



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI
CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE BIOMEDICHE

Coordinatore del corso: Prof. Andrea Fausto Piana

CURRICULUM IN MEDICINA DI GENERE
DELL'UOMO, DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Responsabile di Curriculum: Prof. Giampiero Capobianco

XXX CICLO

Differenze di genere nei neonati figli di madri diabetiche

Coordinatore:

Prof. Andrea Fausto Piana

Tutor:

Prof. Giampiero Capobianco

Tesi di dottorato di:

Dott. Francesco Dessole

Anno Accademico 2016 - 2017

INTRODUZIONE.....	3
EPIDEMIOLOGIA.....	6
DIAGNOSI	11
FISIOPATOLOGIA	15
METABOLISMO DEL GLUCOSIO NELLA GRAVIDANZA FISIOLÓGICA E	
FISIOPATOLOGIA DEL DIABETE GESTAZIONALE	15
Metabolismo glucidico.....	16
Metabolismo lipidico	18
Metabolismo proteico.....	19
Alterazioni metaboliche materne e morbilità neonatale.....	19
OUTCOMES MATERNO FETALI	21
Malformazioni congenite.....	21
Morte fetale intrauterina.....	23
Ipoglicemia neonatale.....	25
Ipocalcemia neonatale	26
Policitemia ed iperbilirubinemia	27
Sindrome da distress respiratorio.....	27
Macrosomia	28
Parto pretermine.....	30
Preeclampsia	31
SCOPO DELLO STUDIO	32
MATERIALI E METODI	33
CARATTERISTICHE MATERNE	34
DIABETE TIPO I.....	34
DIABETE GESTAZIONALE IN TERAPIA INSULINICA.....	36
RISULTATI.....	38
DISCUSSIONE	47
CONCLUSIONI	53
BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUZIONE

Il diabete pregravidico e il diabete gestazionale (GDM) rappresentano un problema in aumento nell'ambito della pratica clinica in ostetricia.

Il diabete è una sindrome metabolica caratterizzata da un deficit assoluto o relativo di insulina o della sua attività, che espone tutti i tessuti ad iperglicemia cronica, che a lungo termine può causare gravi disfunzioni a carico di differenti organi. (1)

Il diabete di tipo 1 è una malattia cronica multigenica e multifattoriale determinata dall'attacco autoimmune alle β cellule delle isole di Langerhans in soggetti con suscettibilità genetica alla malattia (2)

Per diabete gestazionale si intende "L'intolleranza ai carboidrati di gravità variabile, con insorgenza o primo riscontro durante la gravidanza". (3)

Nonostante la classificazione di White si possa considerare ancora valida, un nuovo inquadramento del diabete è quello proposto dall'Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes (4) che individua 4 classi principali: diabete di tipo 1, diabete di tipo 2, diabete mellito gestazionale e altri tipi di diabete. Il diabete di tipo 1 rappresenta il 5-10% dei casi di diabete, mentre il tipo 2 rappresenta il 90-95% dei casi.

Classificazione White-Pedersen 1978

Classe A	Ridotta tolleranza glucidica senza sintomi, diabete chimico (diet only)
Classe B	Insorgenza dopo i 20 anni, durata <10 anni, assenza angiopatie
Classe C	Insorgenza tra 10 e 19 anni, durata tra 10 e 20 anni, assenza angiopatie
Classe D	Insorgenza prima dei 10 anni, durata >20 anni, segni iniziali di angiopatia
Classe E	Evidenza radiologica di calcificazione dei vasi pelvici
Classe F	Nefropatia (proteinuria >500 mg/l, creat. >2 mg/dl)
Classe G	Anamnesi positiva per aborti ripetuti
Classe H	Cardiopatia aterosclerotica clinicamente evidente
Classe R	Retinopatia o emorragia del vitreo
Classe FR	F + R
Classe T	Precedente trapianto renale

Classificazione del diabete

TIPO	CARATTERISTICHE	FENOTIPO
TIPO I	Immunomediato, predisposizione genetica Insulinopenia Complicanza: chetoacidosi	Esordio nell'infanzia e nell'adolescenza Soggetti magri
TIPO II	Insulinoresistenza Riduzione progressiva della produzione insulinica Complicanza: coma iperosmolare	Soprattutto soggetti sovrappeso con età > 50 anni Sindrome metabolica
Altri tipi	Da danno pancreatico: fibrosi cistica, alcolismo, ecc.	Vari
Gestazionale	Diabete diagnosticato in gravidanza	Frequentemente donne in sovrappeso

EPIDEMIOLOGIA

L' International Diabetes Federation (IDF) ha stimato una prevalenza del diabete mellito nel mondo nel 2011 di 366.000.000 di casi e le varie proiezioni stimano che nel 2030 sarà di circa 552.000.000 di casi.(5) Un aumento significativo del diabete preesistente durante la gravidanza è stata osservata negli Stati Uniti tra il 1999 e il 2005, passando dal 10% al 21%. (6) L'epidemiologia del diabete di tipo 1 ha suscitato l'interesse dei ricercatori solo a partire dagli anni 80, quando sono state documentate notevoli differenze geografiche nel rischio di malattia a livello mondiale.

Grazie all'azione promovente di due progetti internazionali, DIAMOND e EURODIAB, sono stati attivati anche in Italia diversi registri, che hanno contribuito nel corso degli anni all'ampliamento delle conoscenze sull'epidemiologia del diabete tramite pubblicazioni a livello internazionale. (7)

Diversi studi italiani avevano evidenziato differenze geografiche nel rischio di diabete tipo 1 all'interno dell'Italia, in particolare l'elevato rischio della Sardegna, comparabile a quello dell'area geografica a più alto rischio a livello mondiale, la Finlandia.(8)

Il primo studio collaborativo RIDI, pubblicato nel 2004,ha contribuito ad ampliare le conoscenze sulle differenze geografiche . (9)

L'analisi era basata su 3.602 casi di età 0-14 anni , registrati nel periodo 1990-1999 da parte di nove registri locali. Nell'Italia peninsulare il tasso d'incidenza era pari a 8,4/100.000 mentre il tasso nelle quattro macro-aree era così distribuito: Nord Italia 11,2; Centro Italia 9,3; Sud Italia 6,2, Sardegna 36,9/100.000.

La Sardegna possiede, insieme alla Finlandia, la più elevata prevalenza al mondo di diabete mellito di tipo 1 (la prevalenza del diabete di tipo 2 è analoga a quella delle altre popolazioni), mentre, per quanto riguarda il GDM, uno studio condotto su un ampio gruppo di gestanti sarde ha fatto emergere una notevole prevalenza (22,3%) di casi di diabete gestazionale. La regione sarda è quindi uno dei territori in cui la malattia ha un maggiore impatto e richiede pertanto più di altri un controllo valido ed efficace della stessa. (10)

Oltre alla Sardegna, è stata identificata un'altra area ad alta incidenza nel Nord-Est d'Italia, la provincia di Trento, in cui il tasso d'incidenza è pari al 18,67 per 100.000 anni-persona. (11) In Italia non è stato individuato un chiaro pattern spaziale tale da giustificare la notevole variabilità di

incidenza, questo è probabilmente dovuto ad un'ampia variabilità genetica e in misura minore a variazioni geografiche. (12)

L'influenza della predisposizione genetica viene convalidata in diversi studi. Tra questi uno studio caso-controllo condotto nella provincia di Torino dove i nati da emigrati sardi che vivono in quella provincia mantengono per almeno una generazione un aumentato rischio di sviluppare la malattia, simile a quella della popolazione sarda residente, soprattutto se entrambi i genitori sono di origine sarda. Il rischio di sviluppare la malattia nei nati da genitori entrambi sardi risulta circa doppio rispetto ai nati da un solo genitore sardo, a supporto di un forte effetto della componente genetica apparentemente "dose dipendente" e più simile a quello registrato in nazioni del Centro Europa anziché del Nord Italia. (13). In un secondo studio condotto nella provincia di Pavia è stata indagata la presenza del diabete tipo 1 in circa il 53% dei sardi residenti nella provincia (2252) di età compresa tra 26 e 57 anni, mediante la somministrazione di un questionario e con interviste ai pazienti e ai medici curanti. La prevalenza di diabete tipo 1 standardizzata sulla popolazione italiana è risultata del 2,63/1000. Tale prevalenza appare superiore a quella riscontrata nelle ricerche condotte nella popolazione generale in altre aree dell'Italia settentrionale, e confermerebbe l'importante ruolo della suscettibilità genetica nell'insorgenza della malattia, come dimostrato anche da analoghe analisi nei bambini. L'analisi dell'età di insorgenza in relazione all'età dell'emigrazione indicherebbe un periodo più lungo di latenza nei soggetti emigrati in età più giovane, come se, nei suscettibili, l'emigrazione costituisse un fattore protettivo.(14)

Numerosi fattori di rischio e fattori ambientali sono stati correlati, in studi epidemiologici, all'incidenza del diabete tipo 1. La maggior parte di questi sono fattori non modificabili o la cui modifica non rappresenta una strategia fattibile per l'attuazione di strategie di misure preventive.

La maggior parte degli studi ecologici sui fattori di rischio per il diabete tipo 1 è stata condotta in Sardegna, allo scopo di cercare una spiegazione alla elevata incidenza della regione.

In Sardegna tra i fattori ecologici correlati con il diabete nessuno è stato riconosciuto come causa effettiva dello sviluppo del diabete nella popolazione sarda.

In Sardegna, l'unica regione italiana dove il consumo di nitrati è stato studiato, non sono state trovate correlazioni significative tra il contenuto di nitrati nell'acqua potabile, nell'acqua minerale imbottigliata e l'incidenza di diabete. (15)

Un altro studio che ha analizzato solo il contenuto di nitrati nelle acque potabili ha mostrato un trend inverso tra concentrazione di nitrati e incidenza del diabete.(16)

Per quanto riguarda il consumo di latte vaccino, fattore alimentare correlato con l'incidenza del diabete il cui ruolo è supportato anche da numerosi studi in vitro, in Sardegna è stata riscontrata una correlazione positiva tra l'incidenza di diabete tipo 1 e l'allattamento al seno, al contrario di quanto riscontrato in tutti gli altri paesi del mondo. (17)

Non è stata invece rilevata correlazione tra l'incidenza del diabete tipo 1 e i livelli di assunzione di caseine del tipo A1 e B ritenute diabetogene. Il ruolo della vitamina D nella patogenesi del diabete è stato ipotizzato sulla base di studi epidemiologici e da diversi studi condotti in Finlandia in cui il supplemento di vitamina D3 alla nascita sembrerebbe proteggere nei confronti dello sviluppo del diabete tipo 1. Inoltre la 1,25 diidrossi-vitamina D3 può agire come immunomodulatore. Uno studio condotto nel Lazio nei soggetti neo diagnosticati ha mostrato che i livelli di vitamina 25 OH D e 1,25 OH D erano significativamente inferiori nei pazienti rispetto ai controlli ($p < 0,01$ and $p < 0,03$, rispettivamente). Non è stata rilevata alcuna correlazione con l'età, il sesso o la stagionalità all'esordio. Questi risultati suggeriscono un ruolo della vitamina D anche in popolazioni del sud Europa e non solo in quelle del nord Europa caratterizzate da bassa esposizione alla luce solare. (18)

Considerando il ruolo del glutine si è visto che una dieta priva di glutine non influenza l'autoimmunità umorale, ma può avere un effetto benefico sulla preservazione della funzione delle beta cellule nei soggetti a rischio di diabete tipo I. (19)

Nell'isola non sembrerebbe sussistere alcuna relazione tra le aree con elevata prevalenza di diabete tipo I e le aree con elevata morbilità malarica. In uno studio sul rapporto malaria, favismo e diabete tipo 1 si è arrivati alla conclusione che né l'alta malaricità, né l'elevata diffusione del favismo rendono conto dell'alto rischio di diabete tipo 1 nella popolazione sarda. Risultati contrastanti sono stati ottenuti per quanto riguarda la correlazione con la prevalenza di carenza G6PD. (20)

In Sardegna non è stata individuata alcuna correlazione con fattori ambientali quali effetto della temperatura e delle precipitazioni. Ad esempio, la provincia di Sassari che ha relativamente la più bassa incidenza della malattia ha anche la più bassa temperatura media e il più alto tasso di precipitazione. (21) In Sardegna, la frequenza degli occhi celesti nei soggetti affetti da diabete tipo 1 è 2 volte quella dei controlli (5,8% vs 2,6%) e significativamente più elevata dell'atteso sulla base della frequenza nella popolazione generale. L'analisi eseguita con regressione logistica ha mostrato che solo gli occhi celesti sono un fattore predittivo indipendente per il diabete tipo 1 [OR per gli occhi celesti=2,2 (1,1-4,4) (22)

Concludendo si può dire che numerosi sono stati finora i fattori ambientali studiati nel mondo e in particolare in Italia allo scopo di individuare possibili spiegazioni all'ampia variazione di incidenza

sul territorio nazionale. I risultati ottenuti non sono sempre stati concordi con quanto individuato in altri paesi e in popolazioni differenti e non ha consentito di individuare chiari pattern di rischio se non quelli, ben noti, dei markers immunologici e genetici.

Per quanto invece riguarda il diabete gestazionale, questa è da oltre 40 anni oggetto di un acceso dibattito tra le organizzazioni scientifiche. I diversi criteri diagnostici usati, i differenti metodi di screening unitamente alle diverse caratteristiche etniche delle popolazioni esaminate, hanno reso difficile stimarne l'esatta prevalenza. (23) Un editoriale del Lancet del 2008, suggerisce per l'incidenza del GDM un'immagine a spirale stimando la prevalenza del GDM pari al 5% di tutte le gravidanze. (24)

Le linee guida dell'*American Diabetes Association* stimano che il 7% di tutte le gravide risultano affette da diabete gestazionale. (25). Nel lavoro di recente pubblicato sul BMJ, il diabete gestazionale viene definita come la complicanza più frequente in gravidanza che interessa circa il 10% delle gestanti con importanti ripercussioni sulla salute materna e fetale, anche a distanza di anni dal parto. (26)

L'incidenza del GDM aumenta con l'età, altri fattori di rischio sono considerati la presenza di GDM in una gravidanza precedente (tasso di recidiva nelle gravidanze successive del 30-84%, alterata tolleranza glucidica e obesità pregravidica, pregressa macrosomia fetale, familiarità positiva per diabete mellito, sindrome dell'ovaio policistico e l'appartenenza a etnie a elevata incidenza di diabete tipo 2 come popolazioni dell'Asia meridionale, afro-caraibiche e del Medio Oriente. (27)

L'influenza dell'etnia di appartenenza sulla prevalenza del GDM era stata precedentemente dimostrata da uno studio condotto in California su più di 200.000 donne in gravidanza; a fronte di una prevalenza generale del GDM pari a 7,5%, lo studio ha riportato una prevalenza del 4,9% tra le donne bianche, 5,2% tra le donne nere, 8,6% tra le ispaniche, 10,3% tra le asiatiche e isole del Pacifico. (28)

Analogamente a quanto riportato per altri paesi, anche gli studi italiani non permettono di definire in maniera precisa la frequenza del GDM nelle popolazioni esaminate in quanto si tratta di studi che hanno riguardato coorti numericamente poco significative e spesso comprendenti donne con uno o più fattori di rischio per GDM. In Italia gli studi epidemiologici più rappresentativi sul diabete gestazionale sono stati condotti negli anni 90. (Vedi Tab.) Quasi tutti sono stati condotti attraverso la procedura in due fasi (test di screening + OGTT nei casi positivi) che si riferiscono a circa 13 mila gravidanze, riportano un'ampia variabilità della prevalenza del GDM che risulta compresa tra il 2,4% di Scandiano e il 12,4% di uno studio multicentrico svolto in Lombardia.

Uno studio più recente condotto in Sardegna, notoriamente a elevata incidenza di diabete mellito tipo 1, ha riportato su una popolazione di 1103 donne, una prevalenza del GDM pari al 22,3%, di cui il 28,4% è stato diagnosticato tra la 16^a e la 18^a settimana, il 25,9% tra la 24^a e la 26^a settimana e il 44,5% tra la 30^a e la 32^a settimana. (29-30-31-32-33-34-35-36)

Epidemiologia del diabete gestazionale in Italia

Autore	Città/Regione	Casi (N)	Casi con GDM (N)	Prevalenza del GDM (%)
Miselli	Scandiano	5073	112	2,2
Tardioli	Assisi	228	11	4,8
Lapolla	Padova	490	53	10,8
Bonomo	Lombardia	704	90	12,8
Piva	Vicenza	1014	46	4,6
Corrado	Messina	1000	46	4,6
Di Cianni	Pisa	3950	333	8,43
Murgia	Sardegna	1103	247	22,3
<i>Totale</i>		<i>13.562</i>	<i>927</i>	<i>6,83</i>

Gli Autori hanno interpretato questo risultato facendo riferimento alle caratteristiche genetiche e immunologiche della popolazione sarda e all'elevata incidenza di diabete tipo 1 in questa regione. Quest'osservazione trova conferma nel fatto che le donne identificate come GDM avevano un BMI pregravidico medio di 22,5 kg/m² (le obese erano solo il 4,9%), certamente più basso di quello riportato in altre popolazioni di donne italiane e straniere con GDM.

L'aumentata prevalenza delle varie forme di diabete, nell'era moderna rispetto al passato, potrebbe essere influenzata oltre che dai già citati fattori demografici, da una condizione di iperglicemia ed eccesso di nutrienti. L'obesità pregravidica e l'eccessivo aumento di peso in gravidanza predispongono le donne ad un aumentato rischio di GDM e allo sviluppo di diabete mellito di tipo II. (37)

Nella definizione della prevalenza del diabete, oltre ai fattori demografici ed individuali, riveste un'importanza fondamentale la definizione del diabete e il metodo di screening utilizzato. Infatti, nonostante ben quattro conferenze internazionali abbiano cercato di definire con precisione criteri di screening uniformi a livello mondiale, la definizione e il metodo di screening del diabete gestazionale varia da paese a paese, e questo rende difficile una quantificazione della prevalenza globale di questa malattia.

DIAGNOSI

Riguardo le modalità di screening e diagnosi del GDM un lungo dibattito si è sviluppato negli anni, specie in relazione ai metodi (screening universale o selettivo) e ai valori “soglia” della glicemia. Le revisioni sistematiche della letteratura hanno evidenziato la mancanza di evidenze per tutti i metodi adottati e la necessità di ridefinire a livello internazionale le modalità di screening e diagnosi del GDM. Fino al 2011, l’ADA ha raccomandato uno screening precoce (14-18 settimane) per le donne ad alto rischio, un test di screening tra 24-28 settimane di gestazione per quelle a medio rischio e nessun test per quelle a basso rischio (età inferiore ai 25 anni, di normale peso pre-gravidico, appartenenti a un’etnia a basso rischio, senza familiarità o storia personale di DM o IGT e precedente gravidanza senza complicanze). Il test di tolleranza glucidica raccomandato dall’ADA è stato tradizionalmente l’OGTT con 100 g di glucosio, interpretato secondo i criteri di Carpenter e Coustan. (38) Nel 2011, in seguito alla pubblicazione dei risultati dello studio HAPO(39) che ha mostrato una correlazione lineare tra l’aumento degli esiti avversi della gravidanza(macrosomia, taglio cesareo , iperinsulinismo fetale, e ipoglicemia neonatale) e l’aumento dei livelli di glicemia materna, l’ADA ha modificato le proprie raccomandazioni tentando di uniformare i criteri di screening e di diagnosi.(40)

Secondo le nuove linee guida ADA, tutte le donne non diabetiche dovrebbero sottoporsi a un OGTT con 75g di glucosio tra la 24-28° settimana, interpretato in base ai valori soglia definiti dal panel dell’*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*. In realtà, a distanza di tre anni, solo poche nazioni le hanno adottate, perché hanno suscitato una serie di critiche legate soprattutto al notevole incremento della prevalenza e a un non favorevole rapporto costo-beneficio. In Italia, dopo appena un anno dall’ adozione delle raccomandazioni IADSPG, è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del Gennaio 2011 un aggiornamento elaborato da AMD-SID, dall’Istituto Superiore di Sanità e dal CeVe-As (Centro per la valutazione dell’efficacia dell’assistenza sanitaria), basato sulle più recenti evidenze scientifiche, con l’obiettivo di migliorare la gestione multidisciplinare della malattia. In Italia tali raccomandazioni sono state di recente recepite, Francesco Dessole – Differenze di genere nei neonati figli di madri diabetiche – Tesi di dottorato in “Medicina di genere dell’uomo, della donna e del bambino” – Università degli studi di Sassari

sebbene non in maniera globale, con un documento condiviso approvato dalle Società Scientifiche Diabetologiche SID-AMD, dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria (41)

Malgrado la suddetta mancanza di uniformità nella diagnosi di diabete gestazionale tutte le organizzazioni sanitarie internazionali sono d'accordo sull'epoca più idonea per eseguire lo screening per il GDM, che è tra 24 e 28 settimane di gestazione, periodo nel quale i cambiamenti metabolici apportati dagli ormoni gravidici danno luogo al maggior incremento dell'insulina resistenza materna, fattore fondamentale per la comparsa del GDM. Un 'insorgenza più precoce del diabete in gravidanza è spesso legata alla presenza di alterazioni metaboliche non diagnosticate prima della gravidanza, o all'esistenza di importanti fattori di rischio, come l'obesità o diabete gestazionale nella precedente gravidanza.

Si discute ancora oggi, invece, se utilizzare per la diagnosi l' OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) con 75 g di glucosio, secondo le indicazioni della World Health Organization (WHO) , o quello con 100 g e della durata di 3 ore, consigliato fino a qualche anno fa, dai ginecologi statunitensi, dall' American Diabetes Association (ADA).

Un altro argomento controverso riguarda l'utilità e la sostenibilità di uno screening rivolto a tutte le donne in gravidanza , rispetto ad uno mirato solo alle gestanti con una più alta probabilità di sviluppare la malattia e quindi più facilmente identificabili attraverso alcuni fattori di rischio. Questo eviterebbe a molte donne di sottoporsi a inutili esami di laboratorio e ridurrebbe il ricorso a una eccessiva medicalizzazione in gravidanza. Proprio per evitare di sottoporre tutte le gestanti all'OGTT, è stato ideato negli anni 70, da O'Sullivan, un test di pre-screening (minicarico di glucosio con 50 g, della durata di 1 ora) che identificava le donne a rischio per il GDM, alle quali veniva successivamente somministrato un altro test da carico, ovvero un OGTT con 100 g di glucosio, della durata di 3 ore, e la diagnosi di GDM veniva posta solo in presenza di almeno due valori alterati. Negli anni si è visto che l'attendibilità del minicarico non era elevata e che la presenza di un solo valore patologico all'OGTT si associava a una elevata frequenza di complicanze , sia durante la gravidanza sia a distanza dal parto.

La linea guida Antenatal care prodotta in Regno Unito dal gruppo collaborativo National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCCWCH) sulla base di una revisione sistematica della letteratura ha considerato che emergono tre principali controversie:

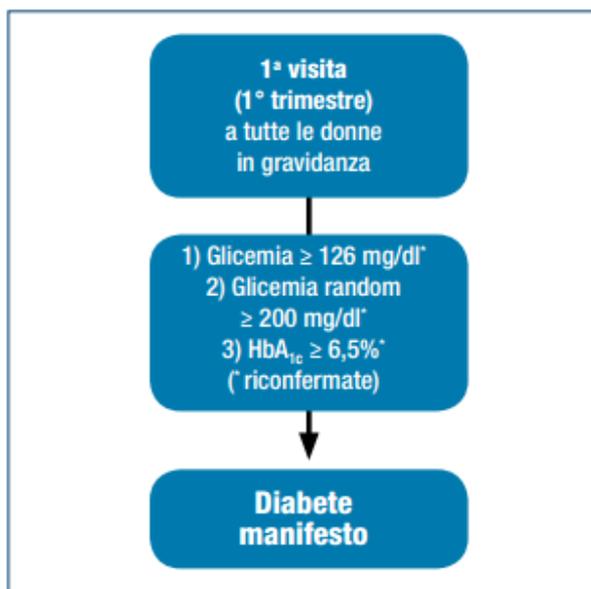
1) è discutibile che sia necessario uno screening universale per le gravide sottoponendole ad un test da carico. Sarebbe più opportuno identificare delle categorie a rischio;

2) prima del 2005 non vi era alcuna prova che il trattamento migliorasse gli esiti. In seguito due grandi studi randomizzati e controllati hanno rilevato che lo screening e il trattamento del diabete gestazionale riduceva il rischio di macrosomia e distocia di spalla. Lo studio HAPO, che ha esaminato 25.000 donne, ha rilevato che gli esiti avversi sono direttamente e proporzionalmente correlati al mancato controllo glicemico. Ma non è ancora chiaramente definibile un cut-off a cui attribuire un valore discriminante tra normale e anormale;

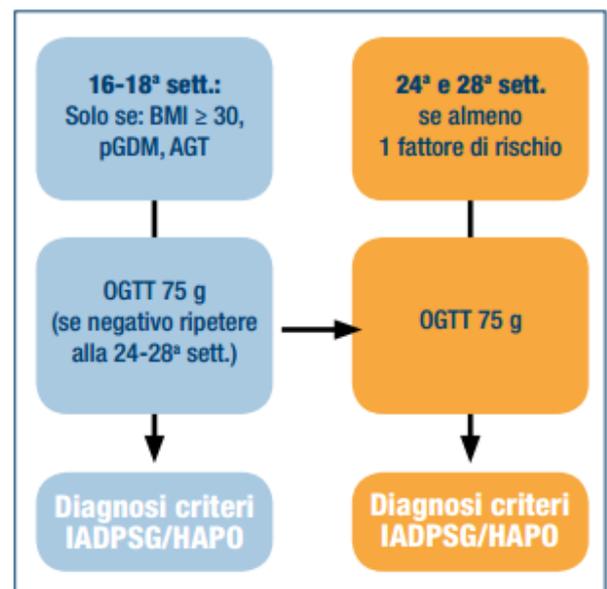
3) L'International Study Group for Gestational Diabetes e l' American Diabetes Association hanno raccomandato nuovi criteri per la diagnosi del diabete gestazionale. Tali criteri si basano sugli outcomes delle gravidanze , e i cut-off sono stati definiti in base al rischio per una donna di sperimentare eventi avversi. L'adozione di questi nuovi criteri ha però raddoppiato o triplicato il numero delle diagnosi di GDM. Questo comporta un costo extra di 2,5 miliardi dollari l'anno negli Stati Uniti. E prove certe che i nuovi criteri possano migliorare gli outcomes non ci sono ancora.

Di certo, per ora, ci sono gli aumenti della spesa sanitaria dettati da fattori inconfutabili quali, l'aumento delle visite specialistiche, dei controlli ecografici, delle induzioni dei travagli di parto e della vendita dei reflattometri.

(Virginia A. Moyer on behalf of Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. preventive services task force raccomandation statement



Screening per il diabete manifesto in gravidanza.



Screening per il diabete gestazionale.

Screening del GDM

PRIMA	ADESSO
Valutazione dei fattori di rischio <ul style="list-style-type: none">• Basso: non necessita di eseguire lo screening• Medio: screening alla 24-28^a sett.: con minicarico, se positivo OGTT 100 g• Alto: screening alla prima visita in gravidanza con minicarico, se positivo OGTT 100 g (OGTT da ripetere alla 24-28^a sett., se negativo)	Valutazione dei fattori di rischio <ul style="list-style-type: none">• Basso: non necessita di eseguire lo screening• Medio: screening alla 24-28^a sett.: con OGTT 75 g• Alto: screening alla 18-20^a sett. con OGTT 75 g (OGTT da ripetere alla 24-28^a sett., se negativo)
Minicarico (GCT 50 g)	Il minicarico è stato abolito

OGTT diagnostico

PRIMA	ADESSO
OGTT 100 g (3 ore) Basale: 95 (mg/dl) 60': 180 120': 155 180': 140	OGTT 75 g (2 ore) Basale: 92 (mg/dl) 60': 180 120': 153
Diagnosi GDM: ≥ 2 valori alterati	Diagnosi GDM: ≥ 1 valore alterato

FATTORI DI RISCHIO CONSIDERATI PER LO SCREENING DEL GDM

1. Età (≥ 35 anni)
2. Sovrappeso e/o obesità prima della gravidanza (BMI ≥ 25 kg/m²)
3. Diagnosi di diabete gestazionale in una precedente gravidanza
4. Aver partorito un bimbo di peso ≥ 4500 g (macrosoma)
5. Familiarità di 1° grado per il DMT2
6. Etnie a elevato rischio per il GDM: Asia meridionale (in particolare India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto)

FISIOPATOLOGIA

METABOLISMO DEL GLUCOSIO NELLA GRAVIDANZA FISIOLOGICA E FISIOPATOLOGIA DEL DIABETE GESTAZIONALE

La gravidanza è caratterizzata da un complesso rimaneggiamento endocrino metabolico finalizzato a garantire il necessario apporto di nutrienti al feto e a preparare adeguatamente l'organismo materno al parto e alla lattazione.

La normale risposta dell'organismo materno alla gravidanza, caratterizzata da insulino-resistenza, iperlipemia, aumento dei fattori della coagulazione e della componente infiammatoria, può essere considerata una transitoria "escursione fisiologica nella sindrome metabolica" ed uno stress-test per il metabolismo glico-lipidico che richiede, per il raggiungimento di un nuovo equilibrio metabolico, un aumento della secrezione insulinica. Nella gravidanza fisiologica si modifica il metabolismo del glucosio per favorire lo sviluppo nell'unità fetoplacentare. La richiesta insulinica in gravidanza aumenta del 30% e la sensibilità insulinica si riduce del 44%.

Un deficit di risposta insulinica, assoluto o relativo ed in rapporto al periodo di insorgenza preconcezionale, precoce o tardivo, determina, in gravidanza, una serie di alterazioni nel passaggio transplacentare di nutrienti che condizionano uno stato di iperinsulinismo fetali.

Nelle forme più lievi, come nel diabete gestazionale con normale glicemia a digiuno, queste alterazioni sono caratterizzate da esagerate escursioni glicemiche post-prandiali. Nelle forme più gravi di deficit insulinico si verificano iperglicemia a digiuno e un ulteriore aumento delle escursioni glicemiche post-prandiali.

Le principali modificazioni metaboliche che si osservano in gravidanza si possono riassumere in un aumento della risposta cellulare, mediata nelle prime fasi della gravidanza da estrogeni e progesterone, una riduzione della sensibilità insulinica, un modesto aumento delle glicemie, soprattutto post prandiali ed una alterazione dei livelli circolanti di acidi grassi liberi, dei trigliceridi, del colesterolo e dei fosfolipidi mediata dall'ormone lattogeno placentare (hPL).

METABOLISMO GLUCIDICO

- Riduzione della sensibilità insulinica
- Aumento della risposta -cellulare
- Modesto aumento delle glicemie postprandiali

METABOLISMO LIPIDICO

- Alterazione dei livelli circolanti di FFA Trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi Formazione di corpi chetonici (digiuno accelerato")

Francesco Dessole – Differenze di genere nei neonati figli di madri diabetiche – Tesi di dottorato in "Medicina di genere dell'uomo, della donna e del bambino" – Università degli studi di Sassari

METABOLISMO PROTEICO

- Diminuzione degli AA circolanti

Metabolismo glucidico

La condizione di insulino-resistenza che si instaura con il progredire della gravidanza, più evidente a livello del tessuto muscolare e adiposo, è una condizione fisiologica finalizzata alla crescita fetale. La minore utilizzazione del glucosio insulino-mediata da parte dell'organismo materno determina, infatti, una maggiore utilizzazione dei substrati lipidici a fini energetici e contemporaneamente garantisce al feto un maggiore apporto di carboidrati. Inoltre, la modesta ma più prolungata iperglicemia post-prandiale, che si sviluppa per effetto della minore sensibilità insulinica, favorisce il flusso di nutrienti dalla madre al feto.

La gravidanza iniziale è associata a una riduzione della glicemia a digiuno ed a una riduzione della produzione endogena di glucosio. Dalla fine del primo trimestre la sensibilità dell'insulina inizia a ridursi e, a partire dal terzo trimestre, si assiste a una riduzione del consumo di glucosio indotto dall'insulina, che si aggira intorno al 50% nelle donne magre e al 40% nelle donne obese. La causa dell'aumento della sensibilità insulinica nel primo trimestre non è nota.

La glicemia basale rimane pressoché costante fino al terzo trimestre e l'intolleranza ai carboidrati si sviluppa solo quando la secrezione cellulare non è più sufficiente a compensare la resistenza insulinica periferica. I meccanismi patogenetici del Diabete Gestazionale possono, quindi, ritenersi sovrapponibili a quelli del Diabete di tipo 2 e secondo alcuni autori il GDM potrebbe rappresentare una fase precoce del Diabete di tipo 2.

Le variazioni della secrezione e dell'azione insulinica dipendono dalle alterazioni endocrine che accompagnano la gravidanza.

I cambiamenti della funzione cellulare avvengono in parallelo con lo sviluppo dell'unità fetoplacentare e la produzione locale di ormoni quali la somatotropina corionica umana (HCS), il progesterone, il cortisolo e la prolattina. Questi ormoni sono in grado di indurre insulino-resistenza sia in vitro che in vivo. (42-43-44-45)

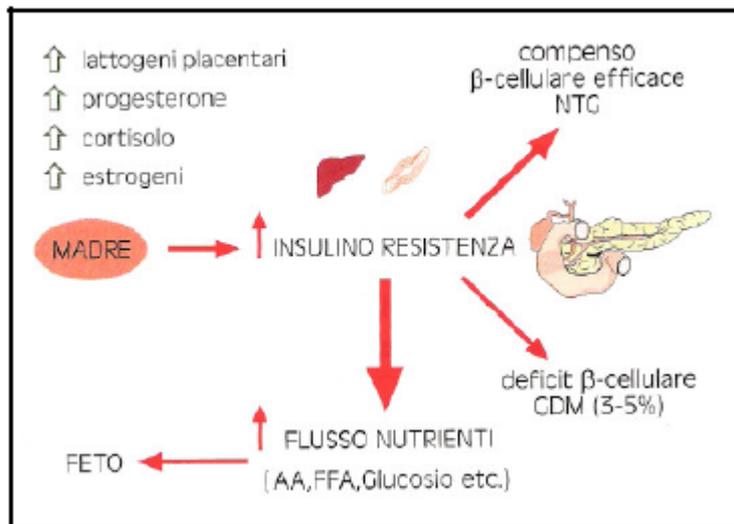


Fig. 2. Adattamenti metabolici materni e crescita fetale.

Catalano et al. hanno dimostrato che, tra le donne obese, quelle che avevano sviluppato GDM mantenevano alti livelli di insulino-resistenza durante la gravidanza. Questo suggerisce che la maggior tendenza all'insulino-resistenza nel diabete gestazionale è verosimilmente dovuta a una sottostante condizione di insulino-resistenza cronica, a cui si sovrappone quella dovuta alla gravidanza. (46-47)

Vista la frequente associazione del GDM con l'obesità materna, la patogenesi del GDM è probabilmente favorita dall'insulino-resistenza dovuta all'aumentata massa grassa. (48)

E' stata inoltre descritta un'alterazione del recettore dell'insulina che determina un difetto nella fosforilazione della tirosina nelle donne che sviluppano diabete gestazionale. Questo difetto determina una capacità di trasporto del glucosio ridotta rispetto a quanto avviene nelle donne gravide non diabetiche. (49)

Esisterebbe inoltre un'azione sul recettore insulinico mediata dalle citochine, che sarebbero implicate nel meccanismo dell'insulino resistenza.

Il recettore insulinico è un recettore tirosin-chinasico: il suo legame con l'ormone determina la fosforilazione a cascata dei mediatori intracellulari che si traduce in una modulazione del metabolismo cellulare. Le citochine sono in grado di interferire con questo segnale. Il TNF- α , una citochina infiammatoria, può indurre insulino-resistenza riducendo la fosforilazione dei residui serinici del recettore. È stato inoltre dimostrato che il TNF- α è in grado di stimolare la fosforilazione di un analogo dell'insulina, il substrato 1, che si lega al recettore bloccandolo. (50-51) Anche l'Interleuchina 6, un'altra citochina infiammatoria, induce insulino-resistenza inibendo la sintesi del trasportatore del glucosio GLUT 4 attraverso l'up-regulation dell'inibitore della citochina-3, che inibisce la fosforilazione dei recettori insulinici per i substrati 1 e 2. (52)

Francesco Dessole – Differenze di genere nei neonati figli di madri diabetiche – Tesi di dottorato in “Medicina di genere dell'uomo, della donna e del bambino” – Università degli studi di Sassari

Un altro fattore associato ad un aumentato rischio di sviluppare il GDM è l'obesità, definita come $BMI \geq 30$, associata, inoltre, a un rischio circa doppio di sviluppo di sindrome metabolica nell'infanzia. (53-54-55)

Il tessuto adiposo, a lungo considerato un tessuto passivo, partecipa attivamente a funzioni endocrine ed infiammatorie, in quanto costituito da cellule, i preadipociti, che possono differenziarsi in adipociti o macrofagi. Gli adipociti esercitano la propria funzione attraverso proteine chiamate adipochine che influenzano non solo la funzione autocrina e paracrina degli adipociti, ma sono in grado di modulare le funzioni locali e sistemiche delle cellule infiammatorie e le vie metaboliche. Un'alterata produzione di adipochine è associata a una maggiore insulino-resistenza. (56)

Il $TNF-\alpha$ funziona da adipochina pro-infiammatoria inibendo la produzione di adiponectina, una adipochina antinfiammatoria, richiamando le cellule infiammatorie del sistema immunitario e stimolando il rilascio di acidi grassi liberi. (57-58-)

L'associazione tra $TNF-\alpha$, obesità e insulino-resistenza è stata osservata per la prima volta nel 1993 da Hotamisligil et al., che dimostrando l'esistenza di un'aumentata concentrazione di $TNF-\alpha$ nel plasma e nel tessuto adiposo dei topi obesi. Anche i livelli di Interleuchina-6 sono aumentati nei soggetti obesi. (59)

In generale, nelle gravidanze complicate da diabete gestazionale, si verifica una riduzione della risposta antinfiammatoria: nel primo trimestre le concentrazioni plasmatiche di adiponectina risultano ridotte, così come le concentrazioni plasmatiche di Interleuchina-10 (un'altra citochina infiammatoria) nel terzo trimestre, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio per diabete gestazionale. (60)

E' stato pubblicato di recente un lavoro che dimostra una chiara correlazione tra bassi livelli di adiponectina nelle donne affette da diabete gestazionale e outcomes avversi. (61)

Si può quindi affermare che, in presenza di diabete gestazionale, vi è uno sbilanciamento tra i mediatori pro-infiammatori ed antinfiammatori.

Metabolismo lipidico

Le modificazioni metaboliche a livello del fegato e del tessuto adiposo determinano variazioni delle concentrazioni di trigliceridi, acidi grassi, colesterolo, lipoproteine e fosfolipidi.

Ad un'iniziale riduzione nelle prime otto settimane segue un aumento di trigliceridi, acidi grassi, colesterolo, lipoproteine e fosfolipidi.

Queste alterazioni sono dovute a due specifici meccanismi: l'aumentata sintesi epatica delle lipoproteine VLDL ricche in trigliceridi e la ridotta rimozione delle stesse, riconducibili rispettivamente all'effetto degli estrogeni esercitato sul fegato e alla bassa attività della lipoproteinlipasi e della lipasi epatica dovute all'insulino resistenza. La presenza di GDM induce uno stato di dislipidemia coerente con lo stato di insulino-resistenza; le donne con GDM presentano elevate concentrazioni di trigliceridi e valori più bassi di colesterolo HDL rispetto alle gravide normotolleranti. Gli acidi grassi, derivanti dai trigliceridi, attraversando la placenta possono contribuire alla macrosomia.

Metabolismo proteico

Le alterazioni a carico del metabolismo proteico si manifestano in gravidanza con una diminuzione degli aminoacidi circolanti, sia nella condizione di digiuno che nello stato post-prandiale. L'ipoaminoacidemia a digiuno è secondaria all'aumentata gluconeogenesi epatica, mentre l'ipoaminoacidemia postprandiale sembra conseguire ad un'accelerata utilizzazione materna e fetale, ma anche ad alterazioni del volume di distribuzione. La minore utilizzazione di aminoacidi a scopo energetico, li rende disponibili per la sintesi tissutale materna, giustificata dalle modificazioni che intervengono a livello di vari organi (utero, mammelle, tessuto adiposo, fluidi extracellulari, etc.) e trasferiti al feto per le sue esigenze strutturali e nutritive. (62)

Alterazioni metaboliche materne e morbilità neonatale

Non vi sono dubbi ormai sul fatto che l'iperglicemia materna sia associata a numerosi rischi materni e fetali. Lo studio HAPO (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome), il più grande studio osservazionale internazionale sull'argomento, ha dimostrato che, l'iperglicemia materna espone il feto a maggiori rischi perinatali.

Lo studio HAPO aveva come obiettivo quello di individuare i livelli glicemici, dopo un carico di glucosio di 75 grammi somministrato tra le 24 e le 32 settimane di gestazione, che predispongono ad un maggior rischio di effetti avversi in gravidanza.

Lo studio ha dimostrato l'esistenza di una relazione tra la glicemia materna e il rischio di neonati LGA, taglio cesareo elettivo, ipoglicemia neonatale, C-peptide >90°percentile e secondariamente, rischio di pre-eclampsia, parto pretermine, distocia di spalla/parto complicato, iperbilirubinemia e necessità di terapia intensiva neonatale.

Francesco Dessole – Differenze di genere nei neonati figli di madri diabetiche – Tesi di dottorato in “Medicina di genere dell'uomo, della donna e del bambino” – Università degli studi di Sassari

Le complicanze fetali più frequenti nel diabete mellito sono: la morte intrauterina fetale, la macrosomia fetale; la Sindrome da Distress Respiratorio, l'ipoglicemia, l'iperbilirubinemia, l'ipocalcemia e l'ipomagnesemia neonatali.

Le complicanze materne, invece, sono un'aumentata incidenza di tagli cesarei, la preeclampsia, il parto pretermine. (63) A lungo termine, il GDM è associato con diabete nella madre e diabete ed obesità nel bambino. (64) Il grado di intolleranza al glucosio che non ha effetti sugli esiti della gravidanza è sconosciuto. (65)

OUTCOMES MATERNO FETALI

Malformazioni congenite

Le malformazioni congenite sono la causa del 30-50% delle morti fetali. Hanno sostituito la sindrome da distress respiratorio e la morte fetale intrauterina come le più importanti cause di morbilità e mortalità fetale ed hanno un'incidenza da 3 a 5 volte superiore rispetto alla popolazione sana.

I difetti più spesso associati al diabete si sviluppano durante l'organogenesi, prima della settima settimana, e coinvolgono i sistemi: nervoso centrale, cardiovascolare, gastrointestinale, genitourinario e scheletrico. Le malformazioni cardiache e l'agenesia sacrale/regressione caudale sono le patologie più frequenti.

E' ormai assodato che esista una stretta correlazione fra scarso controllo metabolico durante il periodo dell'organogenesi che avviene nel primo trimestre della gravidanza e malformazioni fetali. Nonostante tali conclusioni e le raccomandazioni delle associazioni internazionali che si occupano di diabete (EASD, IDF, ADA, ACOG), la maggior parte delle donne diabetiche ancora non riesce a pianificare la propria gravidanza e spesso intraprende una gravidanza senza un buon controllo metabolico.

A questo proposito l' ADA (American Diabetes Association) raccomanda "in epoca precocenzionale", al fine di prevenire aborti spontanei in eccesso e malformazioni congenite, dei valori di HbA1c il più vicino possibile al normale.(66-67)

Le linee guida del NICE raccomandano un livello di HbA1c <6,1% (68); l'IDF suggerisce come obiettivo un valore di HbA1c <6,5% o 7% se il paziente è in terapia con insulina .(69)

Per le pazienti affette da diabete che stanno pianificando una gravidanza, e poi anche durante la gravidanza l' Australian Diabetes Society suggerisce livelli di HbA1c $\leq 7\%$ per il diabete di tipo I e HbA1c $\leq 6\%$ di tipo 2 casi. (70)

Si ipotizza che sia soprattutto l'iperglicemia il fattore più importante nella genesi delle malformazioni. Secondo alcuni autori l'alterazione del metabolismo ossidativo tramite la produzione di radicali liberi dell' O₂ sarebbe responsabile dell'inibizione della glicolisi durante l'embriogenesi.

Shaefer et al. hanno identificato un rischio doppio di anomalie congenite con livelli di glicemia a digiuno maggiori di 120 mg/dl identificati durante la gravidanza. (71)

La patogenesi delle malformazioni, è molto complessa e può avere un'origine multifattoriale. È stata stabilita una forte associazione tra l'iperglicemia e le malformazioni, ma non è stato tuttora stabilito il meccanismo preciso alla loro base. Si ipotizza che l'iperglicemia sia responsabile di un danneggiamento nello sviluppo del sacco vitellino, di un incremento della produzione e liberazione di radicali liberi dell'ossigeno, deficienza di mioinositolo ed acido arachidonico e alterata trasduzione dei segnali; nuove evidenze suggeriscono che le embriopatie possono essere collegate ad alterazioni dei segnali intracellulari mediati da derivati dell'inositolo e precursori delle prostaglandine, come l'acido arachidonico. Inoltre, come risultato dell'incremento di questi substrati, possono presentarsi effetti genotossici, che possono causare danni morfologici nel feto. (72)

Attualmente vi è un accordo sul legame tra fattori epigenetici e molte patologie umane, compreso il diabete. I fattori epigenetici, mediante diversi tipi di reazioni, possono mediare l'interfaccia tra geni ed ambiente, comportando quindi l'attivazione o inibizione della trascrizione genica, o , a volte, il suo silenziamento.

Le più importanti reazioni epigenetiche che alterano la trascrizione genica sono l'acetilazione e la metilazione. Queste reazioni interessano più frequentemente la coda degli istoni , le proteine nel quale il DNA è avvolto.

Brownlee et al. hanno dimostrato in uno studio eseguito su cellule endoteliali aortiche umani, che eccessive concentrazioni di specie reattive dell'ossigeno (ROS) derivanti da una condizione di iperglicemia, possono indurre monometilazione della Lisina dell'istone 3 che incrementa l'espressione della subunità p65 del fattore nucleare kappa beta. Questa reazione è responsabile dell'aumento della trascrizione delle cellule di adesione molecolare vascolari tipo 1 e della MCP1 (proteina chemioattrattante i monociti 1), che sono entrambe relazionate con la patologia arteriosa indotta dall'iperglicemia. Inoltre, questa reazione persiste dopo sei giorni di successiva normoglicemia, supportando il concetto della memoria metabolica.(73)

Alcuni studi mostrano che l'acido folico, che è un donatore di metili, previene il danno genomico in linfociti umani in vitro e probabilmente anche la genotossicità e la citotossicità, e potrebbe avere effetti citostatici sul genoma umano. (74)

Recentemente è stata dimostrata un'associazione tra i folati e la vitamina B12 con la sintesi e la metilazione del DNA. Studi randomizzati hanno mostrato che una supplementazione di acido folico nel periodo periconcezionale può ridurre la frequenza del 'midline' dei difetti embrionali, come

difetti cardiaci, orofacciali e aborti. La deficienza di acido folico in gravidanza è associata a alterata crescita e replicazione cellulare che può indurre anemia megaloblastica, aborti spontanei, malformazioni fetali, distacco di placenta, parto pretermine e basso peso alla nascita. (75)

Molte associazioni mediche come l'American College of Obstetrician and Gynecologists, raccomandano l'assunzione di alte dosi di acido folico (4-5-mg/die) nelle donne diabetiche prima e durante la gravidanza per ridurre il rischio di malformazioni congenite, dose che è 10 volte maggiore rispetto alle donne non diabetiche.

Morte fetale intrauterina

Si definisce morte fetale intrauterina la morte fetale che avviene oltre le 20 settimane di gravidanza. Per morte perinatale intendiamo la morte del neonato entro il 28 giorno dalla nascita.

La morte intrauterina rappresenta la più temibile complicanza del diabete. Tale evento avverso è più frequente dopo la 36a settimana.

Nel diabete di tipo I e tipo II la mortalità perinatale, precoce e tardiva, ha subito una drastica diminuzione in rapporto alle migliorate capacità assistenziali e, soprattutto, in rapporto all'evoluzione del concetto di euglicemia in gravidanza, passando dal 22% degli anni '60 ai livelli attuali sovrapponibili a quelli di una popolazione non diabetica, quando il controllo glicemico e ostetrico di queste pazienti è ottimizzato.

Prima della scoperta dell'insulina, la probabilità di successo delle gravidanze di donne con diabete pregestazionale era molto bassa: il tasso di mortalità perinatale si aggirava intorno al 65% e la mortalità materna era circa del 30%. con l'inserimento della terapia insulinica nella pratica clinica, la mortalità materna ha subito una drammatica riduzione. Nonostante il miglioramento dell'outcome materno, fino agli anni '60, il tasso di mortalità fetale è rimasto alto. Con l'incremento delle cure neonatali, come il monitoraggio fetale, il controllo glicemico, l'ecografia, l'induzione al parto e le cure neonatali avanzate, il tasso di mortalità è diminuito drasticamente. Secondo il National Centre of Health Statistic Report del 2003 la morte fetale è avvenuta in 6.23/1000 casi.(77) Si evidenzia un rischio aumentato nelle donne di razza nera non ispaniche (11.56/1000 casi), nelle adolescenti, nelle donne con età superiore ai 35 anni e nelle gravidanze multiple (16.52/1000 casi). Altri fattori di rischio sono importanti da considerare, come l'obesità, un pregresso taglio cesareo, malformazioni congenite e IUGR.(78). L'obesità materna sarebbe legata a un rischio doppio di morte fetale intrauterina. (79)

Numerosi studi hanno valutato il rischio di morte fetale intrauterina nel diabete pregravidico e nel diabete gestazionale. Dalla letteratura emergono una serie di dati contrastanti. Il rischio sembra essere più alto nelle donne con diabete tipo II, rispetto alle donne con diabete tipo I. (80)

Da una recente review (86) emerge invece la prevalenza di mortalità perinatale nel diabete tipo I era del 2.05% contro il 3,36% del diabete tipo II mentre la prevalenza di morte fetale intrauterina era maggiore nel diabete tipo I rispetto al diabete tipo II(2.8% vs 1.9%).

Anche le donne che sviluppano diabete gestazionale sembrano avere un aumentato rischio di morte fetale intrauterina, anche se i dati che supportano questa affermazione non sono consistenti come quelli relativi al diabete pregravidico.

Da una review pubblicata nel 2007 sul *Journal of Obstetrics and Gynecology* emerge come nonostante il miglioramento nel management del diabete in gravidanza, l'incidenza di feto "nato morto" nelle donne con diabete di tipo II DM sarebbe 2,5 volte superiore rispetto alle donne non diabetiche mentre le donne affette da diabete gestazionale avrebbero un tasso di incidenza simile a quello della popolazione generale.(81)

Nella stessa review, Silver et al. hanno concluso che le cause di morte fetale sono numerose e che, nella maggior parte dei casi, non vengono accertate.

Le cause che possono intervenire nel determinismo di una tale complicanza sono: malformazioni fetali, aneuploidia, malformazioni placentari, insufficienza placentare, infezioni fetali, emorragia materno-fetale, ipertensione, infezioni sistemiche e sepsi materna, patologie materne come LES e sindrome da anticorpi antifosfolipidi, l'obesità materna.(82) L'obesità materna è associata a un rischio raddoppiato di morte fetale intrauterina. I feti con anomalie congenite sono più a rischio di morte intrauterina, e le donne affette da diabete hanno una probabilità tre volte maggiore di avere feti malformati. La presenza di IUGR è associata al diabete con complicanze vascolari e rappresenta un forte fattore di rischio per morte fetale.

Spesso la causa è sconosciuta: nella pratica clinica solo nel 50% dei casi si riesce ad identificare una causa precisa.

Si ipotizza un ruolo importante della ipossia cronica intrauterina. I fattori che contribuiscono all'asfissia intrauterina sono: 1) la vasculopatia diabetica o preeclampsia con rallentamento della crescita fetale 2) la chetoacidosi diabetica per l'instaurarsi di ipovolemia ed ipotensione dovuta alla disidratazione; 3) l'iperglicemia o 4) l'iperinsulinemia fetale che aumenta il tasso metabolico fetale.

Esiste un consenso condiviso sul fatto che l'iperglicemia e lo scarso controllo glicemico contribuiscano significativamente al verificarsi di una morte fetale.

L'iperglicemia fetale potrebbe determinare un accumulo di acido lattico come risultato dell'iperinsulinemia, che sposta il metabolismo verso le vie anaerobiche, con conseguente ipossia ed

acidosi fetale. (83) L'elemento patogenetico fondamentale sembra quindi essere uno stato asfittico fetale, da deficit di ossigenazione e da accumulo di PCO₂. Si verifica maggiormente dopo la 36a settimana, soprattutto in pazienti con insufficiente controllo glicemico, preeclampsia, con feti macrosomici o in presenza di polidramnios. Le cause che portano alla morte fetale riconoscono tre percorsi, che possono interagire con diversa portata:

Asfissia fetale, per la riduzione della PO₂ e l'aumento della PCO₂;

Acidemia fetale, determinata dall'aumento della chetonemia, per attivazione di un metabolismo energetico di tipo anaerobico;

Alterato metabolismo materno-fetale anaerobico, con accumulo di radicali acidi ed esaurimento dei sistemi tampone.

Queste alterazioni metaboliche possono verificarsi attraverso quattro sistemi funzionali:

- 1) alterazione delle membrane basali dei villi coriali, con riduzione degli scambi di ossigeno;
- 2) riduzione del flusso a livello delle arterie uterine, per l'instaurarsi di una vasculopatia da scarso controllo glicemico: in questi feti coesiste infatti uno stato di policitemia (verosimilmente conseguenza dell'ipossia cronica, che promuove l'ematopoiesi extramidollare per far fronte alle esigenze ossigenative fetali), con aumento della viscosità del sangue, e di iperaggregabilità piastrinica: ciò facilita l'insorgenza di trombosi (di solito venosa), causa principale della morte fetale;
- 3) alterazioni metaboliche: la chetoacidosi e la preeclampsia determinano la riduzione del flusso ematico nello spazio intervilloso: la prima mediante il meccanismo dell'ipovolemia, dell'ipotensione e della disidratazione; la seconda mediante il vasospasmo delle arteriole spirali;
- 4) stato iperinsulinemico con conseguente aumento del consumo di O₂ fetale e riduzione della concentrazione di O₂ a livello del sistema arterioso.

Le altre ipotesi patogenetiche includono lo sviluppo di una miocardiopatia da eccessivo deposito di glicogeno, un'alterata conduzione intracardiaca riconducibile a fenomeni malformativi, il verificarsi di un grave episodio ipoglicemico acuto.

Ipoglicemia neonatale

L'incidenza è del 18-49%. E' definita come una glicemia inferiore a 40mg/dl durante le prime 12 ore dal parto (25 mg/dL nel prematuro). I fattori determinanti sono sia il controllo glicemico materno durante la seconda metà della gravidanza sia il controllo glicemico materno durante il travaglio ed il parto. Se la glicemia materna media a digiuno è compresa tra 105 e 121 mg/dl il 49% dei neonati

presenta ipoglicemia, se uguale a 70 mg/dl l'ipoglicemia si verifica nel 15% dei casi. Dipende da un rapido calo della glicemia a seguito del taglio del cordone ombelicale. I figli di madre diabetica che vanno incontro ad ipoglicemia hanno elevati livelli di peptide C ed insulina libera nel cordone ombelicale alla nascita ed una maggiore risposta pancreatica al carico di glucosio. Tale situazione è abbastanza frequente e dipende dal controllo glicemico durante il parto: l'iperplasia reattiva delle cellule beta-insulari fetali (e la conseguente iperinsulinemia) sviluppatasi nel corso della gravidanza in risposta agli elevati livelli glicemici cui il feto era esposto attraverso la placenta, durante il parto risulta improvvisamente inadeguata poiché l'eccessivo apporto di glucosio cessa, e causa quindi ipoglicemia. Il neonato è generalmente asintomatico o presenta segni aspecifici (tachipnea, apnea, tremori, irritabilità). Il trattamento prevede la somministrazione di soluzione glucosata endovena o per via enterale. (84)

Ipocalcemia neonatale

Definita dai livelli sierici di calcio inferiori a 8 mg/dl (2 mmol/l) nei neonati a termine e < 7 mg/dl (1.75 mmol/l) nei neonati pretermine; e come Ca ionizzato < 3.0- 4.4 mg/dl (0.75-1.1 mmol/l).

Si verifica più frequentemente nei figli di madre diabetica in presenza di fattori predisponenti come la prematurità e l'asfissia alla nascita. L'ipocalcemia nei figli di madre diabetica è stata associata al mancato aumento della sintesi di ormone paratiroideo che normalmente segue la nascita.

L'eziologia dell'ipocalcemia neonatale precoce non è ben conosciuta. Alcuni prematuri o neonati patologici sembra abbiano un periodo transitorio di ipoparatiroidismo relativo dopo la nascita; quando si interrompe il passaggio costante di calcio ionizzato attraverso la placenta, il tasso sierico di calcio si riduce. Questo effetto può essere esagerato nei neonati di madre diabetica o iperparatiroidea, poiché queste donne hanno livelli di calcio ionizzato più alti del normale durante la gravidanza. Quindi alla nascita le paratiroidi del neonato non funzionano adeguatamente per mantenere una normale calcemia. In altri neonati vi può essere la mancanza della normale risposta fosfaturica renale al paratormone (PTH).

Un'altra ipotesi eziologica si basa sullo stretto legame esistente tra il metabolismo del calcio con il metabolismo del magnesio.

Sembra infatti che una ben definita concentrazione di magnesio sia richiesta per mantenere una normale secrezione di PTH. E' stata pertanto suggerita l'ipotesi che il magnesio rappresenti un elemento necessario nella ghiandola paratiroidea per la secrezione del PTH dai granuli secretori, e svolga quindi un ruolo essenziale nell'accoppiamento stimolo-secrezione.

L'ipomagnesiemia materna è secondaria al controllo glicemico, poiché la glicosuria determina perdita di Mg con le urine; l'ipomagnesiemia feto-neonatale, a sua volta, sopprime la produzione di PTH da parte delle paratiroidi, con conseguente ipocalcemia. (84)

Policitemia ed iperbilirubinemia

La policitemia neonatale, ematocrito venoso >60% o emoglobina > 20 g/dl nelle ore successive alla nascita, è di riscontro frequente, circa 30%, nel neonato di madre diabetica. E' verosimilmente correlata all'eritropoiesi compensatoria che si verifica in risposta alla situazione ipossica endouterina. Una conseguenza della policitemia è l'iperbilirubinemia, definita da bilirubinemia totale >13 mg/dl, presente nel circa 20% dei casi. Questa condizione può essere aggravata dalla prematurità, iperemolisi, riassorbimento di ematomi, sepsi.

Un ematocrito superiore al 60% può provocare, attraverso un ostacolo alla micro-circolazione, una trombosi intravascolare. La trombosi è stata descritta nell'albero arterioso, ma si manifesta in particolare nelle vene. Nel rene i trombi possono estendersi dalle venule fino alla grandi vene renali e alla vena cava inferiore con la possibilità di sviluppo di un'embolia polmonare.(84)

Sindrome da distress respiratorio

La sindrome da distress respiratorio ha una prevalenza inferiore al 5% nei nati oltre le 36 settimane, 15-30% nei nati tra 28-36 settimane, 60-80% nei nati con età gestazionale inferiore a 28 settimane. Nel GDM la prevalenza è del 3,42%. Le cause della sindrome da distress respiratorio sono:

1. Deficit surfactante (0,95 %)
2. Tachipnea transitoria (0,95 %)
3. Cardiomiopatia ipertrofica (0,76 %)
4. Polmonite (0,38 %)
5. Policitemia (0,19 %)
6. S. da aspirazione di meconio (0,19%)

L'esatto meccanismo con cui il diabete materno influenza la maturazione polmonare rimane sconosciuto. Il ritardo della maturazione polmonare sembra essere dovuto all'effetto dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia sulla biosintesi del surfactante: l'eccesso di insulina

interferisce con i glucocorticoidi essenziali per la maturazione polmonare del feto: l'insulina bloccherebbe l'azione del cortisolo sui fibroblasti polmonari, riducendo la produzione di fattore fibroblasto-pneumocito, che non potrebbe più agire sui pneumociti di tipo II per la sintesi dei fosfolipidi. Il rischio di sviluppare SRD per i figli di madre diabetica è 6 volte maggiore rispetto ai figli di madre non diabetica. Il controllo glicemico e la sorveglianza pre-parto fino all'avvenuta maturazione polmonare hanno permesso di ridurre l'incidenza della SRD. (85)

Tachipnea transitoria del neonato

(Sindrome del polmone umido neonatale)

Distress respiratorio caratterizzato da tachipnea e ipossiemia, causato da un ritardato riassorbimento del liquido polmonare fetale, che richiede un supplemento di O₂.

I neonati affetti sono spesso a termine. I fattori di rischio sono rappresentati da macrosomia, sovraccarico di liquidi materno, policitemia fetale, parto podalico, fetopatia diabetica. (85)

Macrosomia

La macrosomia è definita come peso alla nascita superiore a 4000-4500 kg o superiore al 90° percentile (LGA), ha una incidenza del 12- 20,6% nel GDM (vs 7,6% nelle donne non diabetiche) 22.3 % nelle donne affette da diabete di tipo I e 21.7 % nelle donne affette da diabete di tipo II. Il feto macrosoma presenta un aumentato rischio di distocia di spalla, di traumi alla nascita, di asfissia da crescita sproporzionata del tronco e delle spalle e quindi una maggiore incidenza di taglio cesareo. (86)

Il diabete materno si associa ad un'aumentata probabilità di avere un feto macrosoma a causa di un aumentato transfer di substrati glicidici con iperinsulinemia fetale secondaria. La patogenesi che porta alla macrosomia probabilmente ha inizio nella prima parte della gravidanza e, in qualche modo continuerebbe successivamente nonostante il controllo glicemico. Una recente review della letteratura ha dimostrato come la circonferenza addominale di questi feti macrosomi subiva un'accelerazione tra la 20' e la 24' settimana ed era associata ad un'alterazione nel valore dell'emoglobina glicata già a partire dalla 18' settimana. (87)

La macrosomia su base dismetabolica è tipicamente dismorfica, asimmetrica, per la crescita sproporzionata e maggiore del tronco (spalle e addome) rispetto all'estremo cefalico, pertanto, ad alto rischio di trauma alla nascita (distocia delle spalle, frattura della clavicola e paralisi del plesso brachiale) e di conseguenza, ad aumentata incidenza di taglio cesareo. L'incidenza della distocia di spalla nei neonati di madri diabetica è del 10% e, se il feto è macrosoma, tale incidenza varia dal 25 al 50%. Il rischio di distocia di spalle è maggiore di 3-4 volte per i nati da madre diabetica, con peso

alla nascita maggiore di 4000 gr. La macrosomia è sostanzialmente caratterizzata dall'aumento del tessuto adiposo (fino al doppio rispetto ai nati da donna sana), dalla visceromegalia; le cellule adipose sono ipertrofiche a causa dell'aumento dei trigliceridi, cosicché la quantità di grasso sottocutaneo del feto è indicativa della qualità del controllo del diabete durante la gravidanza. L'accumulo dei grassi endocellulari causa una diminuzione dell'acqua intracellulare, che si presenta globalmente ridotta. Anche la placenta in queste condizioni appare più voluminosa e pesante della norma con zone di immaturità, villi edematosi, ipertrofia e ialinizzazione delle pareti delle arterie deciduali. Le principali complicanze della macrosomia sono quindi: traumi ostetrici, cefalici o cervicali, asfissia fetale con aspirazione di meconio, secondaria a travaglio prolungato per sproporzione materno-fetale o distocia di spalla; problemi respiratori e metabolici; RDS (sindrome da distress respiratorio) neonatale: 5-6 volte più frequente, interessa età gestazionali al di sotto delle 38 settimane; ipocalcemia e ipomagnesiemia; ipoglicemia (<45 mg/dL) nelle prime ore di vita; esiti a lungo termine: obesità, intolleranza al glucosio.

Numerose evidenze associano la macrosomia asimmetrica a un aumentato rischio di conseguenze a lungo termine come l'obesità, la malattia coronarica, l'ipertensione e il diabete di tipo II. Tale condizione deve essere distinta dalla macrosomia simmetrica, geneticamente determinata che rappresenta il 70% dei casi. Sono ritenuti indicatori di macrosomia asimmetrica: glicemia a digiuno > 90 mg/dl; glicemia post-prandiale dopo un ora > 120 mg/dl ; circonferenza addominale fetale > 75° percentile fra la 29° e la 32° settimana di gravidanza.

Esiste uno stretto rapporto tra macrosomia fetale e livello di glucosio materno, soprattutto durante il 3° trimestre di gravidanza, e ciò avvalorava l'ipotesi che a quest'epoca la disponibilità di glucosio per il feto sia aumentata, anche per effetto dell'iperinsulinemia. Infatti se la glicemia materna media a digiuno è compresa tra 109 e 140 mg/dl, l'incidenza di feti macrosomi è 22% mentre se la glicemia materna media a digiuno è compresa tra 105 e 121, l'incidenza è 11%. (88)

Esiste inoltre un rapporto diretto fra il livello glicemico materno, il peptide C nel sangue fetale e nel liquido amniotico e il peso alla nascita: tipicamente l'interazione fra cause metaboliche (iperglicemia materna) ed endocrine (iperinsulinemia fetale reattiva) espone il feto ad un accelerato accrescimento dei tessuti sensibili all'insulina. In altre parole l'eccessiva disponibilità di glucosio (ma anche di aminoacidi e di prodotti del metabolismo lipidico) nel compartimento materno, si ripercuote attraverso la placenta nel compartimento fetale, dove stimola un'iperproduzione di insulina e quindi l'accrescimento accelerato suddetto, non appena il pancreas fetale è sviluppato e maturato al punto da poter far fronte alla circostanza anomala (ovvero nella 2^a metà della gravidanza). Altri fattori contribuiscono all'eccesso ponderale del feto, come l'aumento del peso

materno, l'elevata parità e la storia di precedenti neonati macrosomi.

Murphy et al. hanno dimostrato una correlazione tra rischio di macrosomia e livelli di emoglobina glicata nel terzo trimestre di gravidanza(89).Altri due studi hanno descritto una correlazione fra macrosomia e livelli di glicemia post-prandiale nel terzo trimestre. Più precisamente Coombs et al. hanno individuato un valore target di glicemia post-prandiale (1 h): 130 mg/dl , valore che sarebbe in grado di ridurre l'incidenza di macrosomia, senza aumentare il rischio di incidenza di SGA (90) Secondo diversi studi presenti in letteratura la glicemia post-prandiale presenta un'associazione con la comparsa di macrosomia più forte rispetto alla emoglobina glicata e alla valutazione della glicemia pre-prandiale. (91) La macrosomia è uno dei fattori che condiziona il tempo e la modalità del parto.

Un'eccessiva crescita fetale (>97° dalla 36° settimana) ed uno scarso controllo glicemico sono elementi che possono indurre ad anticipare il parto con modalità differenziate (induzione e/o TC elettivo) in base anche alle condizioni ostetriche ed alla parità.

Parto pretermine

Il parto pretermine ha una incidenza da 4 a 5 volte maggiore nelle pazienti affette da diabete. In accordo con il French multicentric survey Il diabete è infatti direttamente correlato all'aumentato rischio di parto prematuro particolarmente quando la HbA1c del primo trimestre è >8% e se presente una nefropatia preesistente. Entrambe le condizioni sono responsabili di un aumentato rischio di ipertensione gestazionale e preeclampsia che sono indipendentemente associate al parto pretermine (92)Il diabete, può quindi essere, direttamente responsabile della rottura intempestiva e pretermine delle membrane amniocoriali e del parto pretermine mediante una alterazione nel volume di liquido amniotico e aumentato rischio di infezioni ascendenti. Tuttavia esso può anche essere considerato indirettamente responsabile di parto pretermine, in quanto le donne affette da diabete pregravidico sviluppano spesso complicanze ostetriche responsabili di parto pretermine di origine iatrogena. I neonati pretermine nati da madri affette da qualsiasi tipo di diabete, presentano un maggiore rischio rispetto ai figli di madre non diabetica di avere un ampio range di complicanze, come restrizione della crescita intrauterina, basso peso alla nascita, sindrome da distress respiratorio, ipoglicemia, ipocalcemia, policitemia, morte intrauterina,, iperbilirubinemia, severe malformazioni congenite, cardiomiopatia ipertrofica e asfissia. (93)

I valori di Hb glicata nel primo trimestre hanno un forte valore predittivo del parto prematuro (il rischio di PP è > 40% quando Hb glicata è >7,7% alla 8' settimana di gestazione. (94)

Preeclampsia

La preeclampsia è una delle più frequenti complicanze nelle gravidanze affette da diabete. E' definita dalla comparsa di ipertensione (pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg; pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mmHg) e proteinuria precedentemente assente (≥ 300 mg/24 h; creatinina ratio $\geq 0,3$) dopo la 20^a settimana di gestazione in donne in precedenza normotese o affette da ipertensione preesistente alla gravidanza.

L'ACOG practice bulletin ha osservato un rischio di PE del 15-20% nelle donne affette da diabete di tipo I. L'ipotesi patogenetica più accreditata che correla l'aumentato rischio di PE al diabete risiede nella disfunzione endoteliale, insulino resistenza e scarso controllo glicemico soprattutto nel primo trimestre di gravidanza. E' importante inoltre valutare la presenza di comorbidità in quanto ci sono delle evidenze che mostrano come la nefropatia, più frequente nel diabete di tipo I, sia un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di PE. L'ACOG practice bulletin ha infatti osservato un rischio del 50% di sviluppare la PE nelle donne diabetiche in presenza di nefropatia. (95)

Da un recente studio randomizzato e controllato, condotto su 762 donne affette da diabete mellito di tipo I è emerso che una HbA1c >8% nel primo trimestre di gravidanza sarebbe responsabile di un aumento del rischio di PE di circa 4 volte (OR 3,68); una HbA1c a 26 settimane >6,1% aumenterebbe il rischio di PE di circa 2- 4 volte (OR 2,09-3,1); una HbA1c a 34 settimane >6,1% sarebbe responsabile di un aumento del rischio di circa 2-8 volte. (96)

SCOPO DELLO STUDIO

Il diabete pregravidico (diabete di tipo I e II) e il diabete gestazionale (GDM) rappresentano un problema in aumento nell'ambito della pratica clinica in ostetricia.

Il diabete è una sindrome metabolica caratterizzata da un deficit assoluto o relativo di insulina o della sua attività, che espone tutti i tessuti ad iperglicemia cronica che a lungo termine può causare gravi disfunzioni a carico di differenti organi. (97)

Il diabete tipo 1 è una malattia cronica multigenica e multifattoriale determinata dall'attacco autoimmune alle beta cellule delle isole di Langerhans in soggetti con suscettibilità genetica alla malattia. Per diabete gestazionale si intende "L'intolleranza ai carboidrati di gravità variabile, con insorgenza o primo riscontro durante la gravidanza". (98)

E' ormai noto che la gravidanza in donne affette da diabete mellito e da diabete gestazionale sia gravata da un aumentato rischio, sia materno che fetale, di complicanze avverse, probabilmente legate allo scarso controllo glicemico, in particolare nel periodo preconcezionale e nel primo trimestre di gravidanza.

Le più comuni complicanze materne riportate sono la preeclampsia, il parto pretermine, il parto operativo e il taglio cesareo, mentre tra le complicanze fetali e neonatali le più frequenti sono l'aborto, le anomalie congenite, la macrosomia fetale e/o feto LGA, il feto SGA, la morte endouterina fetale, l'ipoglicemia, l'ipocalcemia, l'iperbilirubinemia e la sindrome da distress respiratorio neonatali. Le complicanze del GDM si esplicano anche a distanza dal parto, sia a carico del neonato (rischio aumentato di sviluppare diabete e obesità in epoca infantile) che della madre (sviluppo di diabete tipo 2, sindrome metabolica e aumentato rischio cardiovascolare).(99)

L'obiettivo dello studio è quello di valutare due popolazioni di donne: una costituita da pazienti affette da diabete mellito tipo I ed un'altra da paziente affette da diabete gestazionale in terapia insulinica.

Sono stati valutati nei due gruppi di pazienti gli esiti materno-fetali e neonatali, correlandoli con i valori di HbA1c nel DMI e con le unità di insulina/die autosomministrate nel GDM.

MATERIALI E METODI

Il nostro è uno studio retrospettivo su 57 donne in gravidanza, afferite presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica di Sassari, nel periodo compreso tra Gennaio 2016 e Dicembre 2016, affette da diabete mellito tipo I (24 donne, 43%) e diabete gestazionale in terapia insulinica (33 donne, 57%). Criteri di inclusione sono stati: gravidanza singola, diagnosi pregravidica di diabete tipo I. Tutte le donne prese in esame eseguivano terapia insulinica e monitoraggio glicemico domiciliare. Abbiamo calcolato l'età materna al momento dell'epoca presunta del parto. E' stata annotata l'etnia. Il peso materno è stato registrato durante il primo appuntamento e poi rivalutato ad ogni incontro successivo. Abbiamo riportato il tipo di insulina a breve e a lunga durata d'azione e il numero di unità giornaliere che veniva autosomministrata. Abbiamo riportato la durata della gravidanza, le eventuali comorbilità ed il valore dell'emoglobina glicata valutata, quando possibile, nel primo trimestre di gravidanza e classificata come < 6,5% compresa tra 6,5% e 7,5%, e >7,5%. Di ciascuna donna è stata riportata la storia ostetrica intesa come nulliparità, multiparità, storia di precedenti aborti, anamnesi positiva per precedenti morti endouterine fetali e preeclampsia.

Nelle donne affette da diabete gestazionale la diagnosi era stata posta secondo le nuove linee guida dell'ADA, sottoponendo le pazienti ad un OGTT con 75 g di glucosio tra le 24 e 28 settimane se a basso rischio e a 16-18 settimane quando vi erano fattori di rischio maggiori (BMI \geq 30 kg/m², GDM nella precedente gravidanza, alterazioni glucidiche alla prima visita in gravidanza). La curva veniva interpretata in base ai valori soglia definiti dal panel dell'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*.

Gli outcomes ostetrici materno-fetali da noi analizzati sono stati: preeclampsia, taglio cesareo eseguito in elezione o in regime di urgenza, parto pretermine, p-prom, polidramnios, il distacco di placenta, la morte endouterina (morte fetale avvenuta oltre le 20 settimane di gravidanza) e morte perinatale (morte del neonato entro il 28° giorno di vita) e altre complicanze ostetriche legate alla patologia di base. I neonati sono stati considerati piccoli per età gestazionale quando il loro peso alla nascita era sotto il 10° percentile per epoca gestazionale (SGA), grandi per età gestazionale quando il loro peso alla nascita era sopra il 90° percentile (LGA). E' stata inoltre riportata la percentuale di IUGR, l'ipoglicemia neonatale nelle prime 12 ore dal parto, l' ipocalcemia definita dai livelli sierici di calcio inferiori a 8 mg/dl (2 mmol/l) nei neonati a termine e < 7 mg/dl (1.75 mmol/l) nei neonati pretermine e come Ca ionizzato < 3.0- 4.4 mg/dl (0.75-1.1 mmol/l), l'iperbilirubinemia definita in base ai vari cut-off per epoca gestazionale. Abbiamo inoltre

considerato la percentuale di neonati ricoverati presso il reparto di neonatologia per la comparsa di sindrome da distress respiratorio e basso punteggio Apgar a 5 minuti dalla nascita (<7 al 5' minuto).

CARATTERISTICHE MATERNE

DIABETE TIPO I

Della popolazione di donne prese in esame 24 erano affette da diabete mellito tipo 1; avevano un'età media di 32,6 anni (compresa tra 19-44) ed erano di razza caucasica. 10 di queste donne erano primipare; 9 pazienti avevano storia di pregressi aborti; 1 di queste pazienti aveva avuto una precedente morte endouterina fetale a 35 settimane e 4 di queste pazienti avevano in precedenza eseguito un TC per preeclampsia severa. Solo 2 donne avevano un BMI ≥ 30 kg/m².

Tab 1 Caratteristiche demografiche materne.

Età media	32,6 aa
Primipare	10(41,6%)
Multipare	14 (58,3%)
Pregressa MEF	2 (8,3 %)
Pregressa PE	4 (16,6%)
BMI>30 kg/m₂	2 (8,3 %)

Della popolazione presa in esame 6 donne affette da diabete tipo I presentavano una vasculopatia (retinopatia, nefropatia, ipertensione o più complicanze associate), 2 donne presentavano un ipotiroidismo, una donna era affetta da celiachia.

I tipi di insulina a rapida e a lunga durata d'azione utilizzati dalle gravide affette da diabete tipo I erano così distribuiti:

Tab 2

Tipi insulina	Numero Pazienti
Insuline rapida azione	
Microinfusore	5 (21,7%)
Lispro	10 (41,6%)
Aspart	9 (39,1%)
Insuline lenta durata	
Glargine	14(58,3%)
Detemir	5 (21,7%)

La distribuzione dei valori di HbA1c nelle pazienti affette da diabete tipo I sono riportati in tab 3.

Tab 3

HbA1c	Numero Pazienti
<6,5%	3 (12,5%)
>6,5% <7,5%	11 (45,8%)
>7,5%	10 (41,6%)

DIABETE GESTAZIONALE IN TERAPIA INSULINICA

Abbiamo selezionato 33 pazienti affette da diabete gestazionale in terapia insulinica con un età media di 35,7 anni (25-44 anni) afferite presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica di Sassari nel periodo compreso tra gennaio il 2013 e dicembre 2013. Di queste donne, 13 erano nullipare, 20 erano multipare, 2 avevano storia di GEU(6%), 8 storia di pregresso aborto spontaneo, 3 avevano storia di pregressa MEF (di cui una donna con storia di 2 pregresse morti endouterine fetali) , 6 pazienti (18%) avevano anamnesi positiva per parto pretermine. 7 pazienti avevano un BMI> 30kg/m₂.

Abbiamo diviso la nostra popolazione in due gruppi in base alle unità di insulina/die che venivano autosomministrate. 10 di queste donne (30%) eseguivano un numero di unità di insulina > 20/die e 23 pazienti (70%) eseguivano un numero di unità di insulina <20/die.

Il numero di unità medie autosomministrate era di 17 UI/giornaliere, variabile tra 8 e 78 UI/giornaliere.

Tab 4

Età media	35,8aa
Primipare	13 (39,3%)
Multipare	20(60%)
Storia di pregressa MEF	3 (9%)
BMI>30kg/m²	7 (21%)

I tipi di insulina a rapida e lenta durata d'azione utilizzati dalle gravide affette da diabete gestazionale erano così distribuiti (Vedi Tab 5)

Tab 5

Tipi insulina	Numero pazienti
Lispro (Humalog)	6 (18,1%)
Aspart (Novorapid)	17 (51,5%)
Lispro +protamina (Humalog basal)	7(21,2%)
Lispro+ Lispro/protamina	2 (6%)
Glargine (Lantus)	1 (3%)

ANALISI STATISTICA

I dati raccolti sono stati inseriti in un *form* elettronico *ad-hoc*, utilizzando FileMaker 13 (1994-2014, FileMaker, Inc.), successivamente esportati su Excel e, quindi, elaborati con Stata 13 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). È stata eseguita analisi descrittiva: le variabili qualitative sono state espresse con frequenze percentuali e le variabili quantitative con media e deviazione standard, in virtù della loro distribuzione parametrica. I confronti tra gruppi sono stati compiuti mediante test esatto di Fisher per variabili qualitative e test t di Student per variabili quantitative a distribuzione normale. È stato considerato un valore di significatività statistica pari a $P < 0.05$. I test di ipotesi sono stati valutati con distribuzione a due code.

RISULTATI

Tab 6 Caratteristiche Demografiche materne

	Diabete mellito tipo I	GDM	p-value
ETÀ MEDIA	32,6 aa	35,8aa	0.04
MULTIPARE	14 (58,3%)	20(60%)	0.9
STORIA DI AS	9 (37,5%)	8 (24,2%)	0.28
STORIA DI PREGRESSA MEF	1 (4,1 %)	3 (9%)	0.47
BMI>30 kg/m ₂	2 (8,3%)	7 (21%)	0.19

Tab 7 Distribuzione degli esiti materno-fetali e neonatali **in base al sesso fetale (differenza di genere)**

OUTCOMES	DMI			GDM		
	MASCHI	FEMMINE	p-value	MASCHI	FEMMINE	p-value
POLIDRAMNIOS	3 (25.0%)	4 (33.3%)	0.66	2 (9.5%)	1 (8.3%)	0.91
P-PRETERMINE	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1.0	3 (14.3%)	0 (0.0%)	0.17
PE	4(33.3%)	0 (0.0%)	0.03	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
IUGR	4 (33.3%)	2 (16.7%)	0.35	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0.18
SGA	1(8.3%)	2 (16.7%)	0.53	3 (14.3%)	1 (8.3%)	0.61
LGA	4 (33.3%)	6 (50.0%)	0.41	3 (14.3%)	0 (0.0%)	0.17
MALFORMAZIONI	2 (16.7%)	0 (0.0%)	0.14	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
RDS	7 (58.3%)	3 (25.0%)	0.10	2 (9.5%)	3 (25.0%)	0.23
APGAR<7	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0.31	-	-	
MEF/M.PERINATALE	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0.31	-	-	

Polidramnios

Tra le donne affette da diabete mellito tipo I sono stati riscontrati 8 casi (33,3%) di polidramnios. Due (8,3%) di questi neonati hanno presentato tachipnea transitoria.

Parto pretermine e p-Prom

Sono stati riscontrati 4 casi (16,6%) di minaccia di parto pretermine. Tre di queste donne (12,5%) erano andate incontro a rottura pretermine e prematura delle membrane amniocoriali (p-prom). Tutte le donne avevano un valore di HbA1c >7,5%, 2 donne erano anche nefropatiche.

Iugr

Sono stati riscontrati 6 casi (25%) di IUGR; la metà di loro ha mostrato un successivo buon adattamento neonatale mentre gli altri tre neonati hanno manifestato distress respiratorio. In tre di queste pazienti era presente una preeclampsia severa sovrapposta. Tutte le pazienti erano affette da diabete scompensato e mostravano un valore di HbA1c >7,5%.

DIPNI

1 caso (4,3%) di distacco di placenta normalmente inserita è stato osservato in una paziente con storia di taglio cesareo a 33 settimane per preeclampsia severa e un successivo taglio cesareo per morte endouterina fetale a 35 settimane. Il valore di HbA1c noto nel 3° trimestre era 7%; non era noto il compenso glicemico nei trimestri precedenti.

Preeclampsia

4 donne hanno sviluppato in corso di gravidanza una preeclampsia severa (16,6%); il 75% di loro aveva un diabete complicato da vasculopatia (nefropatia e ipertensione) e tutte avevano un valore di HbA1c >7,5%

Gastroparesi diabetica

In una donna (4,1%) si è verificata una condizione gastroparesi. La paziente aveva un' HbA1c nota nel primo trimestre di 7,4%.

Morte perinatale

Un neonato (4,1%) è deceduto in quarta giornata dal parto a causa di una patologia rara del metabolismo dell'urea.

Feto SGA/LGA

Il tasso d'incidenza di feti piccoli per età gestazionale è stato del 12,5% (3 feti) e 10 feti presentavano una biometria superiore al 95 centile per quell'epoca gestazionale (41,6%).

Tab 8. Outcomes materni

HbA1c	<6.5%	>6,5% <7.5%	>7.5%	Totale	<i>P value</i>
Età media	32,3aa	33,2aa	31,7 aa	32,4 aa	>0,05
Sg/media al parto	36+6 sg	36 sg	34+5 sg	36sg	>0,05
DIPNI		1 (4%)		1 (4%)	>0,05
POLIDRAMNIOS		3 (12,5%)	4 (16,6%)	7 (29%)	>0,05
PE		-	4 (16,6%)	4 (16,6%)	0,035
PARTO- PRETERMINE (P-PROM)		-	4 (16,6%)	4 (16,6%)	0,05
DISTOCIA DI SPALLA		-	-	-	
ALTRE COMPLICANZE MATERNE gastroparesi, nefropatie		2 (8%)		2 (8%)	>0,05

Tab 9. Outcomes fetali

HbA1c	<6.5%	>6,5% <7.5%	>7.5%	Totale	<i>P value</i>
LGA		5 (20,8%)	5 (20,8%)	10 41,6%)	>0,05
SGA		3 (12,5%)	-	3 (12,5%)	> 0,05
AGA	1 (4%)	2 (8%)	-	3 (12,5%)	
IUGR		1 (4%)	5 (20,8%)	6 (25%)	0,05
APGAR<7 al 5'		-	1 (4%)	1 (4%)	> 0,05
ANOMALIE CONGENITE		-	2 (8%)	2 (8%)	> 0,05
MEF	1 (4%)	-	-	1 (4%)	>0,05
RDS	1 (4%)	2 (8%)	5 (20,8%)	8 (3,3%)	>0,05
TACHIPNEA TRANSIT.		1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	>0,05

Outcomes neonatali

Tra i neonati figli di madre affetta da diabete mellito tipo I gli outcomes osservati sono stati:

1 neonato con APGAR 6 al 5' minuto; 7 casi di Ipoglicemia neonatale, 6 casi di ipocalcemia; 13 casi di iperbilirubinemia; 8 casi di RDS di cui tre avevano correttamente eseguito stimolazione della maturità polmonare e tutti erano pretermine nati da taglio cesareo; 2 casi di tachipnea transitoria in madri affette da ploidramnios che avevano eseguito SMPF; 2 casi di ipertrofia del setto interventricolare, DIV, DIA, con associata insufficienza tricuspide uno e pervietà del dotto di Botallo l'altro; 7 neonati sono stati sottoposti a consulenza neuropsichiatrica infantile ma mancano i successivi controlli.

Tab 10. Outcomes neonatali

OUTCOMES NEONATALI	DMI
APGAR <7 a 5 minuti	1 (4%)
APGAR >7 a 5 minuti	23 (96%)
MACROSOMIA	4 (16,6%)
IPOGLICEMIA	7 (29,1%)
IPOCALCEMIA	6 (25%)
IPERBILIRUBINEMIA	13 (54,1%)
RDS	8 (33%)
TACHIPEA TRANSITORIA	2 (8,3%)
ANOMALIE CONGENITE: DIV-DIA-	2(8,3%)
CONSULENZA NPI	7(29%)

Modalità del parto

DIABETE TIPO I

Dall'analisi dei dati emerge come tra le donne affette da diabete mellito tipo I soltanto una (4,1%) abbia partorito spontaneamente e il 95,8% delle pazienti sia stata sottoposta a taglio cesareo di cui il 54,1% in elezione e il 41,6% in regime di urgenza. Le indicazioni sono state: DPNI (4,3%), CTG patologico (12,5%), pregresso taglio cesareo (25%), sospetta macrosomia(8%), complicanze legate al diabete (gastroparesi 4,1%, nefropatia 4%), IUGR (8%), PE grave (12,5%), esecuzione di routine nelle donne diabetiche (12,5%)

tab 11. Modalità del parto

MODALITA' DEL PARTO	DMI
PARTO SPONTANEO	1 (4,1%)
TAGLIO CESAREO ELETTIVO	15 (62,5%)
Pregresso taglio cesareo	25% (6)
Sospetta macrosomia	8%(2)
Complicanze legate al diabete	8% (2)
IUGR	8% (2)
Esecuzione di routine	12,5%(3)
TAGLIO CESAREO IN URGENZA	8(33%)
DPNI	4% (1)
PES	12,5% (3)
CTG patologico	12,5%(3)
Malpresentazione	4% (1)

OUTCOMES MATERNO-FETALI DIABETE GESTAZIONALE IN TERAPIA INSULINICA

Tab 13. Outcomes materni

OUTCOMES	>20UI/die	<20 UI/die	TOTALE	<i>P<0.05</i>
Età media	35,6 aa	36 aa	35,8 aa	>0.05
Sg media al parto	38sg	37+3gg	38 sg	>0.05
Polidramnios	1 (3%)	2 (6%)	3 (9%)	>0.05
P-Pretermine		4 (12%)	4 (12%)	>0.05
PE	-	-	-	
Distocia di spalla	-	-	-	

Tab.12. Outcomes fetali

OUTCOMES	>20UI/die	<20 UI/die	TOTALE	<i>P<0.05</i>
LGA		3 (9%)	3 (9%)	0.23
SGA	2 (6%)	2 (6%)	4 (12%)	0.80
AGA	8 (24%)	17(51%)	25(75%)	
IUGR		1 (3%)	1 (3%)	0.50
RDS	1 (3%)	2 (6%)	3 (9%)	
Tachipnea transitoria	-	2 (6%)	2 (6%)	
Apgar<7 al 5'	-	-	-	0.25
MEF/	-	-	-	
Anomalie congenite	-	-	-	

Nel gruppo di pazienti affette da diabete gestazionale in terapia insulinica, 3 donne (9%) sono andate incontro a un parto pretermine, di cui in 2 casi tramite una rottura intempestiva e pretermine delle membrane amnio coriali; sono stati riscontrati 3 casi di polidramnios (9%); 1 caso (3%) di IUGR in una paziente con ipertensione cronica sovrapposta, β talassemia major e HCV e 3 casi (9%) di LGA. Tutte queste pazienti eseguivano meno di 20 UI/die di insulina. Nessuna di queste donne ha sviluppato preeclampsia. L'incidenza di neonati SGA (piccoli per età gestazionale) è stata del 12% (4 neonati) in donne che eseguivano meno di 20 UI/die di insulina.

Outcomes neonatali

Dei 32 neonati figli di madre affetta da diabete gestazionale, 24 hanno mostrato un buon adattamento postnatale (72,7%) e 9 sono stati ricoverati presso il reparto di neonatologia (27,3%).

Due neonati (6%) hanno manifestato tachipnea transitoria e non avevano in precedenza eseguito stimolazione della maturità polmonare; 3 neonati (9%) hanno manifestato distress respiratorio; 1 neonato (3%) è stato ricoverato in neonatologia per sospetta coartazione aortica, non più riscontrata ai successivi controlli; 2 neonati (6%) ipocalcemia trattata con calcio gluconato ev; 2 neonati (6%) ipoglicemia; 5 neonati (15%) iperbilirubinemia; 2 neonati (6%) sono stati sottoposti a consulenza neuropsichiatrica (1 per lieve aumento del tono muscolare; 1 per sospetta paralisi del VI nervo cranico e SDR di Duane).

Tab 13. Outcomes neonatali

<u>OUTCOMES NEONATALI</u>	GDM
APGAR <7 a 5 minuti	-
APGAR >7 a 5 minuti	33(100%)
MACROSOMIA	-
LGA	3 (9%)
IPOGLICEMIA	2 (6%)
IPOCALCEMIA	2 (6%)
IPERBILIRUBINEMIA	5 (15%)
RDS	3(9%)
TACHIPEA TRANSITORIA	2 (6%)
ANOMALIE CONGENITE: DIV-DIA-	-
CONSULENZA NPI	2 (6%)

Modalità del parto

Tra le donne affette da diabete gestazionale 18 pazienti (54%) hanno partorito spontaneamente, 9 di queste (27%) dopo induzione medica al travaglio di parto; 11 donne (33%) sono state sottoposte a taglio cesareo elettivo e il 12% (4 donne) a taglio cesareo in urgenza. Le indicazioni al taglio cesareo elettivo o urgente, eseguito nelle donne affette da diabete gestazionale in terapia insulinica sono state: CTG patologico (12%), pregresso taglio cesareo (6%), indicazione cardiologica materna (3%), PP podice (6%), esecuzione di routine nelle donne diabetiche (15%)

Tab 13 Modalità del parto

MODALITA' DEL PARTO	>20 UI/die	<20 UI/die	Totale
PARTO SPONTAEO	4 (12%)	14 (42%)	<i>54%</i>
IMT	2 (6%)	7 (21%)	
TAGLIO CESAREO ELETTIVO	5 (15%)	6 (18%)	<i>33%</i>
Pregresso taglio cesareo	2 (6%)		
Ind. cardiolog. Materna		1 (3%)	
Esecuzione di routine	3 (9%)	2 (6%)	<i>15%</i>
PPpodice		2 (6%)	
Placenta previa centrale		1 (3%)	
TAGLIO CESAREO URGENTE	1 (3%)	3 (9%)	<i>12%</i>
CTG patologico	1 (3%)	3 (9%)	

DISCUSSIONE

Dalla comparazione dei dati emerge che le donne affette da diabete gestazionale in terapia insulinica hanno un'età media superiore (35,8 vs 32,6) ($p=0.04$), sono più frequentemente sovrappeso (BMI>30 kg/m² nel 21% contro 8 %) e più frequentemente pluripare rispetto alle donne affette da diabete mellito di tipo I. Per quanto riguarda la storia ostetrica di queste pazienti, gli aborti erano più frequenti nelle donne affette da DMI mentre la progressa morte endouterina fetale era più frequente nelle donne affette da GDM. Quest'ultimo dato potrebbe essere riconducibile alla presenza di altri fattori di rischio quali obesità e l'età materna avanzata in accordo con vari studi riportati in letteratura secondo i quali l'obesità pregravidica rappresenterebbe un fattore di rischio indipendente per la morte fetale endouterina e perinatale (100). Occorre precisare che di queste donne non conosciamo il livello di compenso glicemico e il timing della diagnosi di diabete durante la precedente gravidanza.

Riguardo la distribuzione degli esiti materno-fetali e neonatali in base al sesso, a causa dell'esiguità del campione, i dati non sono risultati statisticamente significativi.

Abbiamo riscontrato nel diabete di tipo I una maggiore frequenza della sindrome da distress respiratorio tra i neonati di sesso maschile ($p > 0.05$), e una maggiore frequenza di LGA tra i neonati di sesso femminile ($p > 0.05$). Ciò è in accordo con i dati presenti in letteratura, dai quali emerge che il rischio di esiti avversi perinatali nel diabete di tipo 1 e nel diabete gestazionale non differiscono per sesso, ad eccezione di un rischio più elevato nei neonati maschi, per sindrome da distress respiratorio e nelle femmine per LGA. Nella popolazione sana, la letteratura riporta che la probabilità di sviluppare esiti avversi è significativamente più elevata nel sesso maschile. (101-102)

La regione sarda è uno dei territori in cui il diabete di tipo I ha un fortissimo impatto. La Sardegna, infatti, possiede insieme alla Finlandia la più elevata prevalenza al mondo di diabete mellito di tipo 1.(103).

Esistono nel mondo ampie differenze geografiche nella distribuzione della sua prevalenza. Il primo studio collaborativo RIDI, pubblicato nel 2004, ha contribuito ad ampliare le conoscenze su queste differenze geografiche. Nell'Italia peninsulare il tasso d'incidenza è pari a 8,4/100.000 e nelle

quattro macro-aree era così distribuito: Nord Italia 11,2; Centro Italia 9,3; Sud Italia 6,2, Sardegna 36,9/100.000. (104)

All'interno della popolazione di donne affette da diabete di tipo I, dall'analisi dei dati raccolti emerge che all'elevata prevalenza della malattia si somma lo scarso compenso glicemico. Solo il 12,5% delle donne arruolate nello studio, infatti, gode di un buon compenso glicemico ($HbA1c < 6,5\%$). La restante parte delle donne appare distribuita nelle altre due categorie con $HbA1c$ tra 6,5% e 7,5% e con $HbA1c > 7,5\%$. Nelle pazienti con diabete gravemente scompensato ($HbA1c > 7,5\%$) abbiamo riscontrato in circa la metà dei casi la presenza di una vasculopatia associata.

Nel primo gruppo di donne ($HbA1c < 6,5\%$) l'epoca gestazionale media al parto è stata di 36 settimane +6 giorni e nessuna di loro ha sviluppato delle complicanze materne né complicanze fetali. Tra i neonati, uno ha sviluppato una sindrome da distress respiratorio modesto e in un caso si è verificata una morte perinatale in quarta giornata dal parto, non legata alla patologia diabetica materna ma ad una patologia rara del metabolismo dell'urea.

Nel secondo gruppo, ovvero tra le pazienti con scarso compenso glicemico ($HbA1c$ tra 6,5% e 7,5), l'epoca gestazionale media al parto è stata più bassa rispetto alle donne con buon compenso (36 sg vs 36+6 sg). Tra le complicanze materne abbiamo riscontrato un caso di DIPNI; un caso di gastroparesi; 3 casi di polidramnios di cui uno complicato da severa idroureteronefrosi. Non si è verificato alcun caso di preeclampsia. Tra i feti, abbiamo riscontrato il 12,5% di SGA, il 20,8% di LGA e il 4% era IUGR. Tutti questi neonati hanno ottenuto un punteggio di Apgar > 7 al quinto minuto. Tra i neonati, 3 hanno sviluppato distress respiratorio di cui l'unico severo legato a un DPNI. Non sono state riscontrate all'interno di questo gruppo complicanze quali: preeclampsia, distocia di spalla, anomalie congenite, né morti endouterine fetali e/o neonatali. Nel secondo gruppo, ovvero tra le pazienti con scarso compenso glicemico ($HbA1c$ tra 6,5% e 7,5), l'epoca gestazionale media al parto è stata più bassa rispetto alle donne con buon compenso (36 sg vs 36+6 sg). Tra le complicanze materne abbiamo riscontrato un caso di DIPNI; un caso di gastroparesi; 3 casi di polidramnios di cui uno complicato da severa idroureteronefrosi. Non si è verificato alcun caso di preeclampsia. Tra i feti, abbiamo riscontrato il 12,5% di SGA, il 20,8 di LGA e il 4% era IUGR. Tutti questi neonati hanno ottenuto un punteggio di Apgar > 7 al quinto minuto. Tra i neonati, 3 hanno sviluppato distress respiratorio di cui l'unico severo legato a DPNI. Non sono state riscontrate all'interno di questo gruppo complicanze quali: preeclampsia, distocia di spalla, anomalie congenite, né morti endouterine fetali e/o neonatali.

Il restante 42% delle donne è compreso nel terzo gruppo, che include le donne con diabete altamente scompensato (HbA1c >7,5%). All'interno di questo gruppo di pazienti abbiamo osservato i maggiori esiti materno-fetali e neonatali. L'epoca gestazionale media al parto è stata inferiore rispetto agli altri due gruppi (34,5 vs 36,6 e 36).

Tra gli esiti materni abbiamo osservato che il 16,6% delle donne ha sviluppato preeclampsia severa ($p=0,03$). Un dato rilevante è che il 60% delle donne che hanno sviluppato preeclampsia presentava una vasculopatia preesistente ($p=0,03$). Questo è in accordo con l'ormai più accreditata ipotesi patogenetica secondo la quale la preeclampsia sarebbe correlata con la disfunzione endoteliale, l'insulino resistenza e lo scarso controllo glicemico nella gravidanza iniziale. (105)

L'ACOG bulletin practice ha osservato un rischio di preeclampsia del 15-20% nelle gravidanze complicate dal diabete di tipo I senza nefropatia e dal 50% in quelle complicate da nefropatia per cui la nefropatia rappresenterebbe un fattore di rischio indipendente nello sviluppo della preeclampsia. (106)

Un'altra complicanza materna da noi osservata è stata il parto pretermine ($p=0,035$). In accordo con il French multicentric survey il diabete è infatti direttamente correlato all'aumentato rischio di parto prematuro, particolarmente quando la HbA1c del primo trimestre è >8% e se presente una nefropatia preesistente. Entrambe le condizioni sono responsabili di un aumentato rischio di ipertensione gestazionale e preeclampsia che sono responsabili di prematurità iatrogena. (107-108)

Dai nostri dati emerge infatti che tutte le pazienti che hanno sviluppato un parto pretermine avevano un diabete scompensato con HbA1c >8 % e la metà erano anche nefropatiche.

Per quanto riguarda gli outcomes fetali e neonatali, all'interno di questo gruppo abbiamo osservato gli esiti peggiori. Dall'analisi dei dati infatti emerge che il 20,8% ha sviluppato una restrizione di crescita ($p=0,05$) e il 20,8% dei feti è LGA ($p=0,287$). Diversi studi in letteratura hanno analizzato la correlazione tra macrosomia e scarso controllo glicemico, inteso come valore di HbA1c e iperglicemia postprandiale nel terzo trimestre. (109) Coombs et al. infatti, hanno individuato come valore target di glicemia post-prandiale (1 h) 130 mg/dl, che sarebbe in grado di ridurre l'incidenza di macrosomia, senza aumentare il rischio di incidenza di SGA. (110)

Una recente review della letteratura ha dimostrato come la circonferenza addominale di questi feti macrosomi subisca un'accelerazione tra la 20' e la 24' settimana e sia associata ad un'alterazione nel valore dell'emoglobina glicata già a partire dalla 18' settimana. (111)

Il 25% di questi neonati ha sviluppato una sindrome da distress respiratorio ($p=0,3$), legata a una condizione di preeclampsia severa materna, IUGR, CTG patologico, macrosomia, responsabili di espletamento del parto pretermine tramite taglio cesareo. Abbiamo avuto un unico caso di Apgar <7

al 5' minuto, in una donna con diabete gravemente scompensato che ha eseguito taglio cesareo in urgenza alla 33' settimana, per CTG patologico.

La prevalenza di anomalie congenite è stata dell'8,3% tra le donne affette da diabete tipo I. Questo dato potrebbe essere stato sottostimato per il fatto che la maggior parte delle donne è affetta all'ambulatorio di gravidanza a rischio durante il secondo e terzo trimestre.

In accordo con le evidenze presenti in letteratura abbiamo riscontrato le anomalie congenite all'interno di questo terzo gruppo composto da donne con severo scompenso glicemico. E' infatti riportata una prevalenza di anomalie congenite del 5,3 % nelle donne con diabete di tipo I, che varia in base al valore di HbA1c.(112-113)

L'ACOG suggerisce che le donne affette da diabete debbano avere livelli di glucosio a digiuno sotto i 95 mg/dl e una HbA1c < 6%. (114)

% HbA1c entro 14 sg	Malformazioni congenite	RR
≤5,6	1/47	1.6
5,6-6,8	7/170	3.0
6,9-8,0	8/252	2.3
8,1-9,3	6/133	3.3
≥9,4	4/61	4.8

Suhonen et al., Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I Diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43 (1):79-81

Non abbiamo osservato nessun caso di morte endouterina fetale e di distocia di spalla.

I dati presenti in letteratura mostrano che nel diabete di tipo 1, il tasso di morte perinatale è del 2,05% mentre quello della morte fetale endouterina era del 2,8 %. (115)

Dall'analisi dei dati emerge un importante numero di interventi ostetrici, che può essere spiegato con l'alta prevalenza della patologia nella nostra regione che si somma all'elevato tasso di scompenso glicemico in queste pazienti, che pertanto sviluppano molto frequentemente complicanze materne e fetali. Subentra inoltre la consapevolezza da parte degli operatori sanitari dei rischi legati alla patologia materna, prima tra tutte la morte fetale, che porta spesso il ginecologo a programmare un taglio cesareo elettivo non appena le condizioni fetali non appaiono più rassicuranti.

Il diabete gestazionale viene definito come la complicanza più frequente in gravidanza, che interessa circa il 10% delle gestanti, con importanti ripercussioni sulla salute materna e fetale, anche a distanza di anni dal parto. (116) Un recente studio condotto in Sardegna, regione notoriamente a elevata incidenza di diabete, ha riportato su una popolazione di 1103 donne, una prevalenza del GDM pari al 22,3%. (117)

Dai nostri dati emerge che la totalità delle donne aveva un'età superiore ai 30 anni (età media 35,8 anni) e il 18% di queste un'età superiore ai 40 anni. Molti studi supportano la teoria che il diabete gestazionale compaia più frequentemente nelle donne dopo i 30 anni per le modificazioni metaboliche legate all'età, mentre è più raro sotto i 20 anni. Nell'età più avanzata, infatti, compaiono più frequentemente tutte quelle condizioni quali l'ipertensione associata alla gravidanza, l'aumento del BMI e le dislipidemie, che sono fattori di rischio indipendenti per il diabete gestazionale. Il 21% delle donne affette da GDM arruolate, mostrava un BMI >30 kg/m².

Il 9% delle pazienti mostrava un'anamnesi positiva per pregressa morte fetale endouterina. Ciò è probabilmente da ricondurre ad altri fattori di rischio, quali, età materna, obesità e feto IUGR, che giocherebbero un ruolo importante nel determinare il rischio di morte endouterina fetale, come dimostrato da vari studi presenti in letteratura (118). L'obesità, in particolare, sarebbe legata ad un rischio doppio di morte fetale intrauterina.

Uno dei nostri obiettivi era quello di evidenziare tra i due gruppi di pazienti (<20 UI insulina/die e >20UI insulina/die) delle differenze statisticamente significative negli outcomes materno-fetali e neonatali. Tra i due gruppi esaminati non abbiamo osservato degli esiti materno-fetali e neonatali statisticamente significativi.

In entrambi i gruppi l'espletamento del parto è avvenuto presso il termine di gravidanza (Sg media al parto 37+3 vs 38). Non è stato osservato nessun caso di preeclampsia né di distocia di spalla.

Tra gli outcomes fetali abbiamo osservato che il 12% presentava una biometria inferiore al 10° percentile (6% vs 6%), il 9% aveva una biometria superiore al 95° percentile (9% vs 0%); il 3% era IUGR (3% vs 0%). Tutti gli Apgar a 5 minuti dal parto erano sopra 7; non abbiamo osservato nessuna anomalia congenita né alcuna morte endouterina fetale o perinatale.

Tra gli outcomes neonatali la principale complicanza osservata è stata l'iperbilirubinemia (15%), che comunemente complica il 20% di queste nascite. Il tasso di ipoglicemia neonatale è risultato del 6%, valore simile a quello della popolazione generale (0,5-4%) mentre i dati presenti in letteratura stimano una prevalenza per i nati da madri affette da GDM del 30%-50% . (119)

Il 6% dei neonati ha sviluppato ipocalcemia e il 9% ha sviluppato una sindrome da distress respiratorio (6% vs 3%).

Per quanto riguarda la modalità del parto, il 54% delle donne ha espletato il parto spontaneamente a termine di gravidanza, di cui la metà dopo induzione medica al travaglio di parto. Il 12% delle donne è stato sottoposto a taglio cesareo urgente per CTG patologico mentre il 15% ha eseguito taglio cesareo elettivo per indicazione materna. Dai dati raccolti, per quanto attiene alla modalità del parto non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi (<20 UI insulina die e > 20UI insulina die) (p 0,23)

CONCLUSIONI

E' fondamentale che la paziente affetta da diabete di tipo I programmi la gravidanza in un periodo di controllo metabolico ottimale, al fine di ridurre non solo il rischio di malformazioni fetali ma anche altri esiti avversi materno-fetali e neonatali.

Nonostante le numerose evidenze presenti in letteratura mettano in luce l'importanza di ottenere un buon compenso glicemico, l'alta percentuale di donne sarde gravemente scompenstate evidenzia come queste raccomandazioni non siano state recepite con conseguente comparsa di complicanze ostetriche materno-fetali e quindi di interventi ostetrici.

Sarebbe quindi opportuno intensificare il programma di sensibilizzazione delle donne affette da diabete, sia da parte dei ginecologi ma anche dei diabetologi e di tutti gli operatori sanitari ai quali è spesso affidata la cura preconcezionale di queste donne. Alla luce delle numerose evidenze presenti in letteratura e dei dati emersi dal piccolo campione di donne preso in esame, appare chiara l'importanza di pianificare una gravidanza solo quando è presente un buon compenso glicemico con una HbA1c che sia quanto più possibile vicina a valori normali.

Nonostante dai nostri dati non emergano esiti avversi materno-fetali e neonatali statisticamente significativi all'interno della popolazione di donne affetta da diabete gestazionale, è riportato in letteratura come questa patologia in gravidanza possa comportare delle gravi complicanze.

Secondo teorie ormai consolidate il diabete gestazionale può essere lo 'smascheratore transitorio' di un Diabete di tipo II, notoriamente associato a significative ripercussioni sulla salute materno-fetale, tanto parlano di Diabete gestazionale e di Diabete di tipo II come momenti diversi di una stessa patologia.

E' fondamentale identificare precocemente le donne a rischio sulle quali indirizzare in maniera rigorosa interventi mirati di tipo preventivo, in particolare nella regione Sardegna, notoriamente area a elevata prevalenza di malattia. Esistono dei fattori di rischio coincidenti tra Diabete gestazionale e Diabete di tipo II (obesità, età, pluriparità, alimentazione ricca di grassi, vita sedentaria, storia familiare positiva, etnia), sui quali sarebbe opportuno indirizzare le strategie preventive in modo da identificare già in fase preconcezionale quelle donne affette da diabete pregravidico misconosciuto, altrimenti etichettate come diabete gestazionale.

Un'ultima riflessione è rivolta alla modalità del parto che in condizioni di sicurezza, in presenza di un buon compenso glicemico, con un feto normocresciuto, dovrebbe prediligere l'espletamento spontaneo, in modo da ridurre quanto più possibile gli esiti neonatali legati alla prematurità iatrogena e gli esiti materni legati all'operatività.

BIBLIOGRAFIA

- 1) American Diabetes Associations, "Diagnosis and classification of diabetes mellitus", *Diabetes Care*, vol. 36 , supplement 1, pp. S67-S74, 2013
- 2) Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-33.
- 3) American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2001: gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:Suppl 1:S77-S79
- 4) American Diabetes Association, "Diagnosis and classification of diabetes mellitus", *Diabetes Care*, vol. 36 , supplement 1, pp. S67-S74,2013
- 5) D.W. Lam and D. LeRoith , "the Worldwide diabetes epidemic", *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, vol. 19, no. 2, pp. 93-96, 2012
- 6) Boulot P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, Floriot M, Fontaine P, Fournier A, Gillet JY, Gin H, Grandperret-Vauthier S, Geudj AM, Guionnet B, Hauguel-de-Mouzon S, Hieronimus S, Hoffet M, Jullien D, Lamotte MF, Lejeune V, Lepercq J, Lorenzi F, Mares P, Miton A, Penfornis A, Pfister B, Renard E, Rodier M, Roth P, Sery GA, Timsit J, Valat AS, Vambergue A. et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2990-2993
- 7) Cherubini V. RIDI: The Registry of type 1 diabetes in Italy. *Diabetes Nutr Metab* 2003;16:203-5
- 8) Songini M, Lombardo C. The Sardinian way to type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4: 1248-55.
- 9) Cherubini V. RIDI: The Registry of type 1 diabetes in Italy. *Diabetes Nutr Metab* 2003;16:203-5
- 10) Tim Cundy, Evan Ackermann, Edmond A Ryan Gestational diabetes : new criteria may triple the prevalence but effect on outcomes is unclear *BMJ* 2014; 348:G1567 DOI:10.1136/BMJ.G1567
- 11) Carle F, Gesuita R, Bruno G, et al.; RIDI Study Group. Diabetes incidence in 0- to 14-year agegroup in Italy: a 10-year prospective study. *Diabetes Care* 2004;
- 12) Carle F, Gesuita R, Bruno G, et al. Diabetes incidence in 0- to 14-year age-group in Italy: a 10-year prospective study. *Diabetes Care* 2004;27:27906
- 13) Bruno G, Merletti F, Pagano G. Incidence of insulin-dependent diabetes among Sardinian migrants to northern Italy. *Lancet* 1996;347:193
- 14) Tenconi M, Devoti G, Rizzo M, et al. Type 1 diabetes risk and autoantibody positivity in Sardinian migrants in the province of Pavia. *North American Journal of Medical Science* 2009
- 15) U Casu A, Carlini M, Contu A, et al. Type 1 diabetes in sardinia is not linked to nitrate levels in drinking water. *Diabetes Care* 2000;23:1043-4.
- 16) P Muntoni S, Cocco P, Muntoni S, et al. Nitrate in community water supplies and risk of childhood type 1 diabetes in Sardinia, Italy. *Eur J Epidemiol* 2006;21:245-7.
- 17) Meloni T, Marinaro AM, Mannazzu MC, et al. IDDM and early infant feeding. Sardinian casecontrol study. *Diabetes Care* 1997;20:340-
- 18) Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37:680-3.
- 19) Pastore MR, Bazzigaluppi E, Belloni C, et al. Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:162-5.
- 20) Bernardinelli L, Pascutto C, Montomoli C, et al. Bayesian Analysis of Ecological Data for Studying the Association between Insulin-dependent Diabetes Mellitus and Malaria. In: Barnett V SA, Turkaman F editors. *Statistics for the Environment: Statistical Aspects of Health and the Environment*. Ed., Wiley; 1999. p.29-47.
- 21) Songini M, Lombardo C. The Sardinian way to type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:1248-55.
- 22) Di Stasio E, Maggi D, Berardesca E, et al. Blue eyes as a risk factor for type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;27:609-13.
- 23) NICE. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. Clinical Guideline No 63. London: National Institute for Health and Clinical Excellence/National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2008.

- 24) Lancet. The global challenge of diabetes. Lancet 2008;371:1723
- 25) ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (American Diabetes Association Position statement). Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S88- 90
- 26) Tim Cundy, Evan Ackermann, Edmond A Ryan Gestational diabetes :new criteria may triple the prevalence but effect on outcomes in unclear BMJ2014
- 27) Lancet. The global challenge of diabetes. Lancet 2008;371:1723.
- 28) Lawrence JM, Contreras R, Chen W, *et al.* Trends in the Prevalence of Pre-Existing Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus among a Racially/ Ethnically Diverse Population of Pregnant Women, 1999-2005. Diabetes Care 2008;31:899- 904.
- 29) Miselli V, Pagliani U, Bisi S *et al.* Epidemiology of Gestational Diabetes in Scandiano Health Distric Minerva Endocrinol 1994;19:63-5
- 30) Tardioli MC, Massi Bendetti M, Angeli G *et al.* A pilot study for the screening of gestational diabetes mellitus. Diab Nutr Metab 1993;6:377-8.
- 31) Lapolla A, Mazzon S, Marini S, *et al.* A screening programme for gestational diabetes in a north Mediterranean area. Diab Nutr Met 1995;8:33-6.
- 32) Bonomo M, Iorini M, Bisson G, *et al.* Quale metodica di screening per il diabete gestazionale? Risultati dello studio multicentrico DSDG. G Ital Diabetolog 1994;14:305-9.
- 33) Piva I, Thiella M, Pellizzari G, *et al.* Screening of Gestational Diabetes in Vicenza-Northern Italy. Diab Nutr Met 1997;10:9-11.
- 34) Corrado F, Stella NC, Mancuso A, *et al.* Screening for gestational diabetes in Sicily. J Reprod Med 1999;44:875-6.
- 35) Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, *et al.* Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. Diabetes Res Clin Prac 2003;62:131-7.
- 36) Murgia C, Berria R, Minerba L, *et al.* Gestational Diabetes Mellitus in sardinia. Results from an early, universal screening procedure. Diab Care 2006;29:1713-4.
- 37) Zimmete P, Alberti KG, Shaw J: Global and social implication of the diabetes epidemic. Nature 414: 782-787, 2001
- 38) ADA. American Diabetes Association Position statement: Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2010;33(Suppl 1):S62-9.
- 39) .The HAPO (Study Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. NEJM 2008;358:1991-2002.
- 40) ADA. American Diabetes Association Position statement: Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2011;34(Suppl 1):S2-9
- 41) Screening e diagnosi del diabete gestazionale in. Linee guida nazionali-gravidanza fisiologica.http://www.snlg.iss.it/lgn.gravidanza_fisiologica_aggiornamento_2011.
- 42) Mills JL, Jovanovic L., Knopp R., *et al.* Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. Metabolism 1998; 47(9): 1140-4
- 43) Catalano PM, Tyzbit ED, Wolfe RR; *et al.* Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 1993; 264:E60-7
- 44) Catalano PM, Tyzbit ED, Roman NM, *et al.* Longitudinal changes in insuline resistance in in non-obese pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1991: 165: 1667-72
- 45) Sivan E., chen XC, Homko CJ, *et al.* A longintudinal study of carbohydrate metabolism in healty, obese pregnant women. Diabet care 1997; 20(9):1470-5
- 46) Catalano PM, Huston L, Amini SB. *Et al* Longitudinal Changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tollerance and gestational diabetes mellitus). Am J Obstet Gynecol 1999; 180 (4):903-16.
- 47) Buchanan TA, Xiang AH,. Gestational Diabetes. J. Clin Invest 2005; 115:485-91.
- 48) Callaway LK, Prins JB, Chang AM, *et al.* The prevalence and impact of overweight and obesity in Australian population. Med J Aust 2006; 184
- 49) Friedman JE; Ishizuka T, Shao J *et al.* Impaired glucose tran sport and insuline receptor tyrosine phoshorylation in skeletal muscle and obsess women with gestational diabetes. Diabetes 1999; 48:1807-14

Francesco Dessole – Differenze di genere nei neonati figli di madri diabetiche – Tesi di dottorato in “Medicina di genere dell’uomo, della donna e del bambino” – Università degli studi di Sassari

- 50) Fasshauer M, Kralish S, Kiler m, et al. Insuline-resistance-inducing Cytokines differentially regulate SOCS mRNA expression via growth factor-X and Jak/Stat-signaling pathways in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2004; 181: 129-38.
- 51) Rui L., Aguirre V. Dim JK et al. Insulin/IGF-1 and TNF α stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest* 2001; 107(2):181-9.
- 52) Heinrich PC, Behrmann I., Muller- Newnen G., et al. Interleukin-6-type cytokine signaling through the gp130/jak/STAT pathway; *Biochem J* 1998; 33:297-314).
- 53) Bianco AT, Smilen SW, Davis Y., et al Pregnancy outcomes and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obste Gynecol* 1998; 91 (1): 97-102)
- 54) Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001:91:436-40
- 55) Boney CM, Verma A. Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115 (3); e29-6).
- 56) Charriere G, Cousin B. Arnaud E, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. *J Biol Chem* 2003; 278(11) : 9850-5
- 57) Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponctin expression from Human adipose tissue: relation to obesity, insuline-resistance and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003; 52:1779-85
- 58) Green A, Dobias SB, Walters DJ, et al. Tumor necrosis factor increases the rate of lipolysis in primary cultures of adipocytes without altering levels of hormone-sensitive lipase. *Endocrinology* 1994; 134(6); 2581-8.
- 59) Paresch D, Weinstock R, Thuso KE, et al. Tumor necrosis factor-a in sera of obese patients. Fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2907-10).
- 60) Williams MA, Kiu C., Muiy-Rivera M, et al. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5); 2306-11).
- 61) Doruk Adiponectina Doruk M¹, M Uğur , Oruç AS , Demirel N , Yildiz Y *J Obstet Gynaecol.* 2.014 16 aprile.
- 62) Di Cianni G, Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, Dalfrà MG, Di Benedetto A, Lencioni C, Napoli A, Torlone E, Vitacolonna E. Progetto Giunone, Diabete e Gravidanza. *Società Italiana di Diabetologia.* 2008.
- 63) Casey BM, Lucas MJ, Mcintire DD, Leveno KJ., Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol.* 1997 Dec; 90(6):869-73.
- 64) Postpartum Outcomes in Women with Gestational Diabetes and their Offspring: POGO Study Design and First-Year Results Sandra Hummel^{1,2}, Daniela Much^{1,2}, Michaela Rossbauer¹, Anette-G. Ziegler^{1,2}, Andreas Beyerlein¹
- 65) Aiming at New Target to achieve normoglycemia during pregnancy C. Andrew Combs, MD, PHD1 and Robert G. Moses, MD
- 66) Reece EA, Homko CJ (2000) Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin Obstet Gynecol* 43(1):32–45
- 67) Lapolla A, Dalfrà MG, DiCianni G, Bonomo M, Parretti E, Mello G (2008) A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18(4):291–297
- 68) Diabetes in pregnancy, management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. March 2008
- 69) Global Guidelines for Diabetes in Pregnancy (2009) International Diabetes Federation
- 70) Cheung NW, Conn JJ, d'Emden MC et al (2009) Position statement of the Australian diabetes society: individualisation of glycated haemoglobin targets for adults with diabetes mellitus. *Med J Aust* 191(6):339–344
- 71) Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:1165–1171. doi: 10.1016/S0002-9378(97)70035-8.
- 72) Reece EA, Homko C. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43:32–45. doi: 10.1097/00003081-200003000-00004.
- 73) (El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Poci A, Jones PL, Roeder RG, Cooper ME, Brownlee M. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med.* 2008;205(10):2409–2417. doi: 10.1084/jem.20081188.)
- 74) Lu L, Ni J, Zhou T, Xu W, Fenech M, Wang X. Choline and/or folic acid deficiency is associated with genomic damage and cell death in human lymphocytes in vitro. *Nutr Cancer.* 2012;64(3):481–487. doi: 10.1080/01635581.2012.660671

- 75) Bailey LB, Berry RJ. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriages. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:1213S–1217S
- 76) American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins. Neural tube defects. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. ACOG practice bulletin # 44. *Obstet Gynecol.* 2003;102:203–213
- 77) MacDorman MF, Hoyert DL, Martin JA, et al. Fetal and perinatal mortality, United States, 2003. National Statistics reports; vol 55, no (6) Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics, 2007
- 78) Smith GCS. Predicting antepartum stillbirth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:625-30
- 79) Kristensen J, Vetergaard M, Wisborg K, et al. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *Br J Obstet Gynecol* 2005;112:403-8
- 80) Clausen TD, Mathiensen E, Ekbohm P, et al., Poor pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005;28: 323-8
- 81) Silver RM, Vamer MW, Reddy U, et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007;156:133-44
- 82) Smith GCS. Predicting antepartum stillbirth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:625-30.
- 83) Lauenborg J, Mathiensen E, Ovesen P et al., Udit on stillbirth in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes care* 2003; 26:1385-9
- 84) Manual of Neonatal Care John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Anne R. Hansen Ann R Stark 2012
- 85) Kjos SL, Walther F. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):898–903
- 86) An update on diabetic women obstetrical outcomes linked to preconception and pregnancy glycemic profile: a systematic literature review. Gizzo S¹, Patrelli TS, Rossanese M, Noventa M, Berretta R, Di Gangi S, Bertin M, Gangemi M, Nardelli GB. *ScientificWorldJournal.* 2013 Nov 6;2013:254901)
- 87) (Campaigne AL, Conway DL, Detection and prevention of macrosomia, *Obstet Gynecolo Clin N Am* 23 (2007) 309-322
- 88) Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, Goebelsmann UT, Lowensohn RI, Nochimson D, Ce-trulo C, Quilligan EJ. Management and outcome of pregnancy in diabetes mellitus, classes B to R. *Am J Obstet Gynecol.* 1977 Dec 1;129(7):723-32.
- 89) H. R. Murphy, S. A. Steel, J. M. Roland et al., “Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type1 and Type2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage,” *Diabetic Medicine*, vol. 28, no. 9, pp. 1060–1067, 2011
- 90) C. A. Combs, E. Gunderson, J. L. Kitzmiller, L. A. Gavin, and E. K. Main, “Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy,” *Diabetes Care*, vol. 15, no. 10, pp. 1251–1257, 1992
- 91) (Manderson – *preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic Pregnancy: a RCT – Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2) : 507-12
- 92) P. Boulot, N. Chabbert-Buffet, C. D'Ercole, et al., “French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes,” *Diabetes Care* 2003, vol. 26, no. 11, pp. 2990–2993,
- 93) Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ.* 2004;325:915–918
- 94) *Luszcz- Preterm delivery in normoalbuminemic diabetic women without pre- eclampsya – Eur J Obste Gyn and Reprod Biol -2006:124(2) :144-9*
- 95) ACOG Committee on Practice Bulletins, “ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 105, no. 3, pp. 675–685, 2005.
- 96) Optimal glycemic control, preeclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. Holmes VA¹, Young IS, Patterson CC, Pearson DW, Walker JD, Maresh MJ, McCance DR; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. *Di* 2011 Aug;34(8):1683-8. doi: 10.2337/dc11-0244. Epub 2011 Jun 2.

- 97)) (American Diabetes Associations, "Diagnosis and classification of diabetes mellitus", *Diabetes Care*, vol. 36 , supplement 1, pp. S67-S74, 2013)
- 98) American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2001: gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24:Suppl 1:S77-S79
- 99) Postpartum Outcomes in Women with Gestational Diabetes and their Offspring: POGO Study Design and First-Year Results Sandra Hummel^{1,2}, Daniela Much^{1,2}, Michaela Rossbauer¹, Anette-G. Ziegler^{1,2}, Andreas Beyerlein¹
- 100) Tennant PWG, Rankin J, Bell R. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: a cohort study from the North of England. *Hum Reprod.* 2011;26:1501–11
- 101) Disproportionate body composition and perinatal outcome in large-for-gestational-age infants to mothers with type 1 diabetes. Persson M¹, Pasupathy D, Hanson U, Norman M. *BJOG* 2012 Apr;119(5):565-72. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03277.x. Epub 2012 Feb 3.
- 102) Perinatal outcome in relation to fetal sex in offspring to mothers with pre-gestational and gestational diabetes—a population-based study. Persson M¹, Fadl H. *Diabet. Med* 2014 Apr 29. doi: 10.1111/dme.12479.
- 103) Songini M, Lombardo C. The Sardinian way to type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4: 1248-55
- 104) Cherubini V. RIDI: The Registry of type 1 diabetes in Italy. *Diabetes Nutr Metab* 2003;16:203-5
- 105) V. Hiilesmaa, L. Suhonen, and K. Teramo, "Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with Type I diabetes mellitus," *Diabetologia*, vol. 43, no. 12, pp. 1534–1539, 2000
- 106) ACOG Committee on Practice Bulletins, "ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 105, no. 3, pp. 675–685, 2005
- 107) P. Boulot, N. Chabbert-Buffet, C. D'Ercole, et al., "French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 11, pp. 2990–2993, 2003
- 108) Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. Sibai BM¹, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson C, VanDorsten JP, Klebanoff M, Landon M, Paul RH, Meis PJ, Miodovnik M, Dombrowski MP, Thurnau GR, Moawad AH, Roberts J. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Dec;183(6):1520-4
- 109) H. R. Murphy, S. A. Steel, J. M. Roland et al., "Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage," *Diabetic Medicine*, vol. 28, no. 9, pp. 1060–1067, 2011
- 110) C. A. Combs, E. Gunderson, J. L. Kitzmiller, L. A. Gavin, and E. K. Main, "Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy," *Diabetes Care*, vol. 15, no. 10, pp. 1251–1257, 1992
- 111) Campagne AL, Conway DL, Detection and prevention of macrosomia, *Obstet Gynecol Clin N Am* 23 (2007) 309-322
- 112) I. M. Evers, H. W. de Valk, and G. H. A. Visser, "Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands," *British Medical Journal*, vol. 328, no. 7445, pp. 915–918, 2004.
- 113) A. Lapolla, M. G. Dalfrà, G. Di Cianni, et al., "A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 18, no. 4, pp. 291–297, 2008.
- 114) ACOG Committee on Practice Bulletins, "ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 105, no. 3, pp. 675–685, 2005
- 115) .An update on diabetic women obstetrical outcomes linked to preconception and pregnancy glycemic profile: a systematic literature review. Gizzo S¹, Patrelli TS, Rossanese M, Noventa M, Berretta R, Di Gangi S, Bertin M, Gangemi M, Nardelli GB. *ScientificWorldJournal*. 2013 Nov 6;2013:254901)

- 116) . NICE. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. Clinical Guideline No 63. London: National Institute for Health and Clinical Excellence/National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2008
- 117) Murgia C, Berria R, Minerba L, et al. Gestational Diabetes Mellitus in sardinia. Results from an early, universal screening procedure. Diab Care 2006;29:1713-4.
- 118) Smith GCS. Predicting antepartuum stillbirth. Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18-625-30
- 119) Uvena-Celebrezze J, Catalano P. The infant of the woman with Gestational Diabetes Mellitus. Clin Obstet Gynecol 2000;43:127-39.