzione sessuale (5, 6), tuttavia tale procedura non deve essere considerata come intervento per la fertilità.

GRAVIDANZA DOPO CHIRURGIA BARIATRICA/METABOLICA: IMPLICAZIONI CLINICHE E RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE

La chirurgia bariatrica/metabolica (MBS) rappresenta una strategia terapeutica efficace per la gestione dell'obesità severa, con benefici documentati in termini di riduzione delle comorbidità, inclusi il diabete gestazionale e la preeclampsia. Tuttavia, le modificazioni anatomiche e metaboliche indotte dalla MBS comportano potenziali criticità nel contesto della gravidanza, tra cui carenze nutrizionali e complicanze ostetriche. Pertanto, la gravidanza nelle donne dopo chirurgia bariatrica necessita di accurata programmazione (7) (Fig. 1) e la gestione multidisciplinare risulta cruciale in tutte le fasi, dal concepimento alla sorveglianza ostetrica (8).

Counseling preconcezionale

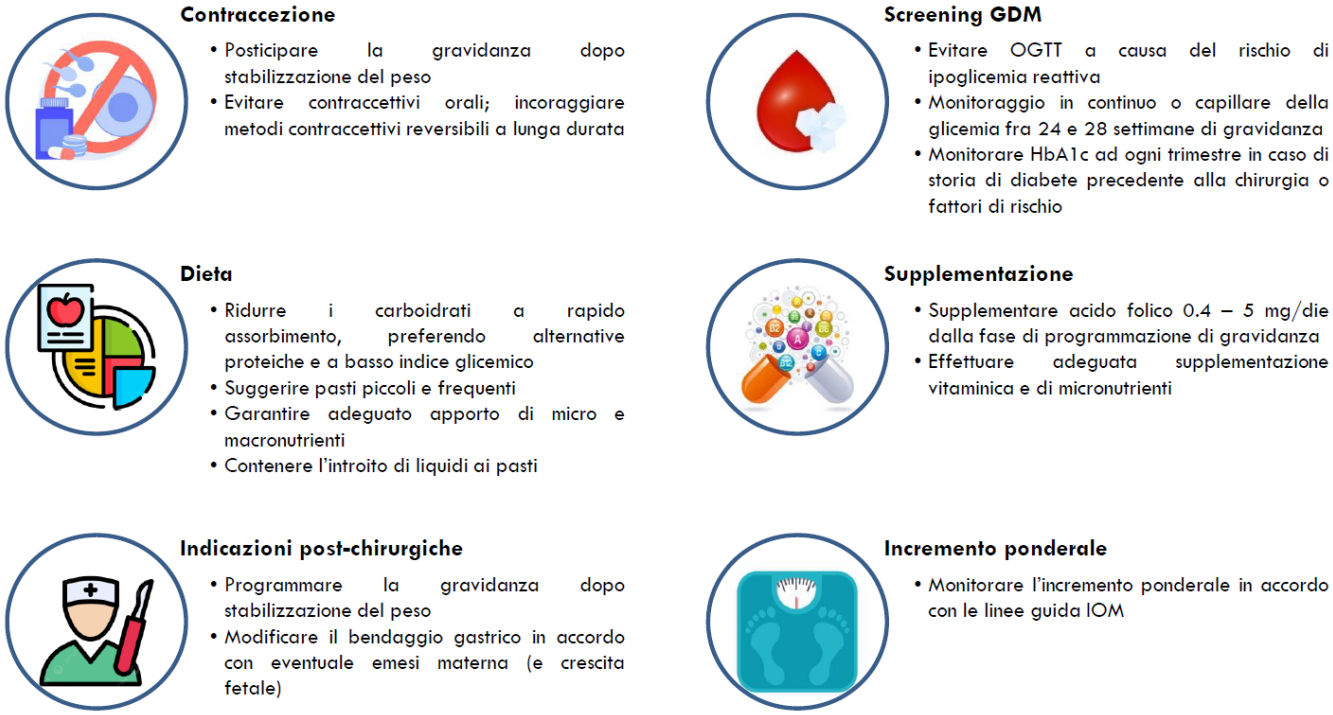
Tipo di procedura chirurgica

Sebbene manchino evidenze consolidate sul confronto tra le differenti tecniche di MBS in relazione agli esiti ostetrici, è necessario fornire una consulenza personalizzata riguardo ai rischi procedura-specifici. Il bypass gastrico secondo Roux-en-Y (RYGB) è associato a un aumentato rischio di ernia interna, mentre il bendaggio gastrico regolabile (AGB) può causare complicanze meccaniche o necessitare di regolazioni in gravidanza. Le tecniche malassorbitive come il bypass gastrico (GBP) e la diversione biliopancreatica (BPD) sono correlate a un rischio aumentato di malnutrizione materna e restrizione della crescita fetale (FGR) (9).

Tempistica del concepimento

È generalmente sconsigliata una gravidanza nelle fasi di rapida perdita ponderale. Piuttosto che fissare un intervallo temporale standard, è preferibile un approccio individualizzato, basato sulla stabilizzazione del peso e sulle condizioni cliniche della donna. Le gravidanze insorte a meno di 12 mesi dall'intervento o in donne operate da molti anni richiedono una particolare attenzione per

Figura 1 ◆ Obiettivi del counseling in fase di programmazione di gravidanza nelle donne sottoposte a chirurgia bariatrica. Riadattato da (7)



il rischio di deficit nutrizionali e di perdita al follow-up. Un intervallo più breve può essere considerato in caso di età materna avanzata o bassa riserva ovarica, ma solo con una stretta sorveglianza nutrizionale e ostetrica (9).

Contraccezione

La pianificazione contraccettiva deve essere parte integrante del counseling preoperatorio. I contraccettivi orali combinati possono risultare meno efficaci a causa di alterazioni dell'assorbimento (in particolare dopo GBP e BPD) e sono controindicati nel perioperatorio per il rischio trombotico. Metodi reversibili a lunga durata d'azione (LARC), tra cui dispositivi intrauterini, impianti sottocutanei e contraccettivi iniettabili, rappresentano l'opzione raccomandata (9).

Assistenza preconcezionale

Secondo le raccomandazioni EASO e NHS, la pianificazione della gravidanza dovrebbe iniziare già in fase preoperatoria. È indicato un counseling preconcezionale condotto da un team multidisciplinare, comprendente ostetrici, nutrizionisti e specialisti in medicina bariatrica. È essenziale informare la paziente sui rischi associati alla gravidanza post-MBS, tra cui restrizione della crescita fetale, parto pretermine, dumping syndrome, malnutrizione e complicanze chirurgiche. La valutazione dello stato nutrizionale e la prescrizione di supplementi multivitaminici devono precedere il concepimento (9).

L'intervento di un dietista specializzato è raccomandato per identificare e correggere precocemente carenze nutrizionali. In caso di AGB, può essere considerata la rimozione o l'allentamento del bendaggio in presenza di reflusso gastroesofageo. La valutazione della tolleranza glucidica mediante HbA1c, glicemia a digiuno e OGTT è indicata in fase preconcezionale, specie in presenza di diabete noto o sospetto. È infine necessario promuovere l'astensione da fumo e alcol (9).

Valutazione dietetica e integrazione nutrizionale

Il bilancio energetico e proteico deve essere personalizzato in base al tipo di intervento, BMI pregravidico, curva ponderale gestazionale, crescita fetale e presenza di comorbidità. È sconsigliata una dieta <1600 kcal/die, salvo nei casi selezionati. Il fabbisogno proteico è ≥60 g/die e possono essere indicati supplementi nutrizionali (9). Per prevenire la dumping syndrome e l'ipoglicemia reattiva, soprattutto in presenza di chirurgia malassorbitiva, si raccomandano piccoli pasti frequenti, ricchi in carboidrati complessi, proteine e grassi, evitando la contemporanea assunzione di liquidi.

L'integrazione di micronutrienti deve essere continuata o adattata secondo il tipo di MBS. Sono generalmente raccomandati: ferro, iodio, rame, zinco, selenio, calcio, vitamine del gruppo B (inclusa B1, per la prevenzione dell'encefalopatia di Wernicke in caso di iperemesi post-RYGB), vitamine A (come β-carotene), D, E e K. La supplementazione di acido folico va da 400–800 µg/die fino a 5 mg/die in condizioni ad alto rischio (es. obesità, diabete) (9).

Gestione farmacologica

Va evitato l'uso di FANS per il rischio di ulcere anastomotiche. È indicato l'impiego profilattico di inibitori di pompa protonica. I farmaci che interferiscono con l'assorbimento di micronutrienti (IPP, metformina, anticonvulsivanti) vanno monitorati attentamente. La stipsi può essere aggravata dall'uso di alcuni farmaci (es. calcio, ferro, oppiacei), richiedendo strategie preventive.

Attività fisica

Compatibilmente con la condizione ostetrica, si raccomanda almeno 30 minuti di esercizio fisico moderato quotidiano.

Aumento ponderale gestazionale

In assenza di obiettivi ponderali specifici è consigliabile seguire le raccomandazioni dell'*Institute of Medicine* per le donne in gravidanza (10). Un insufficiente aumento ponderale gestazionale richiede un attento monitoraggio della crescita fetale e la gestione della denutrizione in base ai protocolli nutrizionali specifici. Un eccessivo aumento ponderale gestazionale richiede una adeguata restrizione calorica.

Screening per diabete gestazionale

Le donne sottoposte a chirurgia bariatrica non sono idonee alle metodiche di screening delle alterazioni della glicemia prima e durante la gravidanza comunemente utilizzate nella popolazione generale (Tab. 1). Diversi aspetti specifici devono essere considerati nel contesto della chirurgia bariatrica (Fig. 2).

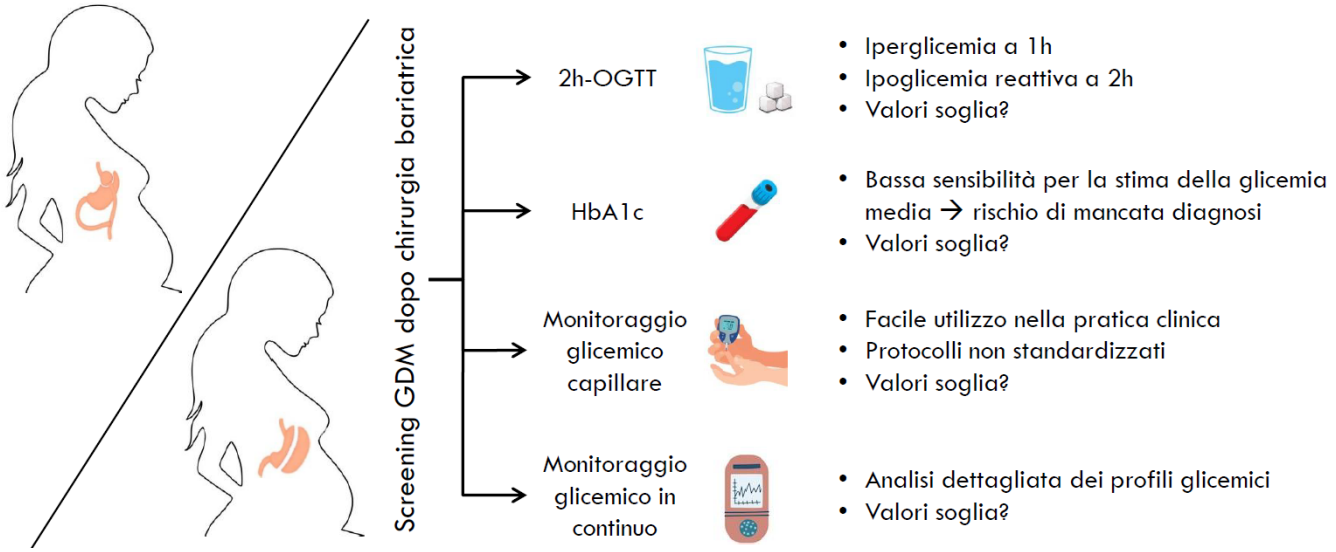
Le donne presentano frequentemente un eccesso ponderale residuo e un aumentato rischio sia di alterata glice-

Tabella 1 ◆ **Screening del diabete gestazione e del diabete manifesto dopo chirurgia bariatrica**

FASE	POPOLAZIONE GENERALE	DOPO CHIRURGIA BARIATRICA
Preconcezionale	Solo donne ad alto rischio • Glicemia a digiuno (FPG)	Tutte le donne • FPG e HbA1c • Valori normali se FPG <100 mg/dL e HbA1c <6%
Gravidanza precoce	• FPG • Diagnosi di GDM se FPG ≥92 mg/dL	• FPG e HbA1c • Diagnosi di GDM se FPG ≥92 mg/dL e/o HbA1c ≥5,9%
24–28 settimane (se test precoce negativo)	• OGTT con 75 g • GDM se ≥1 valore supera i cut-off: – FPG ≥92 mg/dL – 1h PG ≥180 mg/dL – 2h PG ≥153 mg/dL	Sleeve gastrectomy o AGB: • OGTT con 75 g • GDM se ≥1 valore supera i cut-off: – FPG ≥92 mg/dL – 1h PG ≥180 mg/dL – 2h PG ≥153 mg/dL Bypass gastrico (GBP): • OGTT spesso non ben tollerato • Monitoraggio CBG per 1 settimana con dieta e attività abituali • GDM se ≥20% dei valori superano i target: – Preprandiale ≥95 mg/dL – 1h PP ≥140 mg/dL – 2h PP ≥120 mg/dL – Alternare 1h e 2h PP
Target CBG se GDM diagnosticato	• Preprandiale <95 mg/dL • 2h PP <120 mg/dL	• Preprandiale <95 mg/dL • 2h PP <120 mg/dL • In caso di GBP: alternanza 1h e 2h PP, con 1h PP <140 mg/dL
Post-partum	• OGTT con 75 g	• FPG e HbA1c

Legenda: AGB: bendaggio gastrico regolabile; CBG: glicemia capillare; FPG: glicemia a digiuno; GBP: bypass gastrico; GDM: diabete gestazionale; GW: settimane gestazionali; OGTT: test da carico orale di glucosio; PG: glicemia plasmatica; PP: postprandiale; 1h / 2h: una o due ore.

Figura 2 ◆ **Punti di forza e limiti delle diverse metodiche di screening del diabete gestazionale nelle donne sottoposte a chirurgia bariatrica. Riadattato da (13)**



mia pregravidica sia di diabete gestazionale. In questo contesto la glicemia a digiuno (che tuttavia tende a ridursi dopo MBS), ed il valore di HbA1c, il cui aumento (≥ 5,9%) è associato a un rischio maggiore di morbilità e mortalità perinatale, possono essere utilizzati come strumenti di screening nelle fasi precoci della gravidanza (11).

Il test da carico orale con 75 g di glucosio (OGTT) può risultare poco tollerato e indurre ipoglicemia a 2 ore, in particolare dopo bypass gastrico (GBP) (12). Pertanto, un'alternativa possibile allo screening dopo le 24 settimane di gestazione è rappresentata dall'automonitoraggio glicemico capillare per una settimana, con misurazioni prima dei pasti e, in modo alternato, 1 o 2 ore dopo l'inizio di ciascun pasto. Viene considerata diagnostica per GDM un'alta percentuale di misurazioni fuori target: in particolare, se più del 20 % dei valori glicemici registrati supera i limiti prefissati, si configura la diagnosi. Una volta diagnosticato, il GDM deve essere trattato tempestivamente mediante modifiche dello stile di vita, automonitoraggio glicemico e, se gli obiettivi glicemici non vengono raggiunti, terapia insulinica (11).

Sebbene vi siano evidenze a supporto dell'impiego del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) nella gestione del GDM nella popolazione generale, risultano tuttora limitati i dati disponibili sul suo potenziale utilizzo nelle donne in gravidanza sottoposte a BMS (13). Alcune evidenze suggeriscono che l'andamento glicemico valutato mediante CGM nelle donne in gravidanza con storia di intervento di bypass gastrico sia caratterizzato da ampie e rapide variazioni del glucosio postprandiale e da un'elevata esposizione all'iperglicemia, simile a quanto osservato nelle pazienti non gravide sottoposte a RYGB. L'esposizione all'iperglicemia appare simile a quella riportata nel diabete gestazionale, sebbene il tempo necessario per raggiungere il picco postprandiale sia più breve (14). In un altro studio è stato osservato che le donne con RYGB sono più esposte a maggiore variabilità glicemica durante la gravidanza, con maggior tempo speso sia in ipo- che in iperglicemia rispetto alle donne di controllo (15). Sono pertanto necessarie evidenze più chiare sulle modalità di screening del diabete gestazionale nelle donne sottoposte a chirurgia bariatrica (13) o sulla possibilità di considerare queste donne comunque ad elevato rischio metabolico dato che, nonostante il marcato calo ponderale successivo all'intervento, l'eccesso ponderale potrebbe persistere sino al momento del concepimento. Ad oggi non vi sono chiare indicazioni sulle metriche CGM da ottenere per lo screening ed il follow-up delle donne in gravidanza dopo BMS. La decisione di utilizzare il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) dovrebbe essere individualizzata, tenendo conto del regime terapeutico, delle condizioni cliniche, delle preferenze e delle esigenze della paziente come riportato negli standard di cura ADA (16).

BIBLIOGRAFIA

1. Sarwer DB, Hanson AJ, Voeller J, Steffen K. Obesity and Sexual Functioning. Curr Obes Rep. 2018; 7(4):301-307.
2. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018; 16(1):22.
3. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. J Sex Med. 2016; 13(2):135-143.
4. Fitzsimons KJ, Modder J, Greer IA. Obesity in pregnancy: risks and management. Obstet Med. 2009; 2(2):52-62.
5. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. JAMA. 2020; 324(9):879-887.
6. Chen G, Sun L, Jiang S, Chen X, Zhu J, Zhao X, et al. Effects of bariatric surgery on testosterone level and sexual function in men with obesity: A retrospective study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13:1036243.
7. Shawe J, Ceulemans D, Akhter Z, Neff K, Hart K, Heslehurst N, et al. Pregnancy after bariatric surgery: Consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. Obes Rev. 2019; 20(11):1507-1522.
8. Różańska-Walędziak A, Bartnik P, Kacperczyk-Bartnik J, Czajkowski K, Walędziak M, Kwiatkowski A. Pregnancy after bariatric surgery – a narrative literature review. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2021; 16(1):30-37.
9. Moradi R, Kashanian M, Sheidaei A, Kermansaravi M. A systematic review on clinical practice guidelines for managing pregnancy following metabolic-bariatric surgery. Obesity (Silver Spring). 2024; 32(12):2225-2236.
10. Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining

the Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US). 2009, National Academy of Sciences.

11. Ciangura C, Coupaye M, Deruelle P, Gascoin G, Calabrese D, Cosson E, et al. Clinical Practice Guidelines for Childbearing Female Candidates for Bariatric Surgery, Pregnancy, and Post-partum Management After Bariatric Surgery. Obes Surg. 2019; 29(11):3722-3734.
12. Göbl CS, Bozkurt L, Tura A, Leutner M, Andrei L, Fahr L, et al. Assessment of glucose regulation in pregnancy after gastric bypass surgery. Diabetologia. 2017; 60(12):2504-2513.
13. Rodrigues-Martins D, Nunes I, Monteiro MP. The Challenges of Diagnosing Gestational Diabetes after Bariatric Surgery: Where Do We Stand? Obes Facts. 2025; 18(2):187-192.
14. Bonis C, Lorenzini F, Bertrand M, Parant O, Gourdy P, Vaurs C, et al. Glucose Profiles in Pregnant Women After a Gastric Bypass: Findings from Continuous Glucose Monitoring. Obes Surg. 2016; 26(9):2150-2155.
15. Stentebjerg LL, Madsen LR, Støving RK, Andersen LLT, Vinter CA, Juhl CB, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Increases Glycemic Excursions During Pregnancy and Postpartum: A Prospective Cohort Study. Diabetes Care. 2023; 46(3):502-510.
16. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl 1):S306-s20.

Incremento ponderale in gravidanza nelle donne con obesità: raccomandazioni e stato dell'arte
Gestational weight gain in women with obesity: Recommendations and current evidence

Fabrizia Citro

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Università di Pisa

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2504h

ABSTRACT

Obesity in pregnancy may increase the risk of maternal-fetal complications, and an excessive or insufficient gestational weight gain (GWG) can worsen these adverse pregnancy outcomes.

Current international guidelines recommend a desirable GWG of 5-9 kg for women with obesity. However, these recommendations have limitations, particularly for women with diabetes or severe obesity, in whom recent evidence suggests that lower targets—or even controlled weight loss—may reduce the risk of adverse pregnancy outcomes.

KEYWORDS

Gestational weight gain, obesity, diabetes, body mass index, pregnancy.

INTRODUZIONE

L'obesità in età fertile rappresenta una condizione in costante crescita a livello globale e, in gravidanza, costituisce un importante fattore di rischio per esiti avversi materni e fetali. In questo scenario, l'incremento ponderale gestazionale assume un ruolo determinante, dal momento che un aumento di peso eccessivo o insufficiente può amplificare le complicanze già associate all'obesità, influenzando negativamente la salute della madre e del nascituro, sia nel breve che nel lungo termine.

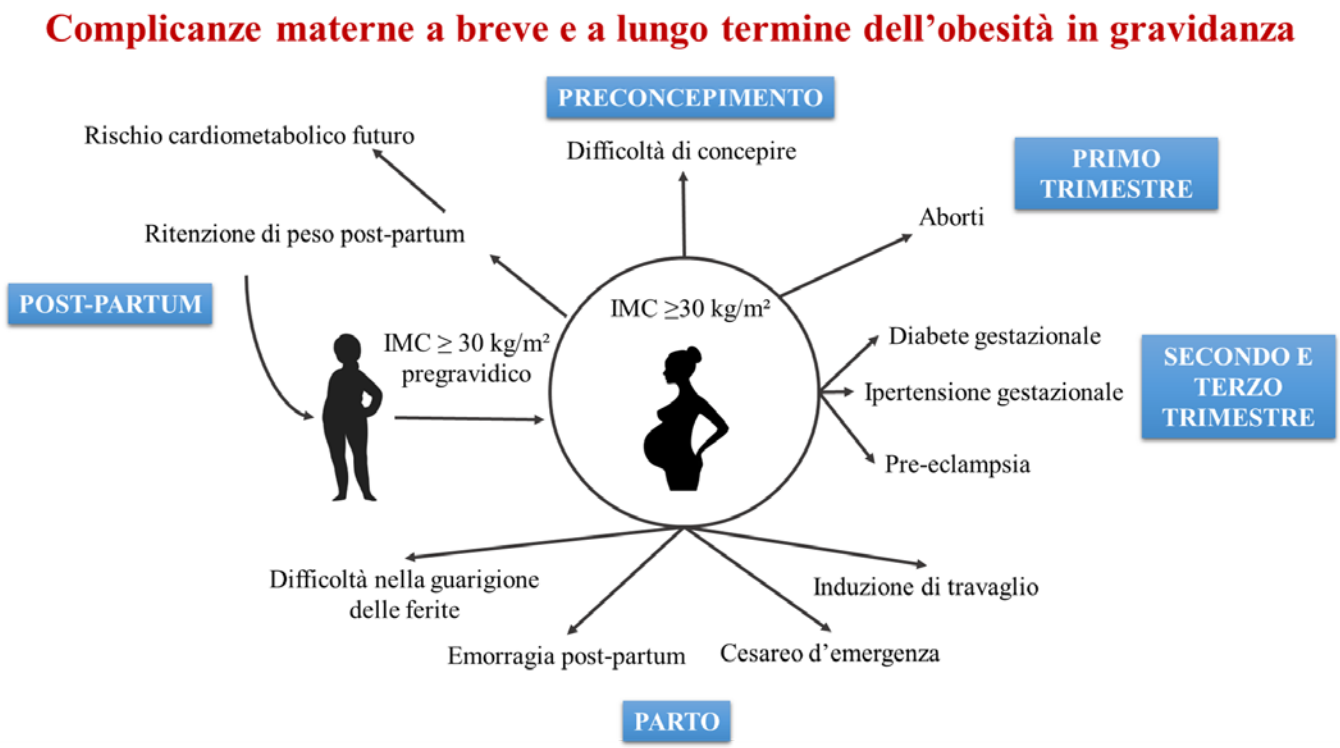
Garantire una gestione ottimale del peso durante la gravidanza nelle donne con obesità diventa quindi un obiettivo prioritario, che richiede un attento bilanciamento tra i fabbisogni nutrizionali materno-fetali e la prevenzione delle complicanze.

OBESITÀ IN GRAVIDANZA: COMPLICANZE MATERNE E FETALI

Il sovrappeso e l'obesità rappresentano condizioni sempre più frequenti, interessando entrambi i sessi e tutte le fasce d'età. In Italia, secondo le più recenti stime ISTAT, il 46.3% della popolazione risulta in eccesso di peso (il 34.6% è in sovrappeso e l'11.8% obeso). Nella popolazione femminile in età fertile, la prevalenza del sovrappeso varia tra il 13 e il 26%, mentre quella dell'obesità si attesta tra il 4 e il 10% (1). Tali percentuali risultano in netto incremento rispetto a quelle di 20 anni fa, soprattutto nelle donne più giovani, di età compresa tra 18 e i 34 anni, in cui la quota in eccesso di peso è quasi raddoppiata (2).

Il sovrappeso e l'obesità sono stati associati ad una ridotta fertilità e a numerose complicanze durante la gravidanza. Tra queste, si annoverano un aumento del rischio di aborto spontaneo nel primo trimestre, una maggior probabilità di sviluppare diabete gestazionale, ipertensione gravidica e preeclampsia con il progredire della gestazione, nonché un incremento delle complicanze al momento del parto (taglio cesareo d'emergenza, ricorso a induzione e emorragia post-partum). Inoltre, la ritenzione di peso post-partum se da una parte incrementa la possibilità che la donna intraprenda una nuova gravidanza in una con-

Figura 1 ◆ **Complicanze materne legate all'obesità in gravidanza: dal periodo pre-concezionale al post-partum. Riadattato da (3)**



dizione di eccesso ponderale, dall'altra aumenta il rischio cardiometabolico futuro della donna (3) (Fig. 1).

Oltre alle complicanze materne, a breve e a lungo termine, l'obesità in gravidanza è stata associata anche a effetti avversi sul nascituro, con ripercussioni immediate e future. Infatti, lo stato di insulino-resistenza, tipicamente associato all'obesità, comporta un aumento dei livelli circolanti di lipidi nella madre, a causa della ridotta inibizione della lipolisi indotta dall'insulina. Questi lipidi in eccesso attraversano la placenta, determinando un'eccessiva crescita fetale (4). Inoltre, il tessuto adiposo materno secerne mediatori dell'infiammazione quali citochine e adipochine (tra cui TNFa e IL6), che inducono stress ossidativo a livello placentare. Tale condizione può determinare alterazioni epigenetiche nei tessuti fetali, aumentando il rischio di sviluppare patologie cardiometaboliche nell'età adulta (5).

OBESITÀ, DIABETE GESTAZIONALE E INCREMENTO PONDERALE

L'obesità rappresenta un importante fattore di rischio per il diabete gestazionale, e sia l'obesità sia il diabete gestazionale, indipendentemente l'uno dall'altro, sono associati a un aumento del rischio di esiti avversi materno-fetali. Lo studio HAPO ha, inoltre, evidenziato che la coesistenza di queste due condizioni aumenta ulteriormente tale rischio (6).

In aggiunta, un incremento ponderale gestazionale inadeguato – insufficiente o eccessivo – è stato correlato a esiti avversi della gravidanza (7). In particolare, un aumento di peso eccessivo durante la gravidanza sembra essere un fattore di rischio indipendente per la nascita di neonati grandi per età gestazionale (LGA) e per macrosomia neonatale, a prescindere dalla presenza di diabete gestazionale o obesità (8).

Alla luce di queste evidenze, risulta quindi fondamentale fornire alle donne, già in fase preconcezionale o nelle prime fasi della gravidanza, indicazioni precise e personalizzate sull'incremento ponderale raccomandato, al fine di ridurre il rischio di complicanze per la madre e per il nascituro.

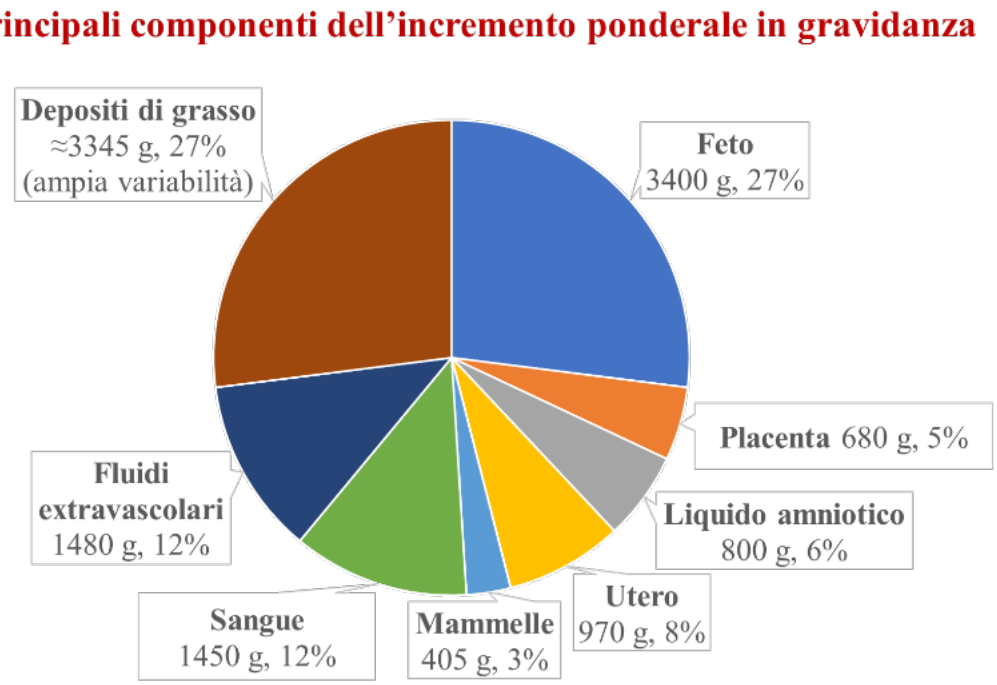
PRINCIPALI COMPONENTI DELL'INCREMENTO PONDERALE GESTAZIONALE

Un aumento di peso adeguato durante la gravidanza supporta lo sviluppo fetale e riduce il rischio di complicanze

sia per la madre che per il neonato. L'incremento ponderale in gravidanza è influenzato da una combinazione di fattori fisiologici, genetici e ormonali.
La crescita dei tessuti feto-placentari rappresenta una delle principali componenti dell'incremento ponderale in gravidanza.
Inoltre, in gravidanza si osserva un aumento del volume ematico e dei liquidi interstiziali, finalizzato a garantire un'adeguata perfusione dei tessuti materni e fetali. La ritenzione idrica è un fenomeno fisiologico in gravidanza, causato dai cambiamenti ormonali (tra cui l'azione del progesterone e dell'aldosterone) e può essere più pronunciato nel terzo trimestre.
In gravidanza si realizza inoltre fisiologicamente una notevole espansione dell'utero, per ospitare il feto in crescita, e un incremento dei tessuti mammari in preparazione per l'allattamento.
Infine, gli ormoni della gravidanza come il progesterone, gli estrogeni, la prolattina, e l'insulina, determinano un aumento dell'appetito e stimolano la lipogenesi, con conseguenti ripercussioni sulla composizione corporea materna, e accumulo di tessuto adiposo, mirato a supportare la gravidanza e garantire l'energia necessaria per il parto e l'allattamento (Fig. 2) (9).

L'accumulo di grasso rappresenta uno degli aspetti più variabili dell'aumento di peso durante la gravidanza, ed è influenzato sia dall'alimentazione materna che da fattori genetici. È noto che l'aumento ponderale gestazionale dovrebbe mantenersi intorno a 0,18 kg a settimana nel primo trimestre, per poi salire a 0,54 kg a settimana nel secondo trimestre e a 0,49 kg a settimana nel terzo trimestre (10). Un incremento eccessivo di peso nel primo trimestre si traduce in un maggiore accumulo di riserve adipose materne, mentre nel secondo e terzo trimestre comporta un aumento del tessuto adiposo sia nella madre che nel feto, con un conseguente maggiore rischio di complicanze per entrambi.
Infatti, è noto che, all'aumentare dell'incremento ponderale gestazionale, in tutte le donne ma in particolare in quelle con sovrappeso o obesità pregravidica vi è un progressivo aumento del rischio di neonati LGA, di parto cesareo d'emergenza e di ritenzione di peso post-partum; viceversa, bassi incrementi ponderali gestazionali determinano un aumento della prevalenza di neonati piccoli per età gestazionale (SGA), in particolare nelle donne con sottopeso o normopeso pregravidico (7).

Figura 2 ◆ **Principali componenti dell'incremento ponderale in gravidanza, espressi come massa (grammi) e come percentuale rispetto all'incremento ponderale gestazionale totale. La quota di tessuto adiposo presenta un'ampia variabilità, ma dovrebbe rappresentare in media il 27% dell'incremento ponderale gestazionale totale. Riadattato da (9)**



LE ATTUALI RACCOMANDAZIONI SULL'INCREMENTO PONDERALE GESTAZIONALE

Nel 1990 l'Institute of Medicine (IOM) stabilì per la prima volta delle linee guida sistematiche sull'incremento ponderale in gravidanza, mirate a ridurre i rischi di complicanze materne e fetali sulla base delle evidenze scientifiche disponibili (10). Queste linee guida fornivano indicazioni generali sui valori medi di incremento ponderale totale, senza però differenziare in modo adeguato le necessità delle donne in base al loro indice di massa corporea (IMC) pre-gravidico.

Nel 2009, le linee guida furono aggiornate (11) alla luce di un numero crescente di studi clinici ed epidemiologici, che consentivano di fornire raccomandazioni personalizzate sull'incremento ponderale gestazionale in base all'IMC pre-gravidico della donna. Infatti, questa revisione forniva raccomandazioni specifiche sull'incremento ponderale gestazionale per ciascuna delle quattro categorie di IMC definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (sottopeso: IMC <18,5 kg/m^2, normopeso: IMC 18,5-24,9 kg/m^2, sovrappeso: IMC 25-29,9 kg/m^2 e obesità: IMC ≥30 kg/m^2). Per la prima volta, inoltre, vennero incluse anche indicazioni specifiche per le gravidanze gemellari, con raccomandazioni differenziate rispetto alle gestazioni singole.

Le attuali raccomandazioni nazionali riflettono quelle internazionali, ma viene raccomandato un incremento ponderale massimo di 7 kg, e non di 9 kg, nelle donne con obesità pregravidica (12) (Tab. 1).

Sebbene le raccomandazioni IOM si basino principalmente su dati derivanti da studi osservazionali, le successive revisioni sistematiche e meta-analisi hanno confermato un aumentato rischio di SGA e parto pretermine nelle donne con incremento ponderale inferiore alle raccomandazioni e di neonati LGA e macrosomici nelle donne con incremento ponderale eccessivo (13).

LIMITI DELLE ATTUALI RACCOMANDAZIONI SULL'INCREMENTO PONDERALE GESTAZIONALE

Le attuali raccomandazioni IOM presentano alcuni limiti, in particolare nelle donne con diabete o obesità. Infatti, sebbene sia noto l'aumentato rischio di esiti avversi della gravidanza nelle donne con diabete gestazionale o pregravidico, non vengono indicate delle specifiche raccomandazioni di incremento ponderale desiderabile in queste donne. Inoltre, non vengono indicati target diversi di incremento ponderale in base alla diversa classe di obesità, e le limitate evidenze presenti al momento della pubblicazione delle linee guida IOM relative alla perdita di peso in gravidanza nelle donne con obesità, non consentivano di porre alcuna raccomandazione su tale aspetto. Infine, queste raccomandazioni si basavano su donne che presentavano mediamente IMC inferiori rispetto agli attuali, e con limitata diversità etnica (13).

NUOVE EVIDENZE SULL'INCREMENTO PONDERALE GESTAZIONALE

Nelle donne con diabete

Le raccomandazioni IOM non forniscono specifiche indicazioni riguardo all'incremento ponderale gestazionale desiderabile nelle donne con diabete, gestazionale o pregravidico. Infatti in queste donne, che presentano già di per sé un aumentato rischio di esiti avversi della gravidanza, incrementi ponderali gestazionali inferiori rispetto alle donne senza diabete potrebbero essere auspicabili.

E in effetti, è stato recentemente pubblicato uno studio di popolazione che, analizzando i dati di oltre un milione

Tabella 1 ◆ Incrementi ponderali gestazionali desiderabili in base all'indice di massa corporea (IMC) pregravidico della donna, secondo le linee guida internazionali (11) e nazionali (12), nelle gravidanze singole e gemellari

	GRAVIDANZE SINGOLE		GRAVIDANZE GEMELLARI
	IOM 2009	AMD-SID 2018	IOM 2009
IMC <18.5 kg/m^2	12.5-18 kg	12.5-18 kg	Evidenze insufficienti
IMC 18.5-24.9 kg/m^2	11.5-16 kg	11.5-16 kg	16.8-24.5 kg
IMC 25-29.9 kg/m^2	7-11.5 kg	7-11.5 kg	14.1-22.7 kg
IMC ≥30 kg/m^2	5-9 kg	5-7 kg	11.4-19.1 kg

di donne con diabete gestazionale seguite dal 2014 al 2020 negli Stati Uniti, si proponeva di identificare gli intervalli di incremento ponderale gestazionale che si associavano ad un rischio accettabile (definito come minore del 10% di incremento) di un outcome avverso composito che includeva il parto pretermine, i neonati LGA e SGA. È da notare come, per tutte le classi di IMC pre-gravidico, gli intervalli così individuati erano più bassi rispetto a quelli attualmente raccomandati, e nelle donne con obesità prevedevano anche la perdita di peso (Tab. 2). In maniera interessante, l'utilizzo di questi target si associava ad una riduzione degli outcome avversi materno-fetali nelle donne con obesità di classe 2 e di classe 3 rispetto ai tradizionali target IOM (14).

Anche per le donne con diabete pregravidico sono stati proposti intervalli specifici di incremento ponderale gestazionale, riportati nelle linee guida di Copenaghen (Tab. 2). Questi intervalli sono spostati verso limiti inferiori rispetto alle raccomandazioni internazionali, e prevedono nelle donne con obesità incrementi ponderali massimi di 5 kg (15). A supporto di queste raccomandazioni, in uno studio retrospettivo danese condotto su 58 donne obese con diabete di tipo 2, le donne che avevano guadagnato meno di 5 kg in gravidanza presentavano un fabbisogno insulinico inferiore, e outcome fetali più favorevoli (16).

Questi risultati sono stati confermati anche da un'analisi secondaria del MiTy trial che ha evidenziato, nelle donne con diabete di tipo 2, un minor fabbisogno insulinico e un peso neonatale inferiore – attribuibile a una riduzione dell'adiposità neonatale – nelle donne con incremento ponderale contenuto rispetto a quelle con incremento ponderale adeguato o eccessivo secondo le raccomandazioni IOM (17).

Tabella 2 ◆ Proposte di incrementi ponderali gestazionali desiderabili in base all'indice di massa corporea (IMC) pregravidico della donna, nelle donne con diabete gestazionale (14) e diabete pregravidico (15)

	DIABETE GESTAZIONALE	DIABETE PREGRAVIDICO
IMC <18.5 kg/m²	14.1 – 20.3 kg	/
IMC 18.5-24.9 kg/m²	9 – 17 kg	10 – 5 kg
IMC 25-29.9 kg/m²	4.8 – 13.8 kg	5 – 8 kg
IMC 30-34.9 kg/m²	-0.8 – 10.8 kg	0 – 5 kg
IMC 35-39.9 kg/m²	-2.4 – 8.2 kg	0 – 5 kg
IMC ≥40 kg/m²	-8.3 – 6.0 kg	0 – 5 kg

Nelle donne con obesità

Al momento della pubblicazione delle attuali raccomandazioni IOM, le evidenze disponibili sulla sicurezza di un incremento ponderale limitato – o persino di una perdita di peso – durante la gravidanza nelle donne con obesità erano scarse. Negli anni, tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che, in questa popolazione, un aumento di peso inferiore rispetto alle raccomandazioni vigenti riduce l'adiposità materna senza compromettere la crescita fetale, rispetto alle donne che registrano un incremento ponderale conforme o superiore ai valori suggeriti (18).

Più recentemente, inoltre, non solo è stata confermata la sicurezza di un incremento ponderale ridotto o di una perdita di peso in gravidanza nelle donne con obesità, ma sono stati evidenziati anche i potenziali benefici, in particolare nelle donne con obesità di classe 3, in termini di riduzione degli esiti avversi materno-fetali sia a breve sia lungo termine. Infatti, un ampio studio di popolazione svedese, che ha valutato 15.760 donne obese, seguite per un follow-up mediano di 7.9 anni, ha mostrato che un incremento ponderale inferiore a 5 kg (inclusa anche la perdita di peso) non era associato ad un aumentato rischio di esiti negativi nelle donne con obesità di classe 1 e 2, e risultava addirittura protettivo per le donne con obesità di classe 3 (19). Questi dati suggeriscono che, per le donne con obesità, e in particolare per quelle con obesità di classe 3, il limite inferiore di incremento ponderale gestazionale attualmente raccomandato potrebbe essere rivisto o rimosso.

In base all'etnia

Infine, è importante ricordare che, sebbene le raccomandazioni IOM non prevedano target di incremento ponderale gestazionale differenziati in base all'etnia, alcune popolazioni, come quelle asiatiche, presentano un rischio maggiore di esiti avversi materno-fetali già per un IMC pregravidico >25 kg/m², paragonabile a quello osservato nelle donne occidentali con IMC >30 kg/m² (20). Alla luce di ciò, come suggerito da dati meta-analitici, per queste popolazioni è appropriato applicare i target di incremento ponderale indicati dalle linee guida IOM, adottando però categorie di IMC etnia-specifiche (21).

COME CONTENERE L'INCREMENTO PONDERALE IN GRAVIDANZA NELLE DONNE CON OBESITÀ

Studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia di un intervento comportamentale di stile di vita nel contenere l'incremento ponderale in gravidanza nelle donne con obesità.

Lo studio *UPBEAT*, ad esempio, ha arruolato 1555 donne obese tra la 15ª e la 18ª settimana di gestazione, che sono state randomizzate a ricevere un intervento intensivo sullo stile di vita oppure l'usuale standard di cura. Sebbene in questo studio l'outcome primario – ossia la riduzione dell'incidenza di diabete gestazionale e di neonati LGA – non sia stato raggiunto, le donne del gruppo di intervento registravano un incremento ponderale gestazionale significativamente inferiore rispetto a quelle del gruppo di controllo (22).

Risultati analoghi sono emersi anche dallo studio *DALI*, che ha coinvolto 436 donne obese, suddivise in quattro gruppi: tre di intervento (dieta e attività fisica combinati, solo dieta, solo attività fisica) e un gruppo di controllo. In questo caso solo l'approccio combinato, che univa dieta e attività fisica, consentiva di ridurre significativamente l'incremento ponderale gestazionale, a differenza dei singoli interventi (23).

Ricordiamo che, per quanto riguarda l'alimentazione, nelle donne con obesità si raccomanda una restrizione calorica di circa il 30-33% rispetto al periodo pregravidico. Tuttavia, è importante sottolineare che, anche nelle gestanti obese, l'apporto calorico non dovrebbe scendere al di sotto di 1500 kcal/die e quello di carboidrati non dovrebbe essere inferiore a 175 gr al giorno, per prevenire il rischio di malnutrizione, chetosi e neonati SGA (24, 25).

Infine, oltre all'intervento dietetico-comportamentale, nelle donne con obesità almeno di seconda classe, o nelle donne obese con diabete gestazionale o diabete di tipo 2, la terapia con metformina può essere considerata per limitare l'incremento ponderale gestazionale (26).

CONCLUSIONI

Il sovrappeso, l'obesità e l'eccessivo incremento ponderale in gravidanza aumentano il rischio di esiti avversi materno-fetali a breve e a lungo termine.

Le attuali raccomandazioni nazionali ed internazionali sull'incremento ponderale in gravidanza presentano dei limiti, in particolare per quanto riguarda le donne con diabete o obesità.

Infatti, crescenti evidenze indicano che più bassi incrementi ponderali gestazionali sarebbero raccomandabili nelle donne con diabete gestazionale o diabete pregravidico rispetto alle donne con normale tolleranza glucidica. Inoltre, nelle donne con obesità, minimi incrementi ponderali o perdite di peso sono sicure, e dovrebbero essere incoraggiate in quelle con obesità di classe terza, in cui consentono di ridurre il rischio di esiti avversi della gravidanza.

Un intervento combinato di stile di vita (dieta e attività fisica) e la metformina sono strumenti efficaci per contenere l'incremento ponderale nelle donne con obesità. È tuttavia necessario implementare programmi di programmazione della gravidanza nelle donne con obesità, volti a favorire il calo ponderale pregravidico e a fornire, fin da questa fase, indicazioni precise e personalizzate sull'incremento ponderale raccomandato, al fine di ridurre il rischio di complicanze per la madre e per il nascituro.

BIBLIOGRAFIA

1. (ISTAT) INIoS. Fumo_Alcol_eccosso-di-peso_sedentarieta_Anno-2023.pdf. 2024.
2. Obesity Italian Monitor 2024 – CREA Sanità.
3. Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. J Hum Nutr Diet. 2022; 35(2):250-264.
4. McIntyre HD, Dekker M, Barrett HL, Callaway LK. Obesity in Pregnancy: Epidemiology, Mechanisms, Nutritional and Metabolic Management. In: Lapolla A, Metzger BE, editors. Gestational Diabetes: A Decade after the HAPO Study. Basel; New York: Karger, 2020; pp. 21-34.
5. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Lapolla A. Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11:602477.
6. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. Diabetes Care. 2012; 35(4):780-786.
7. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sørensen T, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of prepregnancy

body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. Am J Clin Nutr. 2008; 87(6):1750-1759.

8. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Aragona M, Battini L, Del Prato S, et al. Pre-pregnancy obesity, gestational diabetes or gestational weight gain: Which is the strongest predictor of pregnancy outcomes? Diabetes Res Clin Pract. 2018; 144:286-293.
9. Champion ML, Harper LM. Gestational Weight Gain: Update on Outcomes and Interventions. Curr Diab Rep. 2020; 20(3):11.
10. Institute of Medicine Committee on Nutritional Status During Pregnancy and L. Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements. Washington (DC): National Academies Press (US) © 1990 by the National Academy of Sciences.
11. Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US) © 2009, National Academy of Sciences.
12. AMD-SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. 2018.
13. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2017; 317(21):2207-2225.
14. Huang X, Fan D, Li W, Chen G, Li P, Rao J, et al. Optimal gestational weight change associated with improved perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a population-based study in the United States. Am J Clin Nutr. 2024; 120(3):737-745.
15. Mathiesen ER. Pregnancy Outcomes in Women With Diabetes-Lessons Learned From Clinical Research: The 2015 Norbert Freinkel Award Lecture. Diabetes Care. 39. United States: © 2016 by the American Diabetes Association, pp. 2111-2117.
16. Asbjörnsdóttir B, Rasmussen SS, Kelstrup L, Damm P, Mathiesen ER. Impact of restricted maternal weight gain on fetal growth and perinatal morbidity in obese women with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013; 36(5):1102-1106.
17. Fu J, Tomlinson G, Feig DS. Gestational weight gain in women with type 2 diabetes and perinatal outcomes: A secondary analysis of the metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy) trial. Diabetes Res Clin Pract. 2022; 186:109811.
18. Most J, Amant MS, Hsia DS, Altazan AD, Thomas DM, Gilmore LA, et al. Evidence-based recommendations for energy intake in pregnant women with obesity. J Clin Invest. 2019; 129(11):4682-4690.
19. Johansson K, Bodnar LM, Stephansson O, Abrams B, Hutcheon JA. Safety of low weight gain or weight loss in pregnancies with class 1, 2, and 3 obesity: a population-based cohort study. Lancet. 2024; 403(10435):1472-1481.
20. Kutchi I, Chellammal P, Akila A. Maternal Obesity and Pregnancy Outcome: in Perspective of New Asian Indian Guidelines. J Obstet Gynaecol India. 2020; 70(2):138-144.
21. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso ML, Boyle JA, Harrison CL, et al. Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. BMC Med. 2018; 16(1):153.
22. Poston L, Bell R, Croker H, Flynn AC, Godfrey KM, Goff L, et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3(10):767-777.
23. Simmons D, Devlieger R, van Assche A, Jans G, Galjaard S, Corcoy R, et al. Effect of Physical Activity and/or Healthy Eating on GDM Risk: The DALI Lifestyle Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102(3):903-913.
24. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025; 48(Suppl 1):S306-s20.
25. Linee di indirizzo AMD SID sulla nutrizione nella gravidanza fisiologica o complicata da obesità e/o diabete https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari.
26. Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA, et al. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: Metformin use in pregnancy. Acta Diabetol. 2023; 60(10):1421-1437.

Meccanismi epigenetici: come i 9 mesi in utero possono condizionare la salute metabolica della prole

Epigenetic mechanisms: How the nine months in utero can shape offspring metabolic health

Sabrina Prudente

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2504i

ABSTRACT

Fetal programming is the process by which intrauterine environmental conditions, particularly those of the mother, can permanently influence the physiology, metabolism, and health of the unborn child throughout life. A growing body of evidence indicates that epigenetics represents the molecular basis of fetal programming. Maternal conditions such as gestational diabetes or obesity can induce persistent "epigenetic modifications" in fetal and placental tissues. These can alter the function of organs crucial to metabolism, predisposing individuals to the future development of chronic diseases.

KEYWORDS

Fetal programming, epigenetics, diabetes, obesity, intrauterine environmental conditions.

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, la ricerca clinica ed epidemiologica ha rivoluzionato la comprensione delle origini precoci delle malattie croniche, portando alla nascita del concetto di "fetal programming". In questo contesto, la celebre "ipotesi di Barker" ha rappresentato un punto di svolta: essa sostiene che le condizioni intrauterine e la qualità della crescita fetale svolgono un ruolo decisivo nel "programmare" la salute e il rischio di malattia dell'individuo in età adulta. Secondo Barker, i soggetti nati con basso peso alla nascita, spesso espressione di una restrizione della crescita intrauterina, presentano un rischio maggiore di sviluppare diabete mellito di tipo 2, ipertensione e patologie cardiovascolari nel corso della vita (1). Questa osservazione, suffragata poi da diversi studi epidemiologici, ha gettato le basi del paradigma delle Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), secondo il quale il periodo che va dal concepimento ai due anni di età – i cosiddetti primi 1.000 giorni di vita – rappresenta una finestra critica di plasticità biologica. Durante questa fase, l'organismo fetale è altamente sensibile agli stimoli ambientali e nutrizionali, che possono indurre modificazioni epigenetiche stabili e durature. Tali modifiche costituiscono il meccanismo molecolare attraverso cui l'ambiente materno "programma" l'epigenoma fetale, influenzando la suscettibilità a malattie croniche e determinando traiettorie di salute o di rischio che si estendono per tutta la vita (2).

I meccanismi epigenetici svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo fetale, poiché regolano l'espressione dei geni in modo preciso e coordinato, senza alterare la sequenza del DNA. Attraverso processi come la metilazione del DNA, le modificazioni degli istoni e la regolazione mediata da microRNA, l'epigenoma controlla l'attivazione o la repressione dei geni necessari per la differenziazione cellulare, la formazione degli organi e la maturazione dei sistemi fisiologici. Questi meccanismi assicurano che ogni cellula acquisisca la propria identità funzionale al momento opportuno. Allo stesso tempo, l'epigenoma rappresenta un ponte dinamico tra ambiente materno e

genoma fetale, traducendo segnali esterni – come stress nutrizionali, alterazioni metaboliche, infiammazione o stress ossidativo – in modifiche molecolari stabili. In questo modo, i meccanismi epigenetici consentono al feto di adattarsi alle condizioni ambientali materne, modulando la crescita e il metabolismo in funzione delle risorse disponibili. Tuttavia, quando questi segnali sono eccessivi o prolungati, tali adattamenti possono diventare "maladattativi", predisponendo l'individuo a malattie croniche in età adulta (3). Durante la gravidanza, l'ambiente intrauterino diventa una vera e propria "centrale epigenetica" in grado di plasmare lo sviluppo fetale e condizionare la salute metabolica della prole per tutta la vita.

Numerosi studi hanno dimostrato che condizioni materne quali iperglicemia, obesità, fumo di sigaretta, esposizione a inquinanti sono in grado di produrre modificazioni epigenetiche nei tessuti fetali e placentari (4, 5). Queste, a loro volta, possono alterare la funzione di organi cruciali per il metabolismo (pancreas, fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo), predisponendo il nascituro a obesità, insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2 e malattie cardiovascolari (6).

MECCANISMI EPIGENETICI

Le principali forme di regolazione epigenetica comprendono:

1. Metilazione del DNA

La metilazione delle citosine in posizione 5' all'interno dei dinucleotidi CpG è uno dei processi epigenetici meglio caratterizzati. Questa modifica, mediata dalle DNA metiltransferasi (DNMT), generalmente determina repressione trascrizionale (7). La disponibilità di S-adenosilmetionina (SAM), principale donatore di gruppi metile, dipende dal metabolismo dei folati e della vitamina B12. Pertanto, lo stato nutrizionale materno influenza direttamente il potenziale metilante del feto (8). La demetilazione attiva, invece, è mediata da enzimi TET, che ossidano la 5-metilcitosina in derivati successivamente rimossi. Questo processo è sensibile a cofattori come α-chetoglutarato e ferro, legando strettamente il metabolismo energetico materno ai processi epigenetici fetali (9).

2. Modificazioni istoniche

Gli istoni, proteine che impacchettano il DNA in nucleosomi, possono essere modificati mediante acetilazione, metilazione, fosforilazione e ubiquitinazione. Queste modificazioni determinano cambiamenti nello stato della cromatina: l'acetilazione degli istoni, ad esempio, favorisce una struttura più aperta e trascrizionalmente attiva, mentre la deacetilazione induce compattazione e repressione (10). L'acetilazione dipende dalla disponibilità di acetil-CoA, collegando così lo stato metabolico materno (in particolare il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi) alla regolazione trascrizionale fetale (11).

3. RNA non codificanti

MicroRNA (miRNA) e long non-coding RNA (lncRNA) sono RNA non codificanti che contribuiscono a modulare l'espressione genica a livello post-trascrizionale. I miRNA regolano la stabilità e la traduzione degli mRNA target, influenzando percorsi chiave come la proliferazione cellulare e il metabolismo glucidico (12). I lncRNA possono invece agire come scaffold per complessi proteici epigenetici, guidandoli verso specifici loci genomici (13).

4. Architettura tridimensionale della cromatina

L'organizzazione spaziale del genoma influenza profondamente la regolazione genica. Gli enhancer possono interagire con promotori anche molto distanti grazie a loop cromatinici mediati da specifiche proteine come CTCF e la coesina (14). Alterazioni epigenetiche che colpiscono queste strutture possono compromettere reti di geni metabolici, amplificando l'impatto di singole modificazioni locali.

L'insieme di questi meccanismi costituisce un linguaggio dinamico e reversibile. La plasticità epigenetica spiega come l'ambiente intrauterino possa tradurre segnali metabolici o tossici in modificazioni persistenti, senza tuttavia precludere del tutto la possibilità di interventi correttivi. In questo senso, l'epigenetica rappresenta un "ponte" tra ambiente e genoma, nonché un potenziale target per strategie preventive (15).

I PRIMI 1000 GIORNI E LA PROGRAMMAZIONE ORGANO-SPECIFICA

Il concetto dei primi 1000 giorni di vita, che comprende il periodo dal concepimento fino ai due anni d'età, rappresenta oggi un punto chiave nella comprensione delle origini precoci delle malattie croniche. In questo intervallo di tempo si concentrano infatti le fasi più delicate e decisive della crescita e del differenziamento cellulare, durante le

quali l'organismo è particolarmente sensibile agli stimoli provenienti dall'ambiente esterno. Fattori come la nutrizione materna, lo stato ormonale, lo stress, l'esposizione a inquinanti o a carenze nutrizionali possono influenzare profondamente lo sviluppo del feto e del neonato (6). Questi stimoli non agiscono direttamente sul DNA, ma sono in grado di modulare l'espressione genica attraverso modificazioni epigenetiche. Tali modificazioni, una volta instaurate, possono essere stabili e durature, determinando così una "memoria biologica" delle esperienze precoci. Di conseguenza, l'epigenoma fetale viene "programmato" in risposta alle condizioni ambientali, influenzando non solo la crescita complessiva del bambino, ma anche lo sviluppo specifico dei singoli organi e dei loro sistemi funzionali (come quello metabolico, cardiovascolare o immunitario). Questo significa che le esperienze vissute nei primi 1000 giorni possono avere un impatto di lunga durata sulla salute, predisponendo o proteggendo l'individuo da numerose patologie nel corso della vita (2).

A livello pancreatico, ad esempio, l'iperglicemia materna può indurre alterazioni epigenetiche nel gene Pdx1, essenziale per la differenziazione e la funzione delle cellule β. Modelli animali hanno dimostrato che una restrizione della crescita intrauterina porta a una progressiva metilazione del promotore di Pdx1, con conseguente ridotta secrezione insulinica e predisposizione al diabete mellito di tipo 2 (16).

Il fegato rappresenta un altro organo cruciale per la programmazione metabolica. Studi in modelli animali e umani hanno dimostrato che l'esposizione prenatale a nutrienti in eccesso o in difetto determina modificazioni della metilazione del DNA in geni coinvolti nella gluconeogenesi e nel metabolismo lipidico (17). Queste modificazioni a livello epigenetico possono amplificare il rischio di steatosi epatica non alcolica e sindrome metabolica.

Il tessuto adiposo, infine, risponde agli stimoli intrauterini con un rimodellamento epigenetico che influenza la capacità di accumulo e di secrezione di adipochine. Alcuni studi hanno evidenziato che la restrizione calorica materna può ridurre la metilazione in geni promotori dell'adipogenesi, predisponendo a un'espansione preferenziale del tessuto adiposo viscerale, maggiormente associato a rischio cardiometabolico (18).

LA PLACENTA COME ORGANO "EPIGENETICO"

La placenta rappresenta un organo fondamentale per lo sviluppo fetale, poiché funge da interfaccia tra madre e feto, garantendo il trasferimento di ossigeno, nutrienti e ormoni, oltre all'eliminazione dei prodotti di scarto metabolico.

Dal punto di vista epigenetico, la placenta non è un semplice filtro passivo, ma un organo dinamico e regolatore che interpreta e traduce i segnali ambientali e materni in risposte molecolari capaci di modulare lo sviluppo del feto. Attraverso i meccanismi epigenetici la placenta regola l'espressione genica in modo adattativo, controllando la crescita fetale e l'efficienza del trasporto di nutrienti. In questo senso, la placenta può essere considerata un vero e proprio "organo epigenetico", poiché media l'impatto dell'ambiente materno (nutrizione, stress, infiammazione, esposizione a tossine) sull'epigenoma fetale, contribuendo a determinare la salute e il rischio di malattie dell'individuo nel corso della vita (19).

Le analisi epigenomiche hanno mostrato come il profilo di metilazione del DNA e l'espressione dei microRNA placentari siano fortemente influenzati da condizioni materne quali obesità, diabete gestazionale e abitudini di vita (19). Un esempio significativo è rappresentato dalla metilazione del gene dell'adiponectina placentare, correlata ai livelli di glucosio materni. Donne con iperglicemia in gravidanza mostrano una riduzione della metilazione in questo locus, con conseguente alterazione della funzione placentare e potenziali ripercussioni sulla crescita fetale (20).

Anche i microRNA placentari svolgono un ruolo determinante. È stato osservato che miR-210, un regolatore dell'angiogenesi, risulta aumentato in condizioni di insufficienza placentare (21), mentre miR-518 modula l'espressione di PPARα, influenzando il metabolismo lipidico nei casi di diabete gestazionale (22). Questi dati confermano la placenta come "sensore epigenetico" capace di tradurre le condizioni materne in segnali per lo sviluppo fetale. La placenta, dunque, non si limita a riflettere l'ambiente materno, ma agisce come mediatore attivo delle esposizioni intrauterine, lasciando tracce epigenetiche durature che contribuiscono alla programmazione metabolica a lungo termine (16).

ESPOSIZIONI MATERNE E MODULAZIONE EPIGENETICA

Le condizioni materne durante la gravidanza rappresentano determinanti cruciali nella modulazione dell'epigenoma fetale e placentare, traducendosi in effetti a lungo termine sulla salute della prole.

Diabete gestazionale

Il diabete gestazionale (GDM) costituisce uno dei modelli più studiati: numerosi lavori hanno evidenziato modificazioni della metilazione del DNA in geni implicati nel metabolismo glucidico e lipidico (23), con ripercussioni sulla funzione delle cellule beta pancreatiche e sulla sensibilità insulinica dei tessuti periferici. Tali cambiamenti epigenetici possono predisporre i figli di madri con GDM a un rischio maggiore di sviluppare obesità, insulino-resistenza e diabete di tipo 2 (24).

Obesità materna

Anche l'obesità durante la gravidanza amplifica il rischio di disfunzioni metaboliche nella prole, attraverso un impatto diretto sui processi epigenetici. Alterazioni della metilazione e profili anomali di acetilazione istonica sono stati associati a disregolazione del metabolismo lipidico epatico (25). Inoltre, cambiamenti nei microRNA placentari, come l'aumentata espressione di miR-210 e la disregolazione di miR-518, contribuiscono a perturbare rispettivamente l'angiogenesi e il metabolismo lipidico (21, 22).

Fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta in gravidanza è uno degli insulti ambientali meglio caratterizzati dal punto di vista epigenetico. Analisi epigenome-wide (EWAS) hanno identificato oltre 6.000 siti CpG differenzialmente metilati nei neonati esposti al fumo materno (26). Alcune modificazioni, come quelle del gene AHRR, persistono fino all'adolescenza, dimostrando la stabilità delle alterazioni epigenetiche (27). Altri geni coinvolti riguardano la risposta infiammatoria, lo stress ossidativo e la funzione polmonare, indicando che l'esposizione prenatale al fumo può influenzare sia il metabolismo sia la salute respiratoria a lungo termine (28).

Procreazione medicalmente assistita (PMA)

Le tecniche di fecondazione in vitro, come IVF (In Vitro Fertilization) e ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) hanno evidenziato un possibile ruolo nella determinazione di modificazioni epigenetiche in quanto si utilizzano in una fase estremamente delicata, cioè durante il "reset" epigenetico embrionale. È stato dimostrato che tali procedure possono determinare alterazioni dell'imprinting in geni chiave come H19 e IGF2, con effetti sulla crescita fetale (29). Anomalie di metilazione sono state descritte anche in geni regolatori della placenta, suggerendo un impatto diretto sulla sua funzione (30). In alcune coorti è stato riportato un aumento di incidenza di alterazioni metaboliche nei bambini concepiti mediante PMA, sebbene il significato clinico a lungo termine resti ancora da definire (31).

Attività fisica materna

L'attività fisica in gravidanza rappresenta invece un fattore di protezione, in grado di modulare positivamente il profilo epigenetico fetale. Modelli animali hanno dimostrato che l'esercizio materno migliora l'espressione di geni antiossidanti e riduce la metilazione dei promotori coinvolti nel metabolismo glucidico (32). Studi clinici hanno confermato che l'attività fisica delle gestanti si associa a modificazioni epigenetiche placentari, favorendo un migliore controllo del trasporto di glucosio e lipidi (33).

TRASMISSIONE TRANSGENERAZIONALE

Un tema di crescente interesse riguarda la possibilità che le modificazioni epigenetiche acquisite durante la vita fetale vengano trasmesse non solo alla generazione immediata (effetto intergenerazionale), ma anche a quelle successive (effetto transgenerazionale).

In modelli animali è stato dimostrato che esposizioni ambientali come la malnutrizione o le diete iperlipidiche inducono modificazioni stabili nei gameti. Ad esempio, nei topi maschi esposti a dieta ricca di grassi, sono state osservate alterazioni della metilazione del DNA negli spermatozoi, che si riflettono in modificazioni del metabolismo nei discendenti fino alla generazione F2 (34).

Nell'uomo le evidenze sono più limitate, ma lo studio di coorti storiche, come l'*Överkalix study*, hanno mostrato che la disponibilità alimentare durante la pubertà nei nonni influenzava il rischio di diabete e la mortalità cardiovascolare nei nipoti (35). Sebbene non sia ancora stato dimostrato un nesso causale diretto, l'epigenetica fornisce una plausibile spiegazione biologica a questi fenomeni.

Tra i meccanismi ipotizzati di trasmissione figurano l'imprinting genomico, gli RNA non codificanti veicolati dagli spermatozoi e modificazioni istoniche resistenti al "reset" epigenetico post-fertilizzazione (36).

Queste osservazioni suggeriscono che l'impatto di un ambiente avverso durante la gravidanza possa estendersi

oltre la generazione immediata, rendendo la prevenzione ancora più strategica.

METODI DI STUDIO DELL'EPIGENOMA

Lo sviluppo delle moderne tecnologie di sequenziamento ha permesso di analizzare in dettaglio le modificazioni epigenetiche e di comprendere meglio come esse mediano l'interazione tra ambiente intrauterino e salute metabolica. Negli ultimi due decenni, le metodiche si sono evolute fino a consentire una mappatura sempre più accurata e su larga scala dell'epigenoma, aprendo nuove prospettive di ricerca clinica e traslazionale. Tra queste quelle principalmente utilizzate sono:

- **DNA methylation profiling.** L'utilizzo di tecniche basate su bisulfite sequencing, come WGBS (Whole Genome Bisulfite Sequencing) e RRBS (Reduced Representation Bisulfite Sequencing) permettono di quantificare la metilazione del DNA a livello di singolo nucleotide (37) fornendo un quadro dettagliato delle regioni genomiche coinvolte nella regolazione dell'espressione genica.
- **ChIP-seq.** L'immunoprecipitazione della cromatina seguita da sequenziamento consente di caratterizzare in maniera estesa le modificazioni istoniche e di identificare le regioni genomiche attive o represse (38).
- **ATAC-seq.** L'Assay for Transposase-Accessible Chromatin, accoppiato al sequenziamento, è una metodologia che permette di ottenere informazioni sull'accessibilità della cromatina e sulla sua organizzazione tridimensionale, permettendo di ricostruire l'organizzazione tridimensionale del genoma e di identificare le regioni attivamente coinvolte nella regolazione genica (39).
- **Approcci multi-omici.** La combinazione di dati epigenomici, trascrittomici e metabolomici consente di stabilire correlazioni tra modificazioni epigenetiche e fenotipi clinici, migliorando la capacità predittiva dei modelli sperimentali (40).

Un limite importante degli studi epigenetici in gravidanza è rappresentato dalla disponibilità dei campioni biologici. La maggior parte delle indagini si basa infatti su sangue, placenta o cordone ombelicale, che non sempre riflettono fedelmente le modificazioni presenti negli organi metabolici target come pancreas, fegato e muscolo scheletrico. Tuttavia, la crescente disponibilità di dati multi-omici e l'uso di modelli animali stanno progressivamente rafforzando le evidenze.

IMPLICAZIONI CLINICHE

La crescente comprensione dei meccanismi epigenetici ha aperto scenari di notevole rilevanza per la medicina materno-fetale, indicando come la prevenzione e la gestione clinica possano incidere sulla salute metabolica della prole.

La fase pre-concepimento costituisce un momento cruciale: ottimizzare lo stato metabolico della donna in questa finestra temporale può ridurre il rischio di imprinting epigenetici sfavorevoli. Nelle pazienti con diabete pre-gestazionale, un controllo glicemico ottimale è stato associato a un minor rischio di alterazioni epigenetiche (41), mentre la riduzione del peso corporeo nelle donne obese contribuisce non solo a migliorare gli esiti ostetrici, ma anche a modulare favorevolmente il profilo epigenetico fetale.

Durante la gravidanza, particolare attenzione deve essere rivolta al diabete gestazionale, condizione in cui l'esposizione fetale a iperglicemia può innescare modificazioni molecolari con effetti a lungo termine. Approcci terapeutici basati su dieta equilibrata, attività fisica e, quando necessario, terapia insulinica hanno dimostrato efficacia nel limitare tali effetti (42). Parallelamente, il ginecologo e il diabetologo rivestono un ruolo chiave nel counseling clinico: l'informazione mirata su alimentazione, astensione dal fumo e attività fisica non costituisce solo un consiglio generale sullo stile di vita, ma un vero strumento di prevenzione primaria epigenetica (43).

Un ulteriore ambito in espansione riguarda lo sviluppo di biomarcatori epigenetici predittivi. L'identificazione di specifiche firme nella placenta o nel sangue cordonale ha mostrato la possibilità di individuare neonati a maggior rischio di obesità e diabete già alla nascita, aprendo la strada a interventi mirati e personalizzati nei primi anni di vita (44).

PROSPETTIVE FUTURE ED ASPETTI ETICI

La rapida evoluzione della ricerca epigenetica offre prospettive innovative per la prevenzione e la terapia, ma solleva anche questioni cliniche ed etiche complesse.

Un obiettivo centrale è lo sviluppo della medicina di precisione, in cui la caratterizzazione di firme epigenetiche predittive consentirebbe di valutare il rischio individuale di malattia già in epoca periconcezionale, permettendo interventi personalizzati basati sul profilo biologico e ambientale della singola paziente (44).

Un altro fronte promettente riguarda lo studio di farmaci e nutraceutici epigenetici. Molecole in grado di modulare

la metilazione del DNA o le modificazioni istoniche hanno già mostrato risultati incoraggianti in modelli preclinici, aprendo la prospettiva di interventi terapeutici mirati. Tuttavia, la traduzione clinica richiede un'attenta valutazione di efficacia e sicurezza, poiché l'interferenza con i processi epigenetici potrebbe avere conseguenze non prevedibili (44).

Parallelamente, le tecniche di editing epigenetico, come i sistemi basati su CRISPR/Cas9, offrono la possibilità di correggere selettivamente modificazioni patologiche senza alterare la sequenza del DNA. Sebbene i primi risultati ottenuti in modelli animali siano promettenti, restano aperti interrogativi legati alla sicurezza a lungo termine, alla reversibilità degli interventi e, soprattutto, all'impatto di eventuali applicazioni in ambito germinale (44).

Sul piano etico emergono tre questioni centrali. In primo luogo, la responsabilità intergenerazionale, che richiama l'attenzione sul fatto che le scelte di salute della madre influenzano non solo l'esito della gravidanza, ma anche la salute delle generazioni future. In secondo luogo, il rischio di stigmatizzazione, poiché un'eccessiva enfasi sul ruolo materno potrebbe trasformarsi in colpevolizzazione, trascurando l'influenza dei determinanti sociali e ambientali. Infine, la privacy dei dati epigenetici: come già accade per le informazioni genetiche, anche i profili epigenetici pongono sfide cruciali per la gestione e la protezione dei dati personali.

Perché l'epigenetica possa tradursi in uno strumento clinico sostenibile, sarà indispensabile integrare le evidenze scientifiche con principi di equità, giustizia e tutela della persona, bilanciando il potenziale innovativo con il rispetto dei valori etici fondamentali.

CONCLUSIONI

L'epigenetica ci insegna che la gravidanza non è soltanto un momento cruciale per lo sviluppo fetale, ma una vera occasione per orientare la salute futura dell'individuo e, potenzialmente, delle generazioni successive. Se da un lato condizioni come diabete gestazionale e obesità materna impongono un imprinting sfavorevole, dall'altro sappiamo che l'epigenoma rimane un sistema dinamico, potenzialmente modulabile da interventi mirati sullo stile di vita e sul controllo metabolico.

Per i clinici questo significa che la prevenzione non inizia dopo la nascita, ma prima ancora del concepimento e in modo particolare durante la gestazione. Ogni atto clinico in questa fase – dal counseling nutrizionale alla gestione del metabolismo materno – rappresenta un investimento sul futuro della prole.

Il passo successivo sarà tradurre queste conoscenze in strumenti pratici: biomarcatori epigenetici per identificare precocemente i neonati a rischio, protocolli di intervento personalizzati e, in prospettiva, strategie sicure di modulazione farmacologica o nutraceutica. La vera sfida consisterà nel cogliere le opportunità offerte dall'epigenetica senza trascurare le implicazioni etiche, affinché la medicina materno-fetale diventi un terreno di prevenzione consapevole e responsabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. J Am Coll Nutr. 2004; 23(6 Suppl):588S-595S. doi: 10.1080/07315724.2004.10719428.
2. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N Engl J Med. 2008; 359(1):61-73. doi: 10.1056/NEJMra0708473
3. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. Nat Rev Genet. 2012 Jan 4; 13(2):97-109. doi: 10.1038/nrg3142.
4. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. Annu Rev Nutr. 2007; 27:363-388. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093705.
5. Heijmans BT, Tobi EW, Lumey LH, Slagboom PE. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(44):17046-17049. doi: 10.1073/pnas.0806560105.
6. Kirchner H, Osler ME, Krook A, Zierath JR. Epigenetic flexibility in metabolic regulation: disease cause and prevention? Trends Cell Biol. 2013 May; 23(5):203-209. doi: 10.1016/j.tcb.2012.11.008.
7. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. Genome Biol. 2013; 14(10):R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115.
8. Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. J Nutr Biochem. 2012; 23(8):853-859. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.03.003.
9. Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. Nature. 2013; 502(7472):472-479. doi: 10.1038/nature12750.

10. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. Cell. 2007; 128(4):693-705. doi: 10.1016/j.cell.2007.02.005.
11. Wellen KE, Thompson CB. A two-way street: reciprocal regulation of metabolism and signalling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012; 13(4):270-276. doi: 10.1038/nrm3305
12. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell. 2009; 136(2):215-233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
13. Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. Nat Rev Genet. 2009; 10(3):155-159. doi: 10.1038/nrg2521.
14. Dixon JR, Selvaraj S, Yue F, et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. Nature. 2012; 485(7398):376-380. doi: 10.1038/nature11082.
15. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. Neuropsychopharmacology. 2013; 38(1):23-38. doi: 10.1038/npp.2012.112.
16. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. J Clin Invest. 2008; 118(6):2316-2324. doi: 10.1172/JCI33655.
17. Barrès R, Zierath JR. DNA methylation in metabolic disorders. Am J Clin Nutr. 2011; 93(4 Suppl):897S-900. doi: 10.3945/ajcn.110.001933.
18. Relton CL, Groom A, St Pourcain B, et al. DNA methylation patterns in cord blood DNA and body size in childhood. PLoS One. 2012; 7(3):e31821. doi: 10.1371/journal.pone.0031821.
19. Novakovic B, Saffery R. The ever growing complexity of placental epigenetics. Placenta. 2012; 33(12):959-970. doi: 10.1016/j.placenta.2012.10.003.
20. Bouchard L, Hivert MF, Guay SP, et al. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. Diabetes. 2012; 61(5):1272-1280. doi: 10.2337/db11-1160.
21. Anton L, Olarerin-George AO, Schwartz N, Srinivas S, Bastek J, Hogenesch JB, Elovitz MA. miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. Am J Pathol. 2013 Nov; 183(5):1437-1445. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.07.021.
22. Zhao C, Zhang T, Shi Z, Ding H, Ling X. MicroRNA-518d regulates PPARα protein expression in the placentas of females with gestational diabetes mellitus. Mol Med Rep. 2014; 9(6):2085-2090. doi: 10.3892/mmr.2014.2058
23. Ruchat SM, Hivert MF, Bouchard L. Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. Epigenetics. 2013; 8(9):935-943. doi: 10.4161/epi.25578.
24. El Hajj N, Pliushch G, Schneider E, et al. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. Diabetes. 2013; 62(4):1320-1328. doi: 10.2337/db12-0289.
25. Allard C, Desgagné V, Patenaude J, Lacroix M, Guillemette L, Battista MC, Doyon M, Ménard J, Ardilouze JL, Perron P, Bouchard L, Hivert MF. Mendelian randomization supports causality between maternal hyperglycemia and epigenetic regulation of leptin gene in newborns. Epigenetics. 2015; 10(4):342-351. doi: 10.1080/15592294.2015.1029700.
26. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. Am J Hum Genet. 2016; 98(4):680-696. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.018.
27. Richmond RC, Simpkin AJ, Woodward G, et al. Prenatal exposure to maternal smoking and offspring DNA methylation across the life course: findings from ALSPAC. Hum Mol Genet. 2015; 24(8):2201-2214. doi: 10.1093/hmg/ddu805.
28. Lee KW, Richmond R, Hu P, et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in adolescents. Environ Health Perspect. 2015; 123(2):193-199. doi: 10.1289/ehp.1408614.
29. Kagami M, Nagai T, Fukami M, et al. Silver-Russell syndrome in a girl born after IVF: hypermethylation at PEG1/MEST. J Assist Reprod Genet. 2007; 24(4):131-136. doi: 10.1007/s10815-006-9096-3.
30. Sakian S, Louie K, Wong EC, et al. Altered gene expression of H19 and IGF2 in placentas from ART pregnancies. Placenta. 2015; 36(10):1100-1105. doi: 10.1016/j.placenta.2015.08.008.
31. Katari S, Turan N, Bibikova M, et al. DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo. Hum Mol Genet. 2009; 18(20):3769-3778. doi: 10.1093/hmg/ddp319.
32. Laker RC, Altıntaş A, Lillard TS, et al. Exercise during pregnancy mitigates negative effects of parental obesity on metabolic function in adult mouse offspring. J Appl Physiol. 2021; 130(3):605-616. doi:10.1152/japplphysiol.00641.2020.

33. Ding L, Liu J, Zhou L, Xiao X. Maternal exercise impacts offspring metabolic health: a systematic review and meta-analysis of animal studies. Nutrients. 2023; 15(12):2793. doi: 10.3390/nu15122793.
34. Carone BR, Fauquier L, Habib N, et al. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. Cell. 2010; 143(7):1084-1096. doi: 10.1016/j.cell.2010.12.008.
35. Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G, et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. Eur J Hum Genet. 2006; 14(2):159-166. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201538.
36. Sharma U, Conine CC, Shea JM, et al. Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. Science. 2016; 351(6271):391-396. doi: 10.1126/science.aad6780.
37. Lister R, Mukamel EA. Turning over DNA methylation in the mind. Front Neurosci. 2015; 9:252. doi: 10.3389/fnins.2015.00252.
38. Mikkelsen TS, Ku M, Jaffe DB, et al. Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. Nature. 2007; 448(7153):553-560. doi: 10.1038/nature06008.
39. Buenrostro JD, Giresi PG, Zaba LC, et al. Transposition of native chromatin for fast and sensitive epigenomic profiling. Nat Methods. 2013; 10(12):1213-1218. doi: 10.1038/nmeth.2688.
40. Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. Genome Biol. 2017; 18(1):83. doi: 10.1186/s13059-017-1215-1.
41. Bouchard L, Thibault S, Guay SP, et al. Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. Diabetes Care. 2010; 33(11): 2436-2441. doi: 10.2337/dc10-1024.
42. Rzehak P, Saffery R, Reischl E, et al. Maternal smoking during pregnancy and DNA methylation in children at age 5.5 years: results from the CHOP study. PLoS One. 2016; 11(5):e0155554. doi: 10.1371/journal.pone.0155554.
43. Feinberg AP. The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation. N Engl J Med. 2018; 378(14):1323-1334. doi: 10.1056/NEJMra1402513.
44. Liao HK, Hatanaka F, Araoka T, et al. In vivo target gene activation via CRISPR/Cas9-mediated trans-epigenetic modulation. Cell. 2017; 171(7):1495-1507.e15. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.025.

CASO CLINICO

Stessa tecnologia, diversi risultati: due gravidanze con diabete mellito di tipo 1 a confronto

Same technology, different results: Comparing two pregnancies in women with type 1 diabetes

Anna Dal Lago, Cristina Bianchi

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2504l

ABSTRACT

Pregnancy in women with type 1 diabetes (T1D) carries an increased risk of maternal and fetal complications related to peri-conceptional and gestational hyperglycemia. Therefore, it is important to plan the pregnancy and manage glycemic control effectively to minimize the risks associated with the presence of DM1. The use of continuous glucose monitoring (CGM) and, more recently, Hybrid Closed-Loop (HCL) systems represent significant advancement in the management of T1D.

KEYWORDS

Type 1 diabetes, pregnancy, pregnancy planning, Hybrid Closed Loop system, therapeutic adherence.

INTRODUZIONE

Le gravidanze complicate da diabete pre-gestazionale sono meno del 2% del totale, con una prevalenza dello 0,5% in Europa (1). Il diabete mellito di tipo 1 (DMT1) è un fattore di rischio per complicanze ostetriche ed esiti avversi della gravidanza. Infatti, l'iperglicemia non controllata al momento del concepimento e durante il primo trimestre di gravidanza può aumentare il rischio di aborto spontaneo e di malformazioni congenite, mentre nelle fasi successive della gestazione può incrementare il rischio di crescita fetale anomala, macrosomia, parto pretermine, distocia di spalla e taglio cesareo (2-4).

Recenti studi suggeriscono che l'esposizione intrauterina all'iperglicemia può determinare alterazioni del profilo cardiometabolico della prole, aumentando il rischio di diabete e obesità in età adulta e può anche influenzare negativamente lo sviluppo neurocognitivo (5, 6).

La riduzione dell'iperglicemia materna prima e durante la gravidanza può contribuire a diminuire tali rischi (4, 7). Per tale motivo la programmazione di gravidanza e l'ottimizzazione del controllo glicemico prima del concepimento sono estremamente importanti. I target glicemici richiesti in gravidanza sono stringenti con valori HbA1c <6.5% al momento del concepimento e <6% nel secondo e terzo trimestre in assenza o limitando le ipoglicemie (8, 9).

Raggiungere e mantenere un controllo glicemico rigoroso durante la gravidanza risulta spesso difficile per le donne con DMT1, a causa dell'aumentato rischio di ipoglicemia nelle fasi precoci della gestazione e della crescente resistenza insulinica con conseguente ritardo nell'assorbimento dell'insulina nelle fasi più avanzate della gravidanza (4, 10). Il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) ha dimostrato di migliorare i livelli glicemici e gli esiti neonatali (5, 11).

I sistemi ibridi ad ansa chiusa (Hybrid Closed Loop-HCL) che, collegando un microinfusore di insulina e un CGM tramite un algoritmo di controllo che automatizza l'erogazione dell'insulina basale, hanno il potenziale di offrire ulteriori benefici nel raggiungimento dei target glicemici (12). Ad oggi i sistemi HCL autorizzati in Italia all'uso in gravidanza sono il CamAPS (10) e SmartGard-780G (13).

Vengono qui descritti due casi clinici, gestiti dallo stesso team multidisciplinare, in cui è stato utilizzato il sistema HCL CamAPS FX.

CASO A

Nel novembre 2024 una donna di 36 anni con diabete di tipo 1 (esordio all'età di 25 anni), senza complicanze croniche di malattia e con BMI 25.16, accedeva all'ambulatorio di diabetologia per programmazione della gravidanza. HbA1c recente 6.1%. La paziente era in terapia insulinica con schema *basal-bolus* (Aspart ai pasti 2, 4, 4 UI + Glargine 20 UI). Riferiva particolare stress nella gestione della precedente gravidanza, espletata circa 3 anni prima, nel corso della quale aveva proseguito la sua tradizionale terapia insulinica multi-iniettiva. Al fine di garantire un buon controllo glicemico e ridurre lo stress nella gestione della terapia, in presenza di desiderio di gravidanza, a fine novembre 2024 le veniva applicato un sistema ibrido ad ansa chiusa CamApps con tali parametri:

- bolo massimo 12 unità;
- fattore di sensibilità insulinica (FSI) 60;
- rapporto insulina carboidrati (I/CHO) 1/18;
- tempo di insulina attiva 3 ore;
- target glicemico post-prandiale 120 mg/dl;
- dose totale di insulina (*Total daily dose-TDD*) 30 UI con 18 UI di insulina basale.

La paziente tornava poi in visita a metà gennaio 2025 in stato di gravidanza, alla 5ª settimana. Mostrava un ottimo controllo glicemico (HbA1c 6.1%; pTIR 85%; pTAR 8+0%; pTBR 6+1%. Glicemia media 122 mg/d; CV 31.5%; GMI 6.2%; TDD 37.2 unità (41% basale - 59% boli). Dato che i profili giornalieri mostravano tendenza all'iperglicemia soprattutto dopo colazione, si modificava il rapporto I/CHO a 1:14 colazione, si impostava 1:16 per gli altri pasti. Si abbassava il target glicemico a 100 mg/dl nelle 24 ore.

In prossimità della visita, la paziente eseguiva inoltre un esame del fondo oculare con retinografo non midriatico che mostrava iniziali segni di retinopatia diabetica non proliferante.

Durante la gravidanza la paziente ha eseguito regolari controlli ambulatoriali ogni 2-3 settimane, intercalati da visite da remoto.

Alla fine del 1° trimestre (metà marzo 2025): peso 75 kg (+3 kg), pressione arteriosa nella norma. Il controllo glicemico globale appariva ottimale: HbA1c 6.1%. Nella norma la funzione renale; non albuminuria. Al CGM si osservava: pTIR 83%; pTAR 9+0%; pTBR 6+2%; glicemia media 96 mg/d; CV 31.5%. GMI 5.6%. Le impostazioni del sistema erano le seguenti: TDD 45.8 UI (24% basale), rapporto I/CHO a 1/18 a colazione e 1/16 pranzo e cena. I profili giornalieri mostravano tendenza all'ipoglicemia dopo i pasti per cui si modificava il rapporto I/CHO. Si riduceva il target glicemico a 90 mg/dl nelle 24 ore. La paziente aveva eseguito translucenza nucale e Bi-test con risultato "rischio intermedio" per trisomia 21. Il NIPT risultava nella norma.

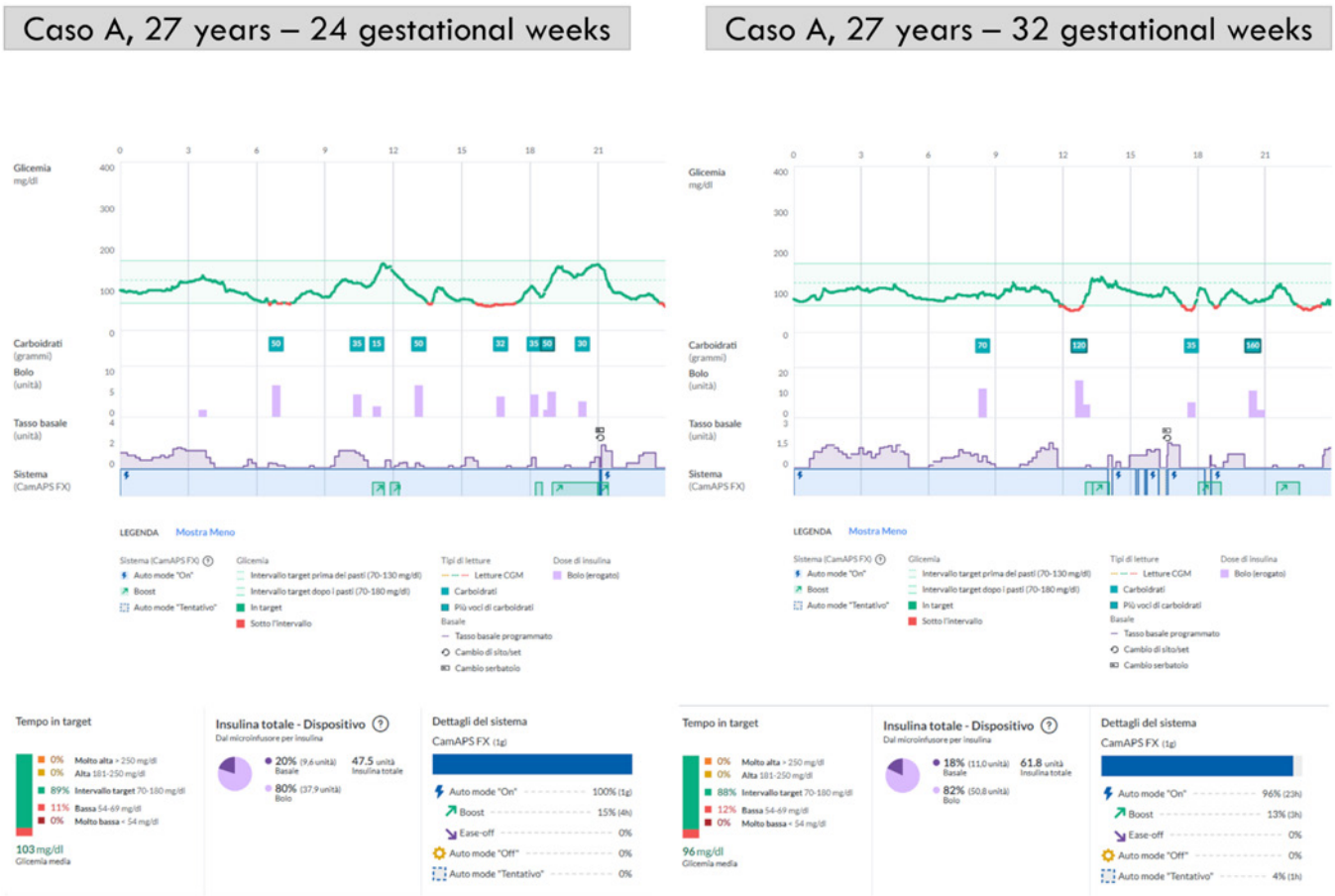
L'esame del fondo oculare con retinografo non midriatico eseguito al termine del 1° trimestre mostrava riduzione delle microemorragie retiniche con sostanziale miglioramento rispetto alla precedente valutazione.

Al termine del 2° trimestre: peso 80 kg (+8 kg), pressione arteriosa nella norma. Controllo glicemico globale ottimale: HbA1c 5.3%. Nella norma la funzione renale; non albuminuria. Al CGM si osservava pTIR 87%; pTAR 6+0%; pTBR 6+1%; glicemia media 97 mg/dl; CV 26.6%. GMI 5.6%. Impostazioni del sistema in atto: TDD 37.2 UI (25% basale); target glicemico 90 mg/dl; FSI 1/40 mg/dl; tempo di insulina attiva: 2 h; rapporto I/CHO 1/8 a colazione e pranzo e 1/10 a cena (Fig. 1).

La paziente portava in visione una ecografia ostetrica che documentava: morfologia e biometria fetale nella norma; rapporto circonferenza cranica/circonferenza addome conservato (CC/CA >1); peso fetale stimato 872 gr. Liquido amniotico regolare con falda max 49 mm. Flussimetria fetoplacentare nella norma.

L'ultima visita programmata prima del parto veniva eseguita a 36 settimane di gravidanza: peso 84 kg (+12 kg), pressione arteriosa nella norma. Il controllo glicemico globale appariva ottimale: HbA1c 5.1%. Nella norma la funzione renale; non albuminuria. Al CGM si osservava: pTIR 87%; pTAR 8+0%; pTBR 4+1%. Glucosio medio 97 mg/dl; CV 26.3%. GMI 5.6%. Impostazioni del sistema: TDD 56.6 UI (23% basale); target glicemico personale 90 mg/dl dalle ore 2:00 alle ore 4:00; nel resto della giornata 80 mg/dl; I/CHO 1/6; FSI 1/35. L'ecografia ostetrica documentava biometria regolare con rapporto CC/CA conservato; peso fetale stimato 3176 gr. Liquido amniotico regolare con falda max 60 mm. Flussimetria fetoplacentare nella norma. Venivano fornite alla paziente le indicazioni per la gestione del sistema HCL nel peripartum, in particolare variazione del target glicemico da portare a 120 mg/dl;

Figura 1 ◆ **Caso clinico A. Andamento glicemico di due giornate a 24 e 32 settimane di gravidanza**



ripristino del rapporto I/CHO e del fattore di sensibilità prossimo a quello pregravidica, adeguamento del peso corporeo.

Il taglio cesareo veniva programmato per i primi giorni di settembre, ma il parto veniva anticipato a 37 + 2 settimane per rottura prematura del sacco e distocia meccanica. Nasceva un maschio, vivo e vitale, peso alla nascita 3694 gr, Apgar al 5° minuto: 9. Si registrava ipoglicemia neonatale che si risolveva con pasto latteo. Non accesso in terapia intensiva neonatale, né presenza di altre complicanze neonatali.

CASO B

Nell'ottobre 2024 una paziente di 31 anni, con diabete di tipo 1 non complicato dall'età di 15 anni, accedeva presso l'ambulatorio "Diabete e Gravidanza" alla 11ª settimana di gravidanza non programmata. HbA1c al concepimento 10%; al momento della visita 8.5%. Era in terapia basal-bolus che gestiva con difficoltà (Aspart 9+8+2+7 UI e Detemir 8+28UI; pari a 1.1 UI/Kg). Al CGM si osservava pTIR 52%, pTAR 45%, pTBR 3%. Glucosio medio 140 mg/dl; GMI 6.7%; CV 37.2%.

Normopeso pregravidico (BMI 21,19 kg/m²); incremento ponderale di 8 Kg dall'inizio della gravidanza. Pressione arteriosa nella norma. Venivano fornite indicazioni dietetiche al fine di limitare l'incremento ponderale e minimizzare l'iperglicemia post-prandiale che risultava spesso eccessivamente marcata.

Per il persistere di un controllo glicemico non soddisfacente, al termine del 1° trimestre, previa educazione della paziente, veniva applicato sistema HCL CamApps, con i seguenti parametri:

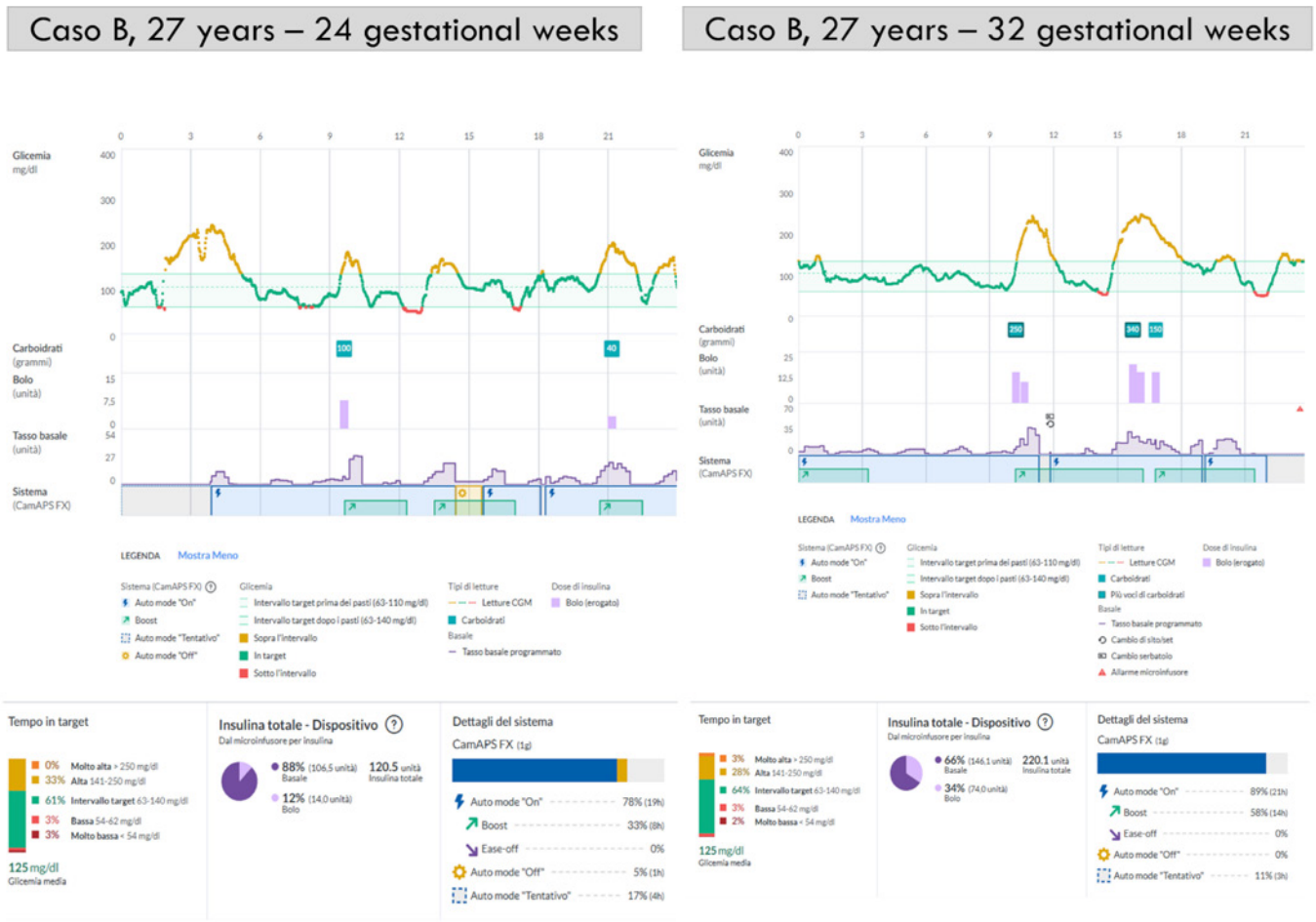
- bolo massimo 20UI;
- FSI 40;
- I/CHO: 1/10 (la paziente rifiutava di eseguire il counting dei carboidrati; pertanto, si forniva un rapporto fittizio che consentisse una semplice indicazione delle unità di insulina desiderate al pasto);
- tempo di insulina attiva 2 ore;

- target glicemico 100 mg/dl;
- TDD 60 UI con 28 UI di insulina basale.

Durante la gravidanza la paziente ha eseguito regolari controlli ambulatoriali ogni 2-3 settimane, intercalati da visite da remoto.

Al termine del 2° trimestre: peso 74 kg (+12 Kg), pressione arteriosa ai limiti alti di norma (138/79 mmHg), presenza di proteinuria (636 mg/24h). Si raccomandava monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa. Intrapresa terapia con acido acetilsalicico a 20 settimane di gravidanza su indicazione ginecologica. Il controllo glicemico globale appariva migliorato, ma non ancora soddisfacente (Hba1c 7%). Al CGM si osservava: pTIR 51%, pTAR 34+5%, pTBR 7+3%, glicemia media 132 mg/dl, CV: 46,6%. GMI 6,5%. Dose totale insulina giornaliera 166 UI (57% di basale). I profili glicemici mostravano frequenti interruzioni dell'erogazione dell'insulina basale di insulina nelle ore notturne, correlate alla sospensione del sistema per timore dell'ipoglicemia (Fig. 2). Veniva pertanto modificato il target notturno (portato a 100 mg/dl) per dare maggior sicurezza alla paziente e garantire somministrazione continuativa dell'erogazione di insulina nelle ore notturne. La glicemia postprandiali risultavano costantemente elevate con successivo calo, verosimilmente in relazione a somministrazione tardiva e ripetuta dei boli. Veniva pertanto raccomandato di eseguire un unico bolo, di associare la funzione *boost* per circa un'ora, di aumentare il dosaggio di insulina ai pasti e di comunicare il bolo almeno 30-45 minuti prima del pasto. Veniva, inoltre, raccomandato di ridurre il consumo di carboidrati, preferendo quelli a più basso indice glicemico e associando sempre una porzione di verdura e di proteine. Veniva inoltre eseguito un controllo con retinografo non midriatico che escludeva la presenza di lesioni riferibili a retinopatia diabetica. L'ecografia ostetrica documentava morfologia e biometria regolare, con rapporto CC/CA conservato. Peso fetale stimato 941 gr. Liquido amniotico regolare con falda massima di 54 mm e flussimetria fetoplacentare nella norma.

Figura 2 ◆ **Caso clinico B. Andamento glicemico di due giornate a 24 e 32 settimane di gravidanza**



Alla 35ª settimana gestazionale (aprile 2025): peso corporeo 85,5 Kg (+28 Kg), pressione arteriosa ben controllata dalla terapia con metildopa 250 mg/die, intrapresa a 30 settimane di gravidanza; proteinuria stazionaria. Il controllo glicemico appariva stazionario e non soddisfacente; al CGM si osservava pTIR 51%; pTAR 38+5%; pTBR 5+1%. Glicemia media 140 mg/dl; CV 41.6%. GMI 6.6%. TDD 187.9 UI (57% basale). I profili giornalieri mostravano ancora occasionali interruzioni della somministrazione basale di insulina, soprattutto nelle ore notturne, correlata a sospensione volontaria dell'erogazione dell'insulina per timore dell'ipoglicemia. Si raccomandava di mantenere sempre in sede l'infusore. I profili giornalieri mostravano inoltre iperglicemia marcata dopo i pasti, soprattutto dopo colazione e tendenza a valori bassi tardivamente. Si raccomandava di anticipare la comunicazione del bolo 30-40 minuti prima del pasto, utilizzare la funzione *boost* per un'ora dopo il pasto, quindi sospenderla per evitare ipoglicemia tardiva. Si riscontravano inoltre occasionali mancati boli ai pasti. Veniva pertanto ribadita l'importanza di una corretta comunicazione del bolo e si suggeriva di incrementare la quota di fibre ad ogni pasto. All'ecografia ostetrica si documentava: CA al 99° percentile e rapporto CC/CA invertito. Peso fetale stimato 3576 gr. Liquido amniotico regolare con falda max 74 mm. Flussimetria fetoplacentare nella norma. Cervicometria ridotta. Veniva pertanto contattata la ginecologa di riferimento e concordata la rivalutazione del peso fetale ed esecuzione di cardiotocografia fetale.

Sulla base del peso stimato all'ecografia veniva concordato il taglio cesareo a 37 settimane previa profilassi del distress respiratorio. La paziente veniva ricoverata la sera precedente al parto. Per ripetuti episodi ipoglicemici registrati nel corso del ricovero, verosimilmente dovuti a ridotto apporto di nutrienti rispetto alle abitudini domiciliari, veniva sospesa la terapia mediante sistema HCL e posizionata terapia infusionale ev di insulina e soluzione fisiologica/glucosata a seconda dell'andamento glicemico. La paziente veniva sottoposta a taglio cesareo il giorno seguente. Nasceva un maschio, vivo e vitale. Peso alla nascita di 3950 gr, AGPAR al 5° minuto: 9. Si registrava ipoglicemia neonatale protratta che richiedeva accesso in terapia intensiva neonatale e trattamento protratto con soluzione glucosata endovena.

DISCUSSIONE

Per ridurre le complicanze materne e fetali nelle donne con DMT1 sono essenziali una programmazione preconcezionale accurata e il raggiungimento di un controllo glicemico rigoroso, già prima del concepimento, da mantenere e ottimizzare durante l'intera gravidanza (4).

La tecnologia CGM ha determinato un cambiamento di paradigma nella gestione glicemica delle persone con DMT1, portando a un miglior controllo glicemico con una riduzione degli episodi di ipoglicemia e un miglioramento della qualità della vita (14).

Lo studio CONCEPTT ha dimostrato che nelle donne con DMT1 in gravidanza il monitoraggio in tempo reale (rtCGM) non solo migliora il controllo glicemico, consentendo di ottenere una maggiore percentuale di pTIR rispetto all'automonitoraggio capillare della glicemia (SMBG), ma anche una riduzione dei casi di neonati macrosomici (LGA), di ricoveri in unità di terapia intensiva neonatale (NICU) e di ipoglicemia neonatale (11). Anche i dati del mondo reale confermano che l'utilizzo del CGM si associa a un miglior controllo dei livelli di glucosio materni rispetto al SMBG durante la gravidanza (15) e ad una riduzione di esiti avversi seri della gravidanza (16).

Le Linee Guida Internazionali di consenso sui parametri del monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) raccomandano, per le donne con diabete mellito di tipo 1 in gravidanza, di mantenere i livelli glicemici compresi tra 3,5 e 7,8 mmol/L [63-140,4 mg/dL] per almeno il 70% del tempo (Time in pregnancy range -pTIR) e un tempo al di sotto dell'intervallo, ovvero <3,5 mmol/L (63 mg/dL) (Time below pregnancy range pTBR), inferiore al 4% (17). Anche la variabilità glicemica, la glicemia media e l'indicatore di gestione della glicemia (GMI) presentano buone capacità predittive della morbilità neonatale (18).

Il CGM ha, inoltre, fornito importanti informazioni sulla relazione tra la glicemia materna e gli esiti neonatali nelle donne con DMT1; infatti, profili glicemici medi più elevati rilevati tramite CGM a partire dalla 10a settimana di gestazione sono risultati associati a neonati LGA (19). Anche piccoli miglioramenti nel pTIR possono avere un impatto significativo sugli esiti della gravidanza nelle donne con DMT1; ogni aumento di 5 punti percentuali nel pTIR a partire dalla 12ª settimana è stato associato a una riduzione di quasi il 50% del rischio di preeclampsia e di neonati LGA (20). Sia l'esposizione subottimale sia

quella prolungata all'iperglicemia materna sono risultate associate a un rischio più elevato di esiti avversi della gravidanza nelle donne con diabete pregestazionale. Oltre a livelli più elevati di HbA1c, valori più bassi di pTIR e più alti di pTAR si sono dimostrati predittivi in modo costante di complicanze ostetriche e neonatali (21).

L'uso del CGM nelle donne con DMT1 in gravidanza ha, pertanto, chiari benefici sul controllo glicemico, sugli outcome della gravidanza e sulla qualità di vita delle pazienti (10). Al contempo restano aperte alcune questioni, ovvero:

- Se i parametri del CGM associati con outcome avversi differiscono nel corso dei 3 trimestri.
- Se i target notturni dovrebbero essere diversi da quelli giornalieri.
- Quanto devono avvicinarsi le donne con DMT1 ai livelli glicemici medi delle donne con normale tolleranza glucidica (NGT).

Nonostante i progressi nella terapia insulinica, nel monitoraggio continuo della glicemia e l'elevata motivazione delle donne durante la gravidanza a gestire il proprio diabete, la maggior parte delle pazienti non riesce a raggiungere e mantenere i livelli glicemici all'interno dell'intervallo target specifico per la gravidanza. La terapia con insulina mediante sistemi ibridi ad ansa chiusa (HCL) viene sempre più consigliata già nella fase di programmazione della gravidanza nella donna con DMT1 al fine di migliorare il controllo glicemico e prevenire gli outcome avversi (10).

Tutti i sistemi HCL richiedono un settaggio specifico per la gravidanza e necessitano di particolari attenzioni per l'ottimizzazione del loro impiego per far fronte alle mutevoli esigenze della gravidanza (22). Le donne che ne fanno uso devono, pertanto, essere adeguatamente istruite all'uso del sistema e seguite da team multidisciplinari esperti nella gestione delle tecnologie avanzate in gravidanza.

Sono attualmente due i sistemi HCL approvati per l'uso in gravidanza: il CamAPS® FX (CamDiab Ltd., Cambridge, Regno Unito) e SmartGard – 780G (Medtronic). Il sistema CamAPS® FX (23, 24) consente la personalizzazione completa del target glicemico, con valori compresi tra 4,4 mmol/L (80 mg/dL) e 11,1 mmol/L (200 mg/dL). Durante la gravidanza, i target glicemici vengono generalmente impostati a 5,5 mmol/L (100 mg/dL) nel primo trimestre (quando il rischio di ipoglicemia è maggiore) e tra 4,4 e 5,0 mmol/L (80-90 mg/dL) nei trimestri successivi (12). Lo studio multicentrico randomizzato controllato AiDAPT che ha valutato l'algoritmo CamAPS® FX in donne con DMT1 a partire dalla fine del primo trimestre di gravidanza ha dimostrato un incremento del pTIR del 10% nelle donne con DMT1 che utilizzavano il sistema HCL rispetto a quelle in terapia insulinica multiniettiva standard. In particolare, questo studio ha coinvolto 124 donne in gravidanza con DMT1 e HbA1c ≥6,5%, randomizzate a ricevere una terapia insulinica standard (multi-iniettiva o con CSII - 63 donne) o una terapia con insulina mediante AHCL (CamAPS FX - 61 donne), in entrambi i casi associata a monitoraggio continuo del glucosio. La percentuale media di pTIR è stata del 68,2±10,5% nel gruppo ad ansa chiusa e del 55,6±12,5% nel gruppo della terapia standard (differenza media aggiustata 10,5%; 95%CI: 7,0-14,0; p<0,001). Inoltre, le donne nel gruppo di intervento avevano un pTAR più basso rispetto alle donne del gruppo con terapia standard (differenza -10,2%; 95%IC: -13,8 - -6,6); hanno trascorso più ore notturne nell'intervallo target (differenza 12,3%; 95%IC: 8,3-16,2) e avevano livelli di HbA1c più bassi (differenza -0,31%). Lo studio evidenzia inoltre che le donne randomizzate al sistema ibrido durante il primo trimestre avevano un pTIR più elevato delle donne randomizzate dopo la 12ª settimana gestazionale, suggerendo possibili benefici di un'applicazione precoce di questa tecnologia. L'utilizzo del sistema CamAPS FX in gravidanza è stato associato anche a benefici sulla qualità di vita. Le donne hanno infatti riferito di sentirsi più "normali", di dormire meglio e grazie, all'aumento del pTIR, di preoccuparsi meno per i rischi per il bambino e per l'eventualità di essere giudicate negativamente dagli operatori sanitari. La maggior parte delle utilizzatrici ha sottolineato come il supporto intensivo ricevuto durante le fasi iniziali della gravidanza sia stato cruciale per adattarsi alla tecnologia e sviluppare fiducia nel suo utilizzo. Le donne hanno evidenziato che il raggiungimento dei target glicemici in gravidanza richiede comunque un impegno costante, sia da parte loro che del team sanitario. È stata inoltre segnalata la necessità di un'adeguata formazione per facilitare questo processo (25).

L'altro sistema HCL, ad oggi approvato per l'utilizzo in gravidanza è SmartGard - 780G, valutato nello studio randomizzato controllato CRISTAL in 95 donne in gravidanza con DMT1. All'arruolamento, circa il 96% delle partecipanti utilizzava pompe per insulina e l'HbA1c media

era del 6,5% (DS 0,6). La percentuale media di tempo trascorso nell'intervallo target (media su quattro periodi di tempo) non differiva significativamente fra i gruppi di trattamento, risultando pari al 66,5% (DS 10,0) nel gruppo HCL rispetto al 63,2% (12,4) nel gruppo in terapia insulinica standard (differenza media aggiustata 1,88% [IC 95% da -0,82 a 4,58], p=0,17). L'uso del sistema HCL ha dimostrato, tuttavia, un significativo miglioramento del pTIR durante le ore notturne, una riduzione della percentuale del pTBR sia di giorno che di notte, una minor variabilità glicemica e una maggior soddisfazione delle donne rispetto alla terapia convenzionale. Il tempo notturno nell'intervallo target è risultato significativamente più elevato nel gruppo HCL (differenza media aggiustata: 6,58% [IC 95%: 2,31-10,85], p=0,0026), mentre il tempo trascorso al di sotto dell'intervallo target, sia complessivamente (-1,34% [IC 95%: -2,19 a -0,49], p=0,0020) sia durante la notte (-1,86% [IC 95%: -2,90 a -0,81], p=0,0005), è stato inferiore rispetto alla terapia insulinica standard. Le partecipanti assegnate alla terapia HCL hanno inoltre riportato una maggiore soddisfazione per il trattamento (26).

Recentemente sono stati pubblicati anche i risultati dello studio CIRCUIT (27). Tale studio ha valutato l'uso del sistema Control IQ® rispetto alla terapia insulinica multiiniettiva in 91 donne in gravidanza con DMT1 (HbA1c media all'ingresso nello studio 7.4%). Le partecipanti che hanno utilizzato il sistema HCL hanno ottenuto un pTIR superiore del 12,6% (95% CI, 9,9-15,2; p<0,001) rispetto al gruppo di terapia standard (65,4% vs 50,3%). Inoltre, il gruppo HCL ha avuto un pTAR inferiore dell'11,4% (95% CI, 8,6-14,2; p<0,001), un pTBR inferiore dell'1,04% (95% CI, 0,6-1,48; p<0,001) e una glicemia media inferiore di 11,2 mg/dL rispetto al gruppo di terapia standard (95% CI, 7,2-16,2; p<0,001).

Gli studi e la pratica clinica hanno evidenziato i benefici dell'uso dei sistemi HCL in gravidanza nel miglioramento del controllo glicemico, tuttavia, non è ancora chiaro se questo si associ anche ad un miglioramento degli outcome della gravidanza, perché gli studi clinici non erano finalizzati a valutare questo aspetto; è comunque possibile ipotizzare che il migliorato pTIR possa riflettersi su outcome materno-fetali migliori.

I casi clinici descritti mostrano un diverso approccio alla gravidanza e un controllo glicemico differente tra le due pazienti a sottolineare da una parte l'importanza della programmazione di gravidanza e dall'altra a suggerire che il sistema ibrido ad ansa chiusa non è di per sé sufficiente a garantire l'ottimizzazione del controllo glicemico, ma che la paziente ha un ruolo chiave nella gestione di quest'ultimo.

Infatti, la paziente A ha programmato la gravidanza che è stata intrapresa quando il controllo glicemico, seppur già buono, è risultato ottimale grazie anche all'ausilio del sistema HCL. La paziente B, invece, non solo non ha programmato la gravidanza, presentando al momento del concepimento un controllo glicemico non adeguato, ma non è neanche mai riuscita a raggiungere valori glicemici soddisfacenti, prossimi a quelli raccomandati in gravidanza, nonostante l'applicazione del sistema HCL. La paziente A ha mostrato una maggiore aderenza alle indicazioni dietetico-comportamenti ed ha mostrato un progressivo apprendimento nella gestione del dispositivo, seguendo le modifica dei parametri e l'utilizzo delle funzioni del sistema HCL suggerite nel corso delle visite. La paziente B, invece, sembra non aver avuto sufficiente fiducia nel dispositivo dato che lo scollegava durante la notte per paura di episodi ipoglicemici, nonostante questo sistema tenda a prevenirli mediante una riduzione della somministrazione di insulina sulla base dei valori glicemici rilevati dal CGM, fino a completa sospensione. Inoltre, la paziente non seguiva i suggerimenti forniti per ottimizzare il controllo post-prandiale della glicemia, quali ad esempio l'attivazione della funzione *boost* che consente di incrementare l'aggressività post-prandiale, o l'anticipo della comunicazione del bolo almeno 30 minuti prima del pasto. Da sottolineare anche che la conta dei carboidrati non veniva eseguita e le indicazioni dietetiche non venivano applicate, con conseguente notevole incremento ponderale.

La differenza nel controllo glicemico sia al concepimento, sia in corso di gravidanza si riflette sui diversi outcome materno-fetali. Infatti, la paziente del caso A non ha avuto sostanziali complicanze in corso di gravidanza e il suo neonato risultava normopeso senza particolari complicanze perinatali; mentre la paziente del caso B ha sviluppato gestosi e ha partorito un bimbo LGA che ha sviluppato ipoglicemia neonatale protratta, richiedendo accesso in terapia intensiva neonatale.

Il confronto di questi due casi vuole sottolineare come nonostante entrambe le donne siano state seguite dallo stesso team multidisciplinare ed abbiamo utilizzato il medesimo sistema ibrido ad ansa chiusa, sussiste una

grande differenza interindividuale legata all'educazione della paziente circa la gestione del DMT1. La gestione del DMT1, soprattutto in gravidanza, necessita ancora di un importante contributo personale al fine di ottenere un controllo glicemico soddisfacente per prevenire eventuali complicanze per la mamma e per il nascituro.

BIBLIOGRAFIA

1. Chivese T, Hoegfeldt CA, Werfalli M, et al. IDF Diabetes Atlas: The prevalence of pre-existing diabetes in pregnancy – A systematic review and meta-analysis of studies published during 2010–2020. Diabetes Res Clin Pract. 2022; 183. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109049
2. Jensen DM DPMPLOPWJMM et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. Diabetes Care 2004. 2004; 27:2819-2823.
3. Jovanovič L, Liang Y, Weng W, Hamilton M, Chen L, Wintfeld N. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. Diabetes Metab Res Rev. 2015; 31(7). doi: 10.1002/dmrr.2656.
4. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(3). doi: 10.1016/S2213-8587(20)30406-X.
5. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: A Study of Discordant Sibships. Diabetes. 2000; 49(12). doi: 10.2337/diabetes.49.12.2208.
6. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, et al. Maternal gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes, and type 2 diabetes during pregnancy and risk of ADHD in offspring. Diabetes Care. 2018; 41(12). doi: 10.2337/dc18-0733.
7. Newman C, Egan AM, Ahern T, et al. Retrospective national cohort study of pregnancy outcomes for women with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Republic of Ireland. Diabetes Res Clin Pract. 2022; 189. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109947.
8. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
9. 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of care in diabetes–2025. Diabetes Care. 2025; 48:S306-S320. doi: 10.2337/dc25-S015
10. Benhalima K, Yamamoto JM. Use of continuous glucose monitoring and hybrid closed-loop therapy in pregnancy. Diabetes Obes Metab. 2024; 26(S7):74-91. doi: 10.1111/dom.15999.
11. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. The Lancet. 2017; 390(10110). doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
12. Lee TTM, Collett C, Bergford S, et al. Automated Insulin Delivery in Women with Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2023; 389(17). doi: 10.1056/nejmoa2303911.
13. Bhargava A, Bergenstal RM, Warren ML, et al. Safety and Effectiveness of MiniMedTM 780G Advanced Hybrid Closed-Loop Insulin Intensification in Adults with Insulin-Requiring Type 2 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2025; 27(5):366-375. doi: 10.1089/dia.2024.0586.
14. Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, et al. Effects of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in diabetes: A Systematic Review with Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care. American Diabetes Association Inc. 2020; 43(5):1146-1156. doi: 10.2337/dc19-1459.
15. Gao V, Snell-Bergeon JK, Malecha E, Johnson CA, Polsky S. Clinical Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Pregnancies Affected by Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2024; 26(8). doi: 10.1089/dia.2023.0548.
16. McLean A, Maple-Brown L, Murphy HR. Technology advances in diabetes pregnancy: right technology, right person, right time. Diabetologia. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 2024; 67(10):2103-2113. doi: 10.1007/s00125-024-06216-2.
17. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et all. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care. 2019; 42:1593-1603.
18. Sanusi AA, Xue Y, McIlwraith C, et al. Association of Continuous Glucose Monitoring Metrics With Pregnancy Outcomes in Patients With Preexisting Diabetes. Diabetes Care. 2024; 47(1). doi: 10.2337/dc23-0636.
19. Scott EM, Murphy HR, Kristensen KH, et al. Continuous Glucose Monitoring Metrics and Birth Weight: Informing Management of Type 1 Diabetes Throughout Pregnancy. Diabetes Care. 2022; 45(8). doi: 10.2337/dc22-0078.
20. Sobhani NC, Goemans S, Nguyen A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnancies with type 1 diabetes: small increases in time-in-range improve maternal and perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2024; 231(4). doi: 10.1016/j.ajog.2024.01.010.

21. Buschur EO, Campbell K, Pyle L, et al. Exploratory Analysis of Glycemic Control and Variability over Gestation among Pregnant Women with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2021; 23(11). doi: 10.1089/dia.2021.0138.
22. Resi V, Bianchi C, Burlina S, et al. The use of technology in diabetes in pregnancy: a position statement of expert opinion from the association of medical diabetologists (AMD), the Italian society of diabetology (SID) and the interassociative diabetes and pregnancy study group. Acta Diabetol. 2025 Nov 10. doi: 10.1007/s00592-025-02592-2. 23.
23. 23. Bally L, Thabit H, Kojzar H, et al. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5(4). doi: 10.1016/S2213-8587(17)30001-3.
24. Ware J, Boughton CK, Allen JM, et al. Cambridge hybrid closed-loop algorithm in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicentre 6-month randomised controlled trial. Lancet Digit Health. 2022; 4(4). doi: 10.1016/S2589-7500(22)00020-6.
25. Lawton J, Kimbell B, Closs M, et al. Listening to Women: Experiences of Using Closed-Loop in Type 1 Diabetes Pregnancy. Diabetes Technol Ther. 2023; 25(12). doi: 10.1089/dia.2023.0323.
26. Benhalima K, Beunen K, Van Wilder N, et al. Comparing advanced hybrid closed loop therapy and standard insulin therapy in pregnant women with type 1 diabetes (CRISTAL): a parallel-group, open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024; 12(6):390-403. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00089-5.
27. Donovan LE, Lemieux P, Dunlop AD, Yamamoto JM, Murphy HR, Simmons D, Bell RC, Chaput KH, Benham JL, Ross GP, Nerenberg KA, Booth JE, Perkins BA, Mohammad K, Ntanda HN, King JA, Tomlinson G, Feig DS; CIRCUIT Collaborative Group. Closed-Loop Insulin Delivery in Type 1 Diabetes in Pregnancy: The CIRCUIT Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 Oct 24:e2519578. doi: 10.1001/jama.2025.19578.