

Diabete in gravidanza: focus sulle complicanze

I. PAGANO, M. STRACQUADANIO, C. FORMUSO, S. DI LEO, A. CARBONARO, L. CIOTTA

RIASSUNTO: Diabete in gravidanza: focus sulle complicanze.

I. PAGANO, M. STRACQUADANIO, C. FORMUSO, S. DI LEO,
A. CARBONARO, L. CIOTTA

Il diabete è una patologia caratterizzata da un'alterazione del metabolismo degli zuccheri. L'aumento persistente della glicemia che ne deriva (specie se non trattato) è la causa dei danni che si verificano a livello dei vari organi. Il diabete gestazionale, di solito, non dà segni clinici apparenti ma deve essere tempestivamente trattato per evitare problemi sia per la madre che per il feto.

Sviluppare un diabete gestazionale può essere un fattore di rischio per comparsa, in tarda età, di diabete di tipo II. Dopo la gravidanza, uno stile di vita adeguato (attività fisica) e una corretta alimentazione (per mantenere un normale peso corporeo) potrebbero essere utili presidi nella prevenzione a lungo termine.

Durante la gravidanza, però, non è difficile raggiungere un buon compenso metabolico in quanto la donna è spinta da una forte motivazione personale che la rende particolarmente attenta alla gestione della malattia.

È necessario far comprendere alle pazienti diabetiche in età fertile l'importanza di programmare la gravidanza al fine di ridurre il rischio di eventi avversi fetoneonatali, che si presenta certamente più elevato rispetto alla popolazione generale. A tal fine è essenziale un approccio multidisciplinare in modo da migliorare le cure preconcezionali e favorire l'adesione alla programmazione della gravidanza di una percentuale maggiore di donne affette.

SUMMARY: Diabetes in pregnancy: focus on complications.

I. PAGANO, M. STRACQUADANIO, C. FORMUSO, S. DI LEO,
A. CARBONARO, L. CIOTTA

Diabetes is a disease characterized by an alteration of glucose metabolism; persistent and high level of glucose (especially if untreated) is the cause of the damage occurring at various organs.

The development of gestational diabetes may be a risk factor for diabetes type II during advanced age. After pregnancy, life style (physical activity) and a proper diet (to maintain a normal body weight) may be useful in long term prevention.

During pregnancy, however, is not difficult to achieve a good metabolic control, because pregnant women are driven by a strong personal motivation that makes them particularly careful about the management of the disease.

It is necessary that diabetic patients in reproductive age understand the importance of planning a pregnancy in order to reduce the risk of fetal and neonatal adverse events, which are certainly higher than the general population. For this reason, a multidisciplinary approach is essential to improve preconception management and to promote a pregnancy planning in an higher percentage of women affected by this disorder.

KEY WORDS: Diabete gestazionale - Diabete pregravidico - Complicanze.
Gestational diabetes - Prepregnancy diabetes - Complications.

Introduzione

La gravidanza complicata da diabete comprende due differenti condizioni: il diabete gestazionale (*Gestational Diabetes Mellitus*, GDM) e il diabete

pregravidico. Nel primo caso l'intolleranza glucidica compare per la prima volta durante la gravidanza, mentre nel diabete pregestazionale la diagnosi di diabete precede la gravidanza.

Il diabete pregravidico comprende il diabete di tipo 1 e 2 e le altre alterazioni del metabolismo glucidico, come l'alterata tolleranza al glucosio (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT) e l'alterata glicemia a digiuno (*Impaired Fasting Glycaemia*, IFG). Un'altra definizione di recente introduzione è quella di "diabete manifesto in gravi-

danza”, cioè una condizione di diabete pregravidico diagnosticato per la prima volta in gravidanza, e può trattarsi sia di diabete di tipo 1 che di tipo 2 (1).

L'incidenza del diabete pregravidico negli Stati Uniti è stata calcolata tra l'1-4% di tutte le donne gravide, in relazione alle diverse caratteristiche della popolazione (2), mentre secondo stime europee esso interessa il 10% di tutte le donne diabetiche, che corrisponde allo 0.5% circa di tutte le gravidanze, e i dati italiani sarebbero sovrapponibili a quelli europei (3,4).

È stato osservato che nella popolazione caucasica il diabete pregravidico è più frequentemente di tipo 1, mentre nella popolazione asiatica è più frequente il tipo 2 (5).

Il diabete mellito in gravidanza è associato ad un aumentato rischio di complicanze per la madre e per il feto, sia durante il corso della gravidanza che durante il parto; tra queste si segnalano soprattutto le distocie di spalla, l'ipobilirubinemia neonatale, l'ipoglicemia, la sindrome da distress respiratorio e la preeclampsia (6,7).

Aborto e mortalità perinatale, malformazioni fetali e complicanze ostetriche incidono ancora in modo significativo nella popolazione di donne diabetiche (8-11).

Tali complicanze sembrano essere correlate alla gravità del diabete (durata, compenso glico-metabolico e presenza di complicanze croniche), la quale viene valutata da diversi Autori secondo la classificazione proposta da White nel 1980 (Tab. 1).

Complicanze del diabete in gravidanza

Così come il diabete condiziona l'esito della gravidanza, la gravidanza stessa può, a sua volta, favorire l'insorgenza o la progressione delle complicanze del diabete. Tra tutte le complicanze, innanzitutto, è bene porre l'attenzione su quelle che insorgono in acuto nel corso della gravidanza, cioè la chetoacidosi e l'ipoglicemia.

La chetoacidosi può manifestarsi in presenza di valori glicemici inferiori a quelli osservati al di fuori del-

la gravidanza (150-200 mg/dl *vs* 300 mg/dl) (12). La mortalità nelle donne adeguatamente trattate costituisce un evento raro; al contrario, la mortalità fetale è intorno al 50-90%, probabilmente a causa di una diminuzione del flusso uterino, con conseguente ipossiemia fetale. Pertanto l'attività cardiaca fetale deve essere monitorata attentamente e, laddove possibile, si deve prendere in considerazione l'espletamento del parto. I protocolli di trattamento non differiscono da quelli seguiti al di fuori della gravidanza.

L'ipoglicemia, invece, si manifesta più frequentemente durante il primo trimestre di gravidanza, favorita sia dall'emesi fisiologica, che ostacola la normale assunzione di nutrienti, sia dal passaggio di glucosio attraverso la placenta. Anche in questo caso la gestione è uguale a quella delle ipoglicemie al di fuori della gravidanza. Fattori predittivi del rischio di ipoglicemie gravi comprendono la durata del diabete, l'anamnesi positiva di episodi ricorrenti di ipoglicemie gravi, ipoglicemie inavvertite, la variazione del dosaggio o del regime della terapia insulinica (13).

Le crisi ipoglicemiche rappresentano un rischio per la salute materna, ma sembra non abbiano ripercussioni sul prodotto del concepimento, sempre che si tratti di fenomeni episodici e la donna non giunga al coma (4). Contrariamente alle crisi ipoglicemiche occasionali, una condizione costante di glicemia materna al di sotto dei limiti della norma, in particolare durante la seconda metà della gravidanza, può provocare un rallentamento della crescita fetale (4).

Le complicanze croniche del diabete sono frequenti anche in corso di gravidanza, anzi talvolta è proprio la gravidanza stessa che predispone la donna diabetica ad un peggioramento dei sintomi, specie se preesistenti.

La gravidanza predispone la donna diabetica ad un peggioramento della retinopatia, sia in termini di comparsa che di progressione della malattia. È pertanto opportuno effettuare controlli oftalmoscopici periodici (14). Il trattamento mediante fotocoagulazione laser può essere eseguito anche in gravidanza; tuttavia, è preferibile che le pazienti diabetiche vengano sottopo-

TABELLA 1 - CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE IN GRAVIDANZA SECONDO WHITE.

Classe	Età insorgenza (anni)	Durata (anni)	Patologia vascolare
A	Qualsiasi	Qualsiasi	Assente
B	>20	<10	Assente
C	10-19	10-19	Assente
D	<10	>20	Retinopatia benigna o ipertensione
R	Qualsiasi	Qualsiasi	Retinopatia proliferativa o emorragia del vitreo
H	Qualsiasi	Qualsiasi	Aterosclerosi cardiaca clinicamente evidente
T	Qualsiasi	Qualsiasi	Precedente trapianto renale

ste ad esame oftalmoscopico in epoca preconcezionale ed eventualmente trattate prima di affrontare la gravidanza (15).

La nefropatia costituisce una condizione sfavorevole per lo sviluppo fetale, in particolare se associata ad ipertensione. Per questo motivo è necessario valutare la funzionalità renale e la presenza di proteinuria prima del concepimento e durante il corso della gravidanza. Talvolta essa può aggravarsi; tuttavia se il diabete è ben controllato, nella maggior parte dei casi si osserva un ripristino delle condizioni pregravidiche a varia distanza dal parto (16,17).

La presenza di neuropatia a carico del sistema nervoso autonomo può avere ripercussioni importanti sulla gestione della gravidanza, in particolare per quanto riguarda il rischio di gastroparesi e di diarrea neurogenica. Può esserci una tendenza all'ipotensione posturale e una ridotta risposta catecolaminergica all'ipoglicemia, con le gravi conseguenze di un ritardato riconoscimento.

Nel periodo gestazionale è possibile anche il verificarsi di complicanze a carico del prodotto del concepimento. Infatti l'incidenza di malformazioni maggiori nei nati da madre diabetica è, secondo le ultime stime, 2-3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (8) (Tab. 2).

Il meccanismo patogenetico con cui si realizza l'embriopatia non è chiaro. Sebbene sia stato accertato il ruolo chiave dell'iperglicemia materna, oggi non si esclude che possano essere coinvolti anche altri metaboliti, in particolare i corpi chetonici, gli acidi grassi liberi e i radicali tossici dell'ossigeno (questi ultimi prodotti dall'eccesso di glucosio).

Attraverso studi retrospettivi, è stato osservato che le malformazioni fetali sono tanto più frequenti quanto più elevati sono i livelli di emoglobina glicosilata materna al primo trimestre (18,19). L'azione teratogena, infatti, si esercita nelle fasi precoci dell'organogenesi, tra la sesta e la settima settimana di gestazione.

Le alterazioni fetali si manifestano, inoltre, con maggiore frequenza nelle donne che hanno sviluppato complicanze microvascolari (19,20). Lo spettro di malformazioni osservato è molto ampio ed in particolare è a carico dell'apparato cardiovascolare, muscoloscheletrico, urinario e del sistema nervoso centrale (SNC) (21) (Tab. 3).

TABELLA 2 - COMPLICANZE FETALI E NEONATALI NEI NATI DA MADRE DIABETICA (Dt) E NELLA POPOLAZIONE GENERALE (33).

Evento	Dt 1 (%)	Controllo (%)
Mortalità perinatale	20	4,8
Prematurità <37 sett. gestazione	21	5,1
Prematurità <32 sett. gestazione	2,3	3,7
LGA	31	3,6
SGA	2,3	2,5
Malformazioni maggiori	4,7	1,8
Paralisi di Erb	2,1	0,25
Sindrome respiratoria	1	0,20
Difficoltà respiratoria	9,5	2,6
Punteggio Apgar <7 a 5 min	3,1	1,1
Punteggio Apgar < 4 a 5 min	0,8	0,31

La supplementazione di almeno 400 mcg/die di acido folico in fase di programmazione di gravidanza, da proseguire per tutta la gestazione al dosaggio di 5mg/die, è indicata al fine di prevenire la comparsa di anomalie del tubo neurale (22-25).

Gli effetti di ordine antropometrico del diabete materno sul prodotto del concepimento comprendono la macrosomia e il ritardato accrescimento fetale.

Per macrosomia si intende la presenza di un peso alla nascita superiore ai 4.000 grammi nei nati a termine, o di un peso superiore al 90° percentile per epoca gestazionale (LGA) in riferimento alle tabelle di crescita per la popolazione italiana. Si stima un'incidenza di circa il 25% di macrosomia nei nati da madre diabetica, contro il 10% osservato nella popolazione generale (21,26-29).

La macrosomia nei nati da madre diabetica è riconducibile da un lato all'iperglicemia materna, dall'altro all'iperinsulinismo fetale reattivo. Secondo l'ipotesi di Pedersen, formulata nel 1954 ed ancora valida, l'eccessiva disponibilità di glucosio nel compartimento materno si ripercuote, attraverso la placenta, nel compartimento fetale, dove stimola l'iperproduzione di insulina da parte delle β -cellule fetali, e quindi l'accrescimento accelerato dei tessuti insulino-sensibili (30). A sostegno di questa ipotesi, è stato osservato che donne con glicemia media inferiore o uguale a 95 mg/dl durante la gravidanza presentano un rischio di macrosomia sovrapponibile alla popolazione di donne non dia-

TABELLA 3 - ANOMALIE CONGENITE NEI NATI DA MADRE DIABETICA.

Scheletro e SNC	Cuore	Apparato digerente	Rene
Difetti del tubo neurale	Trasposizione grossi vasi	Atresia duodenale	Idronefrosi
Microcefalia	Difetti settali e pervietà del dotto di Botallo	Atresia ano-rettale	Agenesia renale
Sindrome da regressione caudale	Cardiomegalia	Ipoplasia del colon sinistro	Uretere doppio

betiche, mentre l'incidenza di macrosomia è tanto più elevata quanto più i valori di glicemia risultano superiori al target (31).

Nei macrosomi si osserva un'eccessiva adiposità, visceromegalia e sproporzione tra la circonferenza cranica e la circonferenza addominale, a favore di quest'ultima.

Invece, il ritardo di accrescimento intrauterino, presente nel 20% dei nati da madre diabetica, può manifestarsi in epoca precoce o tardiva e sembra riferibile a fenomeni di vasculopatia e insufficienza placentare. Recenti studi hanno mostrato che la macrosomia si presenta più frequentemente nelle donne che non hanno sviluppato complicanze croniche del diabete, mentre il ritardo di crescita intrauterina presenta un'incidenza importante nelle donne con complicanze microvascolari (20).

Per quanto riguarda le complicanze ostetriche, l'incidenza di aborto spontaneo nelle donne affette da diabete è doppia rispetto alle donne non diabetiche (rispettivamente, 30% *vs* 15%) ed è correlata ai livelli di emoglobina glicosilata nel periodo del concepimento (32). Nelle gestanti affette da nefropatia e retinopatia, esso si manifesta tardivamente, con segni evidenti di insufficiente sviluppo placentare e fetale.

Il polidramnios si presenta con maggiore frequenza nelle gravidanze complicate da diabete, con incidenze che variano dal 3 al 32% (33), in quanto le pazienti diabetiche presentano, in ogni caso, un'incidenza maggiore rispetto al gruppo di controllo. Sebbene in una minima percentuale, l'aumento del liquido amniotico, soprattutto se notevole, sia attribuibile a malformazioni del tubo digerente, in circa il 90% dei casi l'eziologia rimane sconosciuta. Tra i meccanismi suggeriti, i più plausibili sono l'aumentata osmolarità del liquido amniotico stesso, l'aumentata produzione di urina fetale e la ridotta deglutizione fetale. Il polidramnios si accompagna ad aumento della mortalità e morbilità perinatale, anche indipendentemente dalla presenza di malformazioni, in quanto esso può essere causa di parto prematuro, distacco di placenta normalmente inserita e prolasso del funicolo.

Inoltre è bene considerare anche l'ipertensione indotta dalla gravidanza, e cioè il riscontro di valori pressori superiori o uguali a 140/90 mmHg dopo la ventesima settimana di gestazione. La preeclampsia è una condizione caratterizzata da ipertensione e proteinuria superiore a 0.3 g/die. La preeclampsia è una complicanza frequente nelle gravidanze di donne diabetiche ed è una causa importante di morbilità e mortalità materno-fetale. L'incidenza nella popolazione diabetica è stimata intorno al 4-10%, contro l'1-2% nelle popolazioni di controllo (8). In particolare, la preeclampsia si manifesta più frequentemente in donne che hanno svi-

luppato complicanze vascolari (retinopatia, nefropatia), rispetto a donne diabetiche senza complicanze (24% *vs* 8%) (20).

L'incidenza di parto pretermine è circa tre volte superiore nella gravidanza complicata da diabete; il 20% dei parti viene espletato prima della trentasettesima settimana di gestazione e il 2,3% entro la trentaduesima settimana, determinando un notevole aumento di morbilità e mortalità neonatale (8). Le cause sono da ricondursi ad uno scarso controllo metabolico, polidramnios, macrosomia, preeclampsia e aumentata incidenza di infezioni genitourinarie.

Il diabete di per sé non costituisce un'indicazione al taglio cesareo, anche se esso è 2-3 volte più frequente rispetto alla popolazione generale. In sostanza valgono gli stessi criteri ostetrici usati per le donne non diabetiche (macrosomia fetale riscontrata all'esame ecografico, malposizione fetale, mancato impegno del canale del parto, ecc.).

Il nato da madre diabetica può presentare un insieme di alterazioni dell'adattamento alla vita extrauterina, la cui gravità è correlata al compenso metabolico materno (34). Le più frequenti sono rappresentate da ipoglicemia, iperbilirubinemia, policitemia (8,35).

La prima è da riferire all'iperinsulinismo fetale che, dopo il clampaggio del cordone ombelicale, per il mancato apporto di substrato glucidico, determina rapidamente una grave carenza di glucosio (valori di glucosio inferiori a 35 mg/dl nel nato a termine o a 25 mg/dl nel prematuro). Generalmente è asintomatica, ma talvolta può manifestarsi con tremore, apatia, pallore, apnea, cianosi.

L'iperbilirubinemia, i cui valori di bilirubina totale sono superiori a 15 mg/dl, è conseguente ad un'accentuata emolisi per un aumento dell'ematocrito e/o all'imaturità epatica.

La policitemia, il cui valore dell'ematocrito è in genere superiore al 65%, è dovuta ai ripetuti episodi di ipossia endouterina.

L'ipocalcemia, con valori inferiori a 8 mg/dl nei nati a termine e a 7 mg/dl nei nati pretermine, e l'ipomagnesemia, con valori inferiori a 1.4 mEq/l, sono dovute probabilmente ad un riequilibrio ionico tra il compartimento intra- ed extracellulare.

La sindrome respiratoria idiopatica è riconducibile ad un ritardo della maturazione polmonare di 1-2 settimane nei figli di madre diabetica, probabilmente per interferenza dell'iperinsulinemia e dell'iperglicemia con l'azione di enzimi coinvolti nella sintesi di surfactante polmonare e alla maggiore percentuale di nati pretermine (36-38).

I traumi da parto (15%) sono ascrivibili alla macrosomia e alla conseguente sproporzione feto-pelvica. Infatti, più frequentemente si osservano: cefaloematomi,

distocia della spalla, fratture clavicolari e lesioni del plesso brachiale.

Discussione e conclusioni

La gravidanza rappresenta un periodo della vita della donna diabetica in cui non è difficile ottenere un buon compenso, grazie soprattutto alla forte motivazione personale che la rende particolarmente attenta alla gestione della malattia.

Purtroppo, però, solo in un'esigua percentuale di casi (circa il 30%) si osserva la stessa attenzione nel programmare la gravidanza al fine di raggiungere un compenso ottimale prima del concepimento (15, 23). Le cause della scarsa adesione alla programmazione della gravidanza sono molteplici. Da molte donne essa viene vissuta come un modo "non naturale" di affrontare la gravidanza; altre donne, pur avendo intrapreso la programmazione, interrompono la contraccezione quando non riescono a conseguire un compenso glicemico adeguato al concepimento in breve tempo (39). Un problema importante è rappresentato dalla diffi-

coltà degli operatori sanitari a far comprendere la necessità di una contraccezione sicura a pazienti molto giovani, specie se minorenni.

Nella maggior parte dei casi le donne che decidono di programmare la gravidanza hanno avuto esperienze di aborti spontanei alle prime settimane di gestazione e quasi sempre hanno un'età maggiore delle donne che non programmano. Appare chiaro, pertanto, come si debba lavorare ancora molto per far comprendere alle pazienti diabetiche in età fertile l'importanza di programmare la gravidanza al fine di ridurre il rischio di eventi avversi fetoneonatali, ancora notevolmente più alto rispetto alla popolazione generale.

Molti studi hanno dimostrato che, in donne con diabete pregestazionale, per ridurre il rischio di eventi avversi materni e/o fetali-neonatali il compenso glicemico deve essere ottimale almeno 2-3 mesi prima del concepimento (22, 23, 32, 40).

Per migliorare le cure preconcezionali è necessario un approccio multidisciplinare che coinvolga non soltanto il diabetologo, ma anche il medico di medicina generale, il ginecologo e altre figure professionali quali il dietista e l'infermiere esperto.

Bibliografia

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel: International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33(3):676-82; Mar 2010.
2. Mark B. Landon, M.D.1, Catherine Y. Spong, M.D.: A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med.* 2009 October 1; 361(14): 1339-1348. doi:10.1056/NEJMoa0902430.
3. European Association of Perinatal Medicine: Working Group on Diabetes and Pregnancy, Chairmen Hod M. and Carrapato M.: *Diabetes and Pregnancy Update and Guidelines 2001.*
4. Candiani G.B., Danesino V., Gastaldi A.: *La clinica ostetrica e ginecologica.* Masson, II edizione, 1996 Milano.
5. Verheijen C.J., Critchley J.A., Whitelaw D.J., Tuffnell D.J.: Outcomes of pregnancies in women with pre-existing type 1 or type 2 diabetes, in an ethnically mixed population. *BJOG* 112:1500-1503, November 2005.
6. Horvath K., Koch K., Jeitler K.: Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395.
7. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
8. Persson M., Norman M., Hanson U.: Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: a large, population-based study. *Diabetes Care* 32, 11; Nov 2009.
9. Casson I.F., Clarke C.A., Howard C.V., McKendrick O., Pennycook S., Pharoah P.O., Platt M.J., Stanisstreet M., Van Veszen D., Walkinshaw S.: Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic woman: result of five year population cohort study. *BJM* 315:275-278;1997.
10. Platt M.J., Stanisstreet M., Casson I.F., Howard C.V., Walkinshaw S., Pennycook S., McKendrick O.: St Vincent declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabet Med* 19:216-220; 2002.
11. Lepercq J., Timsit J.: *Diabetes and pregnancy.* Ann Med Interne (Paris). 150(5): 419-24; Sep 1999.
12. Guo R.X., Yang L.Z., Li L.X., Zhao X.P.: Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 34(3):324-30; Jun 2008.
13. Heller S., Damm P., Mersebach H., Vang Skjoth T., Kaaja R.: Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. *Diabetes Care*, 33:473-477; Mar 2010.14.
14. Bhatnagar A., Ghauri A.J., Hope-Ross M., Lip P.L.: Diabetic retinopathy in pregnancy. *Curr Diabetes Rev.* 5(3): 151-6; Aug 2009.
15. American Diabetes Association: Preconception Care of Women with Diabetes. *Diabetes Care* 27 (suppl 1) S 76-78.
16. Ladon M.B.: Diabetic nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 50(4): 998-1006; Dec 2007.
17. Kaaja R.: Vascular complications in diabetic pregnancy. *Thromb Res.* 123 Suppl 2:S1-3; 2009.
18. Temple R., Aldridge V., Greenwood R., Heyburn P., Sampson M., Stanley K.: Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* Vol. 325 30 Nov 2002.
19. Todorova K., Mazneikova V., Ivanov S., Genova M.: The frequency of mild and severe fetal malformations in diabetic women with high values of glycosylated hemoglobin in early pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia)* 44(3):3-10;2005.

20. Howart C., Gazis A., James D.: Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabetic Medicine*, 24 1229-1234;2007.
21. Jensen D.M., Damm P., Moelsted-Pedersen L., Ovesein P., Westwrgaad J.G., Moeller M., Beck-Nielsen H.: Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. A nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 27:2819-2823,2004.
22. The Guideline Development Group: Management of Diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 336;714-717;2008.
23. Associazione Medici Diabetologi- Società Italiana di Diabetologia: Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
24. Bailey L.B., Rampersaud G.C., Kauwell G.P.A.: Folic Acid supplements and fortification affects the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. *J Nutr* 133:1961S-1968S;2003.
25. Wilson R.D.: Pre-conception vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 29: 1003-1026;2007.
26. Yang J., Cummings E.A., O'connell C., Jangaard K.: Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynaecol*. 108(3 Pt 1): 644-50; Sep 2006.
27. Balsells M., Garcia-Patterson A., Gich I., Corcoy R.: Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 94(11): 4284-9; Nov 2009.
28. Das S., Irigoyen M., Patterson M.B., Salvador A., Schutzman D.L.: Neonatal outcomes of macrosomic birth in diabetic and non-diabetic women. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 94(6): F419-22; Nov 2009.
29. Cohen O., Keidar N., Simchen M., Weisz B., Dolitsky M., Sivan E.: Macrosomia in well controlled CSII treated Type 1 diabetic pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 24(11):611-3; Nov 2008.
30. Persson B., Hanson U.: Fetal size at birth in relation to quality of blood glucose control in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* 103:427-433,1996.
31. Mello G., Parretti E., Mecacci F., La Torre P., Cioni R., Cianciulli D., Scarselli G.: What degree of maternal metabolic control in women with Type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? *Diabetes Care* 23:1494-1498,2000.
32. Todorova K., Mazneikova V., Ivanov S., Genova M.: Role of glycemic control and incidence of spontaneous abortions pregnant in women with type 1 diabetes mellitus. *Akush Ginekol (Sofia)* 43(7):16-23;2004.
33. Dashe J.S., Nathan L., McIntire D.D., Leveno K.J.: Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynaecol* 182(4):901-4;2000.
34. Weintrob N., Karp M., Hod M.: Short and Long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications*. 10(5): 294-301; Sep-Oct 1996.
35. Cordero L., Treuer S.H., Landon M.B., Gabbe S.G.: Management of infants of diabetic mother. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 152(3): 249-54; Mar 1998.
36. Moore T.R.: A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 186(4): 641-50; Apr 2002.
37. Piper J.M.: Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. *Semin Perinatol*. 26(3): 206-9; Jun 2002.
38. Bourbon J.R., Farrell P.M.: Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res*. 19(3): 253-67; Mar 1985.
39. Simmon D., Royce L.R., Skinner T.C. on behalf of the East Anglia Study group for Improving Pregnancy Outcomes in women with diabetes (EASIPOD): Original Article: Education and Psychological Aspects. Personal experiences of women with diabetes who do not attend pre-pregnancy care. *Diabetic Medicine*, 27,92-100,2010.
40. Inkster M.E., Fahey T.P., Donnan P.T., Leese G.P., Mires G.J., Murphy D.J.: The role of modifiable pre-pregnancy risk factors in preventing adverse fetal outcomes among women with type 1 and type 2 diabetes. *Acta Obstet Gynaecol Scand*. 88(10):1153-7;2009.