

MANAGEMENT DEL DIABETE GESTAZIONALE

Herbert Valensise, Giulia Gagliardi, Francesco Altomare

Unita' Organizzativa di Patologia Ostetrica

Universita' di Roma Tor Vergata

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina - Roma

Fisiopatologia del metabolismo in gravidanza

Introduzione

Il diabete gestazionale è definito come "ridotta tolleranza al glucosio di severità variabile con inizio o primo riconoscimento durante la gravidanza". (1,2) Il diabete mellito gestazionale (GDM) ha una prevalenza del 3-10% e rappresenta circa il 90% di tutte le gravidanze complicate da diabete.

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. 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% mentre il glucagone contribuisce poco allo stress diabetogeno della gravidanza. 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 coleste-

rolo e dei fosfolipidi mediata dall'ormone lattogeno placentare (hPL) (Fig. 1) (1).

L'insulino resistenza, che si manifesta, quindi, nella seconda metà della gestazione, fa della gravidanza una condizione diabetogena ed il Diabete Gestazionale (GDM) compare solo in concomitanza di fattori predisponenti di natura genetica e/o ambientale. Il GDM si associa ad un aumentato rischio di morbilità del feto e del neonato. Dalla scoperta dell'insulina che è avvenuta nel 1921, si è passati, infatti, da una mortalità perinatale pre-insulina del 5-30% all'attuale 8,9/1000. Per tale motivo, se adeguatamente trattata la gravidanza complicata da GDM presenta un tasso di mortalità perina-

METABOLISMO GLUCIDICO

Riduzione della sensibilità insulinica

Aumento della risposta β -cellulare

Modesto aumento delle glicemie postprandiali

METABOLISMO LIPIDICO

Alterazione dei livelli circolanti di FFA

Trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi

Formazione di corpi chetonici ("digiuno accelerato")

METABOLISMO PROTEICO

Diminuzione degli AA circolanti

Fig. 1 Modificazioni metaboliche

tale uguale a quello delle gravidanze fisiologiche. L'espletamento del parto è spesso seguito dalla normalizzazione della tolleranza glucidica, ma la comparsa del Diabete Gestazionale rappresenta una condizione ad elevato rischio per lo sviluppo di Diabete di tipo 2 negli anni successivi (1).

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. Nella gravidanza normale 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. (Fig. 2)

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. (Fig. 3).

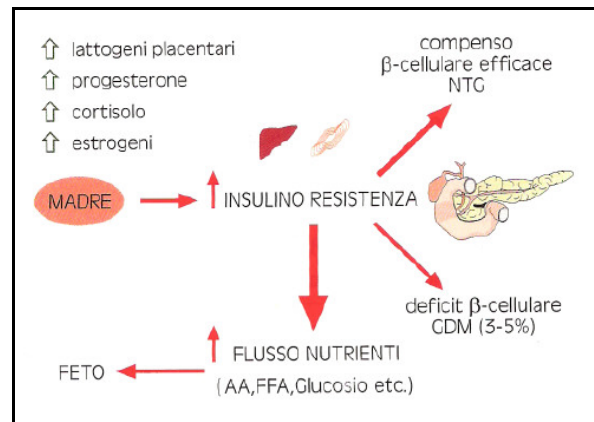


Fig. 2. Adattamenti metabolici materni e crescita fetale.

GLUCEMIA	↓ Nello stato di digiuno ↑ In condizioni post-prandiali
SECREZIONE INSULINICA	
□ A digiuno	↑ Gravidanza normale ↑ Diabete Gestazionale
□ Dopo carico glucidico	
1 ^A fase	↑↑ Gravidanza normale ↑ Diabete Gestazionale
2 ^A fase	↑ Gravidanza normale ↑ Diabete Gestazionale
INSULINO RESISTENZA	↑ Gravidanza normale ↑↑ Diabete Gestazionale
ORGANO BERSAGLIO	Tessuto muscolare

Fig. 3. Effetti della gravidanza sul metabolismo del glucosio e dell'insulina

I cambiamenti della funzione β -cellulare avvengono in parallelo con lo sviluppo dell'unità feto-placentare 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 (Fig.4) (1).

ESTROGENI	<ul style="list-style-type: none"> ▲ concentrazione insulina ▲ legame insulinico
PROGESTERONE	<ul style="list-style-type: none"> ▼ trasporto del glucosio ▼ legame insulinico ▼ soppressione neoglucogenesi epatica
CORTISOLO	<ul style="list-style-type: none"> ▲ insulino resistenza ▼ fosforilazione del recettore insulinico ▼ IRS - 1
ORMONE LATTOGENO PLACENTARE (HPL, GH, PRL)	<ul style="list-style-type: none"> ▼ sensibilità insulinica ▲ secrezione insulinica ▲ insulina sintesi ▲ utilizzazione ed ossidazione del glucosio ▲ metabolismo del cAMP ▲ numero delle β-cellule ▲ massa β-cellulare
LEPTINA	<ul style="list-style-type: none"> ▲ insulino resistenza (?)
GLUCACONE	<ul style="list-style-type: none"> ▲ insulino resistenza

Fig. 4. Ormoni associati con le variazioni della secrezione ed azione insulinica in gravidanza

Metabolismo lipidico

Le modificazioni metaboliche a livello del fegato e del tessuto adiposo determinano variazioni delle concentrazioni di trigliceridi, acidi grassi, colesterolo 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 dovuta 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, derivati dai trigliceridi, attraversando la placenta possono contribuire alla macrosomia (1).

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 neoglucogenesi epatica, mentre l'ipoaminoacidemia postprandiale sembra conseguire ad un'accelerata utilizzazione materna e fetale, nonché 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 (1).

Alterazioni metaboliche materne e morbilità neonatale

Numerose sono ormai le evidenze che dimostrano come l'aumento della glicemia materna comporti un aumentato rischio di morbilità del feto e del neonato e ciò è probabilmente lo conseguenza dell'iperinsulinemia fetale indotta

da un eccesso di glucosio materno. Il passaggio transplacentare di glucosio determina infatti iperglicemia fetale, iperinsulinemia compensatoria con conseguente eccessivo sviluppo dei tessuti insulinosensibili (tessuto adiposo, muscolare scheletrico e miocardico, epatico, isolocti di Langherans), crescita fetale accelerata e quindi macrosomia e, dopo resezione del cordone ombelicale, ipoglicemia neonatale. La riduzione della morbilità fetale si ottiene pertanto attraverso la normalizzazione della glicemia materna, con il raggiungimento di valori glicemici prossimi alla normoglicemia. A tal fine le raccomandazioni finali del "IV" Workshop-Conference on GDM" hanno fissato a 95 mg/dl l'obiettivo della glicemia a digiuno e a 140 mg/dl per la glicemia post prandiale. Probabilmente questi valori saranno rivisti quando importanti trials internazionali attualmente in corso saranno conclusi (1).

Complicanze del diabete gestazionale

Le complicanze fetali più frequenti nel diabete mellito gestazionale sono:

- La morte intrauterina
- La macrosomia
- La Sindrome da Distress Respiratorio
- L'ipoglicemia neonatale
- L'iperbilirubinemia, l'ipocalcemia e l'ipomagnesemia

Le complicanze materne, invece, sono un'aumentata incidenza di tagli cesarei (30% vs 17%) e di ipertensione (17% vs 12%), di parto pretermine e di infezioni genito-urinarie. (3) A lungo termine, il GDM è associato con diabete nella madre e diabete ed obesità nel

bambino. (4, 5, 6, 7) Il grado di intolleranza al glucosio che non ha effetti sugli esiti della gravidanza è sconosciuto.

Morte intrauterina

La morte intrauterina rappresenta la più temibile complicanza del diabete gestazionale. Tale evento avverso è più frequente dopo la 36^a settimana. Il tasso di mortalità perinatale è più alto nelle pz con GDM (8,9/1000) rispetto a quello delle pz non diabetiche (5,5/1000). Le cause che possono intervenire nel determinismo di una tale complicanza sono la preeclampsia, un diabete gestazionale scompensato con macrosomia e polidramnios, la trombofilia ereditaria e le malformazioni congenite. Spesso la causa è sconosciuta: 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'istaurarsi di ipovolemia ed ipotensione dovuta alla disidratazione; 3) l'iperglicemia o 4) l'iperinsulinemia fetale che aumenta il tasso metabolico fetale.

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) e 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.

L'aspetto pletorico dei neonati di madre diabetica non è dovuto all'edema ma all'eccesso di tessuto adiposo. Un ruolo importante nell'eccessiva crescita fetale è giocato dall'iperinsulinemia e dalla iperglicemia. Infatti se la glicemia materna media a digiuno è compresa tra 109 e 140 mg/dl, l'incidenza di feti macrosomi è 22% (8) mentre se la glicemia materna media a digiuno è compresa tra 105 e 121, l'incidenza è 11% (9).

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 è del 3,42%. Le cause di s. 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%)
- (10).

Il controllo glicemico e la sorveglianza preparto fino all'avvenuta maturazione polmonare hanno permesso di ridurre l'incidenza della SRD. L'esatto meccanismo con cui il diabete materno influenza la maturazione polmonare rimane sconosciuto. Il ritardo della maturazione polmonare sembra dovuto all'effetto dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia sulla biosintesi del surfactante; infatti l'insulina inibisce la sintesi della fosfatidilcolina facilitata dagli steroidi. Il rischio di sviluppare SRD per i

figli di madre diabetica è 6 volte maggiore rispetto ai figli di madre non diabetica.

Ipoglicemia neonatale

L'incidenza è del 18-49%. È definita come una glicemia inferiore a 40 mg/dl durante le prime 12 ore dal parto. 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 (9), se uguale a 70 mg/dl l'ipoglicemia si verifica nel 15% dei casi (11).

Screening e diagnosi del diabete gestazionale

Premessa

Un Diabete Gestazionale non adeguatamente trattato comporta rischi rilevanti sia sul versante materno (complicazioni ipertensive, più frequente necessità di ricorso al T.C., etc.), che su quello fetale e neonatale (incidenza aumentata non solo di macrosomia, ma anche di altre complicazioni conseguenti ad iperinsulinizzazione in utero quali iperbilirubinemia, ipocalcemia, policitemia).

In considerazione di queste possibili conseguenze sull'esito della gravidanza, la diagnosi di Diabete Gestazionale (GDM) rappresenta una questione di notevole rilevanza, non solo per lo specialista, ma anche per quelle figure professionali (medico di medicina generale, ginecologo, etc.) che si occupano quotidianamente della salute della gestante. Oltre a que-

sto, la frequente evoluzione materna verso forme di Diabete Mellito di tipo 2 negli anni successivi a una gestazione complicata da GDM, fa della diagnosi di alterata tolleranza glucidica in gravidanza una importante occasione di prevenzione secondaria, o addirittura primaria, della malattia diabetica, che da sola giustificerebbe il ricorso a programmi estesi di screening.

Questa esigenza si scontra, purtroppo, con la mancanza di chiarezza sui procedimenti da seguire: nel campo dei rapporti fra diabete e gravidanza, quello della diagnosi del GDM è sempre stato un argomento estremamente controverso: a tutt'oggi non siamo ancora giunti ad una definizione precisa ed inequivocabile delle principali questioni sul tappeto.

Una questione preliminare riguarda l'estensione della popolazione da indagare: mentre per anni le principali istituzioni scientifiche, a livello sia italiano che internazionale, hanno sostenuto l'opportunità di uno screening universale, cioè esteso alla totalità delle donne in gravidanza, più

recentemente si è fatto strada un orientamento più restrittivo, tendente a limitare l'indagine ai soli soggetti appartenenti a categorie "a rischio".

La posizione attualmente raccomandata, emersa dal "IV° Workshop-Conference on GDM" di Chicago del 1997, basata sulla stratificazione del rischio (tabella 2), si può, in effetti, considerare di compromesso, e consiste nell'escludere dallo screening solo le gestanti considerate a basso rischio, in quanto presentanti tutte queste caratteristiche:

1. appartenenza ad etnie a bassa prevalenza di GDM
 2. non familiarità diabetica nei parenti di primo grado
 3. età < 25 anni
 4. peso normale prima della gravidanza
 5. assenza di storia personale di anomalie del metabolismo glucidico
 6. assenza di anamnesi ostetrica sfavorevole
- Al di fuori di queste categorie (peraltro numericamente poco rappresentate nella realtà italiana) rimane comunque l'indicazione ad un'indagine diagnostica su larga scala (1).

Nella tabella 2 vengono elencati i fattori di rischio per GDM utili per la prescrizione o meno dei test diagnostici. Si definisce ad alto rischio la presenza di un fattore evidenziato* o la concomitanza di due o più fattori.

Per quanto concerne le modalità di diagnosi, la discussione si è sviluppata in questi anni lungo due direttive principali: da un lato quella originaria di O'Sullivan del 1964, poi accettata dal NDDG, e dalle prime tre edizioni della "International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus", tenutesi a Chicago negli anni 1980, 1985 e 1991, dall'altro quella proposta dall'OMS nel 1985. La prima posizione, con una serie successiva di adattamenti, l'ultimo dei quali, ad opera di M. Carpenter e D. Coustan, ha avuto una larghissima applicazione negli USA e nel nostro Paese, essendo stata fatta propria tanto dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) che dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO); l'indicazione dell'OMS ha avuto a sua volta una notevole

Dati personali	Precedenti ostetrici	Gravidanza attuale
<ul style="list-style-type: none"> • Et� materna > 30 anni • Et� materna > 40 anni* • BMI > 26 kg/m² o peso pregravidico > 90 kg • Familiarit� per diabete m.* • Razza 	<ul style="list-style-type: none"> • Pregresso GDM* (R.R.: 33-50%) • Multiparit� • Macrosomia* • Polidramnios • Morte intrauterina • Malformazione fetale • Preeclampsia • Aborto ripetuto • Parto prematuro 	<ul style="list-style-type: none"> • Eccessivo incremento ponderale • Macrosomia* • Polidramnios* • Malformazione fetale • Glicosuria e/o chetonuria • Infezioni recidivanti del tratto genito urinario

Tabella 2. Fattori di rischio per GDM.

diffusione, essendo stata, tra l'altro, recepita nelle sue linee essenziali anche dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD).

A fronte di questa situazione, un tentativo di sintesi   stato effettuato al IV^o Workshop-Conference on GDM di Chicago del 1997; la posizione emersa in quella sede, successivamente fatta propria dalla ADA, non   pi  stata ridiscussa in occasione del V^o Workshop del novembre 2005; ad essa si continua pertanto a fare riferimento, in attesa dei risultati di un grande studio internazionale. (HAPO STUDY), dal quale si attende un'indicazione definitiva sulla strategia diagnostica da seguire (1).

Diagnosi in 2 fasi o in fase unica

Questa questione  , in realt , difficilmente scindibile da quella della scelta del test diagnostico: nel campo del GDM, in effetti, l'utilizzazione di un test piuttosto che di un altro comporta anche una diversa strategia diagnostica.

In generale, il presupposto di un procedimento in 2 fasi successive   di utilizzare un primo test (ad alta sensibilit , ma non necessariamente ad alta specificit ) in grado di ridurre il ricorso al test diagnostico (solitamente pi  lungo, complesso e costoso), limitandone l'applicazione solamente su popolazioni a rischio aumentato di malattia. D'altra parte il procedimento in 2 fasi   pi  indaginoso, nei casi positivi ritarda i tempi di diagnosi e, conseguentemente, di inizio della terapia.

La scelta fra una di queste due strategie dipende da diversi fattori, di tipo epidemiologico e organizzativo: la dimensione della popolazione indagata (e qui si inserisce la questione dello screening mirato o universale), la prevalenza stimata della malattia al suo interno, lo complessit  e i costi relativi dei test a disposizione per lo screening e per lo diagnosi.

È chiaro che, in presenza di un test diagnostico validato, rapido, non invasivo, poco costoso, il problema sarebbe risolto a favore della fase unica, e questa sembra effettivamente lo scelta verso la quale ci si sta orientando (1). Considerato che il 73,7% delle donne con alterato OGTT ed il 62,5% delle donne diabetiche non presentano fattori di rischio, lo screening universale sembra essere la via migliore per identificare le pazienti e prevenire gli esiti ostetrici e neonatali avversi (12). La valutazione per il GDM in donne ad alto o basso rischio si effettua secondo 2 modalità:

1. Effettuare il OGTT senza un precedente test di screening se la pz è ad alto rischio (Procedimento in fase unica).
2. Effettuare uno screening iniziale con il GCT e, se positivo, il OGTT (13) (Procedimento in 2 fasi).

Escludere dallo screening le pazienti a basso rischio (età < 25 anni, razza bianca, BMI < 25 kg/m², no familiarità, no pregresso GDM, no complicanze ostetriche solitamente associate al GDM) comporta la mancata diagnosi di solo il 3% delle donne con GDM. Inoltre le pazienti a basso rischio costituiscono solo il 10% della popolazione generale (14). Per il momento, tuttavia, bisogna confrontarsi con le due ipotesi in campo.

Procedimento in 2 fasi

Test di screening

Nell'ipotesi di un iter diagnostico in 2 fasi, fra le diverse metodiche di screening prese in esame, quella rappresentata dal carico orale di glucosio con 50 g (GCT), si è dimostrata lo più

affidabile. Altri criteri esaminati sono stati lo valutazione dei fattori di rischio, le Fruttosamine, lo HbA1c, la glicemia a digiuno; nessuno di questi ha tuttavia dimostrato sufficienti sensibilità e specificità per poter essere proposto come alternativa valida al GCT.

Le modalità di esecuzione del test sono riportate nella Tabella 3.

L'epoca raccomandata è tra la 24^a e la 28^a settimana di gravidanza, con l'esclusione dei soggetti "a rischio", per i quali il test va eseguito non appena possibile. Per quanto riguarda

DIETA	libera
ORARIO	indifferente (?)
CARICO	50 g glucosio disciolto in acqua 200 ml, da ingerire in 5'
PRELIEVO	venoso dopo 60'
DOSAGGIO	su plasma con metodo enzimatico
COMPORAMENTO	durante il test di posizione seduta – non fumo

Tabella 3. GTC 50 gr. Modalità di esecuzione.

l'orario, è da segnalare che, se a livello internazionale la relazione con i pasti non è considerata determinante, nel nostro paese, per considerazioni di riproducibilità e di precisione, si è scelto di mantenere la raccomandazione ad eseguire il test al mattino a digiuno.

Si sottolinea come la glicemia vada dosata su plasma venoso, in laboratorio, con metodiche enzimatiche; per quanto periodicamente riproposto per i suoi potenziali vantaggi di praticità

ed economicità, l'uso dei glucometri non è attualmente accettato.

Se non sembrano esserci alternative al GCT come metodico di screening, anche sul cut off ottimale di questo test c'è oggi un sostanziale accordo su una glicemia di 140 mg/dl dopo 60': questo livello avrebbe, secondo Carr, una sensibilità del 79% e una specificità del 87% (1).

b. Test diagnostico

Come detto più sopra, riguardo al test da utilizzare per la diagnosi di GDM, per anni si è stati di fronte all'alternativa fra il carico di glucosio con 100 g (secondo O'Sullivan), e quello con 75 g (secondo l'OMS).

Il lavoro di O'Sullivan del 1964 coinvolse una casistica di 752 donne non selezionate, sottoposte ad un carico orale di 100 g di glucosio. Il test prevedeva un dosaggio della glicemia su sangue intero ogni ora per 3 ore. I limiti diagnostici vennero stabiliti dagli autori con un criterio statistico, a 2 DS oltre la media, sulla base del loro valore predittivo nei confronti di una successiva comparsa di DM nella madre (per fare questo venne esaminato retrospettivamente una seconda casistica di 1013 donne, testate durante la gravidanza e poi seguite per 5-10 anni dopo il parto). Si decise di richiedere, per la diagnosi, che almeno 2 valori fossero uguali o superiori ai livelli soglia, così da ridurre al minimo il rischio di un risultato falsamente positivo per errori di laboratorio o per anomalie di assorbimento del carico di glucosio. La prevalenza, con questi criteri, risultò di circa il 2%. È da notare quindi che, in origine, la validazio-

ne di questi criteri diagnostici proveniva non dal loro valore predittivo di un esito sfavorevole (ostetrico o perinatale) della gravidanza ma dalla successiva evoluzione della madre verso un Diabete Mellito conclamato. Osservazioni successive di O'Sullivan dimostrarono, però, che il set di criteri proposto erano anche in grado di individuare un gruppo di gestanti caratterizzato da più elevata mortalità perinatale. Quindi una sorta di validazione "a posteriori" veniva trovata anche in relazione ai rischi per la gravidanza in corso.

Questo set di criteri, subito largamente applicato negli USA e in altri paesi, fu modificato una prima volta nel 1979 dal NDDG, aumentando i singoli cut off di circa il 15%, per tenere conto delle modificazioni intervenute nelle pratiche di laboratorio per quanto riguarda la determinazione della glicemia, passato ovunque dal dosaggio su sangue intero a quello su plasma.

Un'altra modificazione venne apportata nel 1982 da Carpenter e Coustan, adattando ancora i criteri originari di O'Sullivan considerando il cambiamento non più solo del substrato, ma anche delle metodiche di laboratorio, con il passaggio a metodi enzimatici specifici. Si eliminava così una sovrastima di circa 5 mg/dl, dovuta alla non completa eliminazione di sostanze riducenti diverse dal glucosio. Questo adattamento è stato accettato a livello internazionale a partire dal IV° Workshop-Conference di Chicago del 1997, ed è tuttora considerato valido.

L'adozione dei criteri di Carpenter e Coustan, meno elevati e quindi più restrittivi, comporta inevitabilmente una maggiore prevalenza del

GDM, ora calcolata intorno al 5%. In questo modo vengono infatti ad essere classificate come francamente patologiche anche fasce di popolazione caratterizzate da un' alterazione metabolica di modesta entità, che con i criteri precedentemente in uso sarebbero state considerate normali o "borderline" (1). Nella tabella 4 sono riportati i valori di riferimento secondo i diversi Autori (15). I valori di riferimento più utilizzati sono quelli di Carpenter e Coustan. Le modalità di esecuzione del test, riportate schematicamente nella tabella 5, sono le stesse per il test con 100 g e per quello con 75 g (tranne ovviamente per l'entità del carico di

che in gravidanza gli stessi criteri utilizzati nella popolazione generale.

Il test consiste quindi in un carico orale di glucosio di 75 g (non più di 100 g), con determinazione della glicemia a digiuno e alla 2^a ora. La diagnosi di GDM si pone con un solo punto uguale o superiore ai valori soglia (126 mg/dl a digiuno, 200 mg/dl al tempo 120'); tuttavia il valore di 140 alla 2^a ora, indicativo di IGT fuori dalla gravidanza, sarebbe in gravidanza da interpretare come significativo di alterata tolleranza glucidica e quindi da trattare alla stessa stregua del GDM.

Tab. 4. Valori di riferimento per la diagnosi di GDM (15)

	Carico	Digiuno	60'	120'	180'	Campione
NDDG*	100 g	105	190	165	145	Plasma
Carpenter	100 g	95	180	155	140	Plasma
Sacks	100 g	96	172	152	131	Plasma
O'Sullivan	100 g	90	165	145	125	Sangue intero
OMS	75 g	126		200		Plasma

* National Diabetes Data Group

DIETA	almeno 150 g CHO/die per 3 gg
ORARIO	al mattino dopo 14 h di digiuno
CARICO	75 o 100 g di glucosio sciolti in acqua 400 ml, da ingerire in 5'
PRELIEVO	venoso basale, dopo ogni ora per 2-3 ore
DOSAGGIO	su plasma con metodo enzimatico
COMPORTAMENTO	durante il test di posizione seduta – non fumo

Tabella 5. OGTT 75 e 100 g. modalità di esecuzione.

glucosio).

Il secondo tipo di approccio (che si identifica per buona parte con lo scelta della diagnosi in unica fase), è riconducibile alla posizione dell'OMS, che nel 1985 propose di utilizzare an-

L'adozione di questi criteri comporterebbe, in realtà, un aumento di prevalenza rispetto sia ai criteri NDDG che a quelli di Carpenter e Coustan. A parte ciò, il difetto fondamentale imputato a questa proposta è quello di essere stata

automaticamente ripresa e trasportata da una realtà diversa, quale quella dello stato extra-gravidanza, senza una validazione relativa all'outcome perinatale o all'occorrenza di DM post-parto.

Partendo ancora dal presupposto di dare la preferenza al carico di 75 g, così da consentire un confronto con i test effettuati fuori dalla gravidanza, altri set di criteri sono stati proposti, calcolati sempre su base statistica, successivamente alla proposta OMS. In questo ambito va citata la proposta di David Sacks del 1995, derivata da una casistica molto ampia (3505 gestanti non selezionate, con elevata percentuale di soggetti a rischio), dove i cut off sono stati calcolati come $m + 2 \text{ DS}$. Anche questi ultimi criteri hanno avuto scarsa applicazione, ma l'importanza dello studio è consistita nel fatto che proprio su questi dati sono stati elaborati i criteri proposti dal IV° Workshop, assestandosi però su valori leggermente inferiori, fissati a 1.5 DS oltre la media. Un modesto adattamento del valore alla 2ª ora ha poi permesso di giungere a un set di parametri del tutto sovrapponibile a quello che Carpenter e Coustan avevano indicato per il test con 100 g. La proposta attualmente più autorevole è quindi di basare la diagnosi di GDM su un test da carico di glucosio da 75 g o da 100 g di glucosio, nel primo caso limitando i prelievi alla 2ª ora, altrimenti proseguendo fino ai 180', utilizzando comunque gli stessi parametri di riferimento e richiedendo almeno 2 punti uguali o superiori ai cut off per la diagnosi di GDM (tabella 3). Si pone, invece, la diagnosi di «ridotta tolleranza al glucosio gestazionale» (IGGT)

(Impaired gestational glucose tolerance) se è anormale solo 1 valore.

I limiti di questa impostazione sono evidenti, e consistono nella persistenza di una eterogeneità di metodiche che si sperava invece potesse finalmente essere eliminata. Non viene superata, infatti quella difficoltà nel confronto dei risultati ottenuti dai diversi gruppi attivi nel campo del GDM, che ha caratterizzato negativamente l'attività scientifica in questi ultimi anni. È molto probabile che una soluzione a questo "impasse", con la definitiva individuazione di metodiche diagnostiche non contestabili in quanto effettivamente validate sull'esito materno e fetale, possa venire dagli studi internazionali attualmente in corso (1).

Altre questioni aperte

Livelli glicemici di per sé diagnostici (al di fuori di un test da carico)

Il recente aggiornamento dei criteri generali di diagnosi per il Diabete Mellito, proposto dall'ADA nel 1997 e successivamente fatto proprio anche dall'OMS, ha individuato come diagnostici valori di glicemia su plasma di 126 mg/dl a digiuno e di 200 mg/dl random nel corso della giornata (purché confermati); gli stessi limiti sono ritenuti validi per lo stato di gravidanza. Questa posizione ha rettificato quindi l'impostazione precedente riguardante la donna gravida che fissava a 140 mg/dl (130 mg/dl in Italia) il cut off diagnostico a digiuno; nessun cambiamento è stato invece necessario per la glicemia random, dove era già riconosciuta una soglia a 200 mg/dl (1).

Diagnosi basata sul solo GCT

Da più parti, in passato, sono state avanzate proposte di riconoscere un risultato del GCT 50 g da considerare automaticamente diagnostico di GDM, senza necessità di test di convalida. Si può ricordare la posizione di Carpenter e Coustan, che individuavano una soglia di 182 mg/dl, superata la quale un eventuale OGTT diagnostico era destinato a risultare positivo nel 95% dei casi; analogamente altri Autori hanno proposto, negli anni successivi, cut off variabili da 180 mg a 185 mg/dl, caratterizzati da elevati livelli di specificità.

Anche su questo punto manca, al momento, una posizione univoca a livello internazionale; in attesa di dati validati, pare comunque giustificata l'individuazione di un livello immediatamente diagnostico anche per il carico ridotto di 50 g, attestandosi su valori glicemici di sicurezza: in tal senso il Gruppo di Studio "Diabete e Gravidanza" della SID ha dato indicazione di mantenere il cut off di 198 mg/dl già precedentemente indicato, sulla base delle posizioni di Ramus e Kitzmiller (1).

Conclusioni

Le considerazioni espone nei paragrafi precedenti evidenziano come persista, nel campo della diagnostica del GDM, una situazione di provvisorietà, che non permette di individuare un modello di iter diagnostico unanimemente riconosciuto a livello internazionale. In attesa di nuove evidenze, che consentano scelte chiare sulle principali questioni rimaste in discussione, si può riassumere lo "stato dell'arte" sul-

l'argomento rifacendosi sostanzialmente a quanto emerso dal IV° Workshop.

Nella Fig. 5 è riportato l'iter semplificato, al momento raccomandato dal Gruppo di Studio SID "Diabete e Gravidanza" (1).

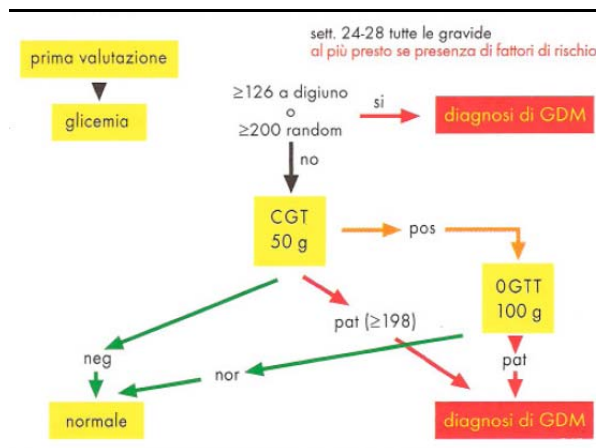


Fig. 5. Iter diagnostico del GDM

Il monitoraggio metabolico

La diagnosi di Diabete Gestazionale (GDM) dà il via a un percorso assistenziale strutturato che ha l'obiettivo di gestire le varie fasi della gravidanza. Il monitoraggio metabolico rappresenta una parte importante di questo percorso e si basa su un lavoro multidisciplinare, dove il team diabetologico (diabetologo, infermiere e dietista) si deve strettamente collegare con quello ostetrico (ginecologo, ostetrica e infermiera) e con il neonatologo.

Al centro di questa équipe pluridisciplinare si pone la paziente ed il partner: senza il loro coinvolgimento, tutto il lavoro del team è destinato a fallire.

Le varie fasi di questo profilo assistenziale sono raffigurate nella Fig. 6 (1).

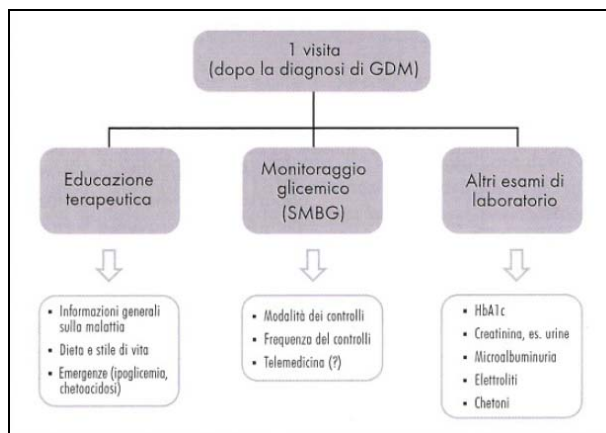


Fig.6 Profilo assistenziale del monitoraggio metabolico in gravidanza

L'educazione terapeutica

La fase iniziale del monitoraggio della donna con GDM inizia al momento della prima visita, dopo la diagnosi della malattia, con un approccio di tipo educativo. La corretta impostazione di questo primo contatto fra la donna e l'équipe diabetologica è importante, perché serve a fornire un sostegno psicologico alla gravida che si trova improvvisamente di fronte ad una diagnosi che la preoccupa, per i possibili risvolti negativi che può avere soprattutto nei confronti del feto.

Il team diabetologico ha il compito di rassicurarla e di fornirle informazioni sulla malattia, sulla corretta alimentazione e sui necessari cambiamenti dello stile di vita. Durante questo colloquio di educazione terapeutica individualizzata, si forniranno alla paziente le nozioni necessarie per fronteggiare le eventuali emergenze legate alla malattia, quali l'ipoglicemia e la chetoacidosi.

L'ipoglicemia in gravidanza può essere dovuta alla presenza dell'emesi (nel primo trimestre)

e, più frequentemente, ad una non corretta alimentazione, spesso causata da diete che sono eccessivamente ipocaloriche per le esigenze nutrizionali della gravidanza.

Non esistono in letteratura evidenze certe di un possibile rischio teratogeno o di eventuali danni al sistema nervoso centrale dovuti all'ipoglicemia. Più importanti sono certamente i pericoli che l'ipoglicemia può recare alla donna, anche perché la gravidanza facilita ed aggrava la comparsa di tali episodi. È necessario, quindi, dedicare una parte del lavoro del team diabetologico ad approfondire, con la donna ed il partner, le tematiche che riguardano il riconoscimento e il trattamento dell'ipoglicemia, allo scopo di rendere la coppia autonoma nel gestire questa emergenza.

Anche la chetoacidosi rappresenta una temibile emergenza della gravidanza e deve essere prontamente diagnosticata, anche per evitare danni importanti al feto. Infatti, numerosi dati sperimentali e osservazionali hanno chiaramente dimostrato l'associazione esistente fra elevati livelli di chetoni e rischio teratogeno e/o di mortalità fetale.

La chetoacidosi è frequente soprattutto nelle donne con Diabete Pregestazionale, ma può comparire anche nel GDM, specie in presenza di fattori di rischio, quali il vomito protratto, le infezioni ricorrenti o una non corretta alimentazione, con eccessiva riduzione della quota dei carboidrati.

Nel programma educativo della prima visita, il team diabetologico dovrà considerare la necessità di informare la donna ed il partner sulla eventualità della comparsa di episodi di

chetoacidosi durante la gravidanza e dovrà addestrare la paziente ad un regolare controllo della chetonuria e/o chetonemia, specie quando i valori glicemici superano i 200 mg/dl (1).

L'automonitoraggio glicemico (SMBG)

La seconda fase dell'approccio educativo riguarda, l'automonitoraggio glicemico. Alle pazienti viene insegnato l'autocontrollo glicemico mediante strisce reattive e reflettometri per il dosaggio della glicemia a domicilio. L'obiettivo è quello di permettere alla paziente di essere in grado di eseguire correttamente la determinazione della glicemia e di riportare i valori glicemici nell'apposito diario. Inoltre, la donna dovrà anche imparare ad intraprendere i comportamenti opportuni per ridurre le oscillazioni glicemiche, attraverso il ricorso a modificazioni delle abitudini alimentari e/o alla somministrazione di insulina. Il mantenimento di uno stretto controllo glicemico, infatti, è fondamentale per una normale crescita del feto e vi è un sostanziale accordo fra le società scientifiche sui target glicemici da mantenere durante la gravidanza (Figura 7).

Particolare attenzione deve essere posta alle escursioni glicemiche post-prandiali, specie a quelle dopo 1 ora dal pasto, che sembrano maggiormente influenzare la crescita fetale. Il ricorso alla terapia insulinica è necessario quando i livelli glicemici superano i target consigliati, nonostante un corretto approccio nutrizionale da parte della paziente.

La frequenza dell'esecuzione dei profili glicemici è legata alla stabilità del compenso metabolico: solitamente è consigliabile far effettua-

re, durante la prima settimana, 4-6 determinazioni al giorno (½ ora prima e 2 ore dopo i pasti principali).

In seguito il numero dei controlli potrà variare in rapporto alla bontà del compenso metabolico. Se i valori di glicemia sono normali si continua solo con la dieta.

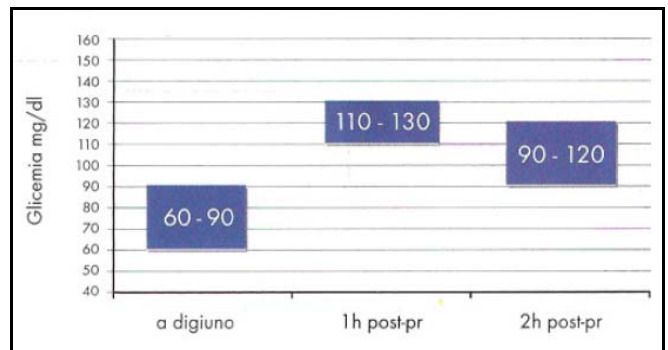


Fig. 7. Target glicemici in gravidanza (mg/dl)

	Colazione		Pranzo		Cena		Bed-time
	pre	post	pre	post	pre	post	
Lunedì	X	X					
Martedì	X			X			
Mercoledì	X					X	
Giovedì	X	X		X		X	
Venerdì	X	X					
Sabato	X						
Domenica	X	X		X		X	

Figura 8. Schema a scacchiera per il monitoraggio glicemico del GDM

sibile far eseguire dei profili glicemici "a scacchiera" (Fig. 8): si tratta di un utile approccio, che permette di monitorare i vari momenti della

giornata, senza far ricorso ad un numero eccessivo di determinazioni glicemiche.

Invece, se i valori di glicemia sono anormali alla dieta si associa l'insulina.

Nelle gravide in trattamento insulinico, è necessario incrementare il numero dei controlli glicemici fino a 6-8 volte al giorno (a digiuno, pre e postprandiale e, se necessario, bedtime e durante la notte) eventualmente ricorrendo al ricovero ospedaliero (1).

Altri esami di laboratorio

La diagnostica di laboratorio, per un completo inquadramento della paziente, comprende (Fig. 9):

- il dosaggio dell'emoglobina glicata (HbA1c), che in gravidanza deve essere eseguita mensilmente e i cui valori debbono essere mantenuti entro il range della normalità. Invece, per quanto concerne la determinazione della fruttosamina, si ritiene che questo parametro sia poco utile ed attendibile, probabilmente perché i suoi livelli sono influenzati dal-

l'emodiluizione, frequente in gravidanza. Per una migliore attendibilità del test è consigliabile tener conto dei livelli delle proteine ematiche della paziente

- la valutazione della funzionalità renale comprende i dosaggi della creatinemia, della microalbuminuria e l'esame delle urine. Tali controlli sono necessari nelle donne con GDM, proprio per il frequente riscontro di ipertensione in gravidanza o di preeclampsia

- come sottolineato in precedenza, un importante parametro da monitorare è il livello di chetoni urinari o ematici (Fig. 9). La determinazione andrà effettuata quotidianamente a digiuno sulle urine del mattino: una chetonuria in questa fascia oraria, se non accompagnata da valori glicemici elevati, può infatti essere indicativa di uno scorretto approccio alimentare, con assunzione insufficiente di carboidrati nelle ore serali. Diverso invece e più grave, il significato di una chetonuria concomitante a iperglicemia, per il rischio associato ad una chetoacidosi materna: va data pertanto indica-

CONTROLLO AMBULATORIALE	Ogni 2 settimane (più spesso in presenza di instabilità metabolica o complicanze)
AUTOMONITORAGGIO GLICEMICO	2-8 volte/die
HbA1c	Ogni 4-6 settimane
TEST PER I CHETONI	Quotidianamente sulle urine del mattino Se glicemia > 200 mg/dl
ESAME URINE	Ogni 2 settimane (eventuale urinocoltura)
CREATININA, ELETTROLITI	Ogni 2 mesi
MICROALBUMINURIA	Ogni 3 mesi (ogni mese se elevata)
PESO	Ad ogni visita
PRESSIONE ARTERIOSA	Ad ogni visita

Fig.9. Programma del Monitoraggio nel GDM

zione a controllare i corpi chetonici quando i valori glicemici superino i 200 mg/dl (1).

Frequenza delle visite di controllo

La frequenza delle visite di controllo presso il centro di diabetologia dipende dalla stabilità metabolica della paziente. Dalla 28° alla 38° settimana la donna può essere visitata ogni 2-3 settimane, se è in trattamento soltanto con la dieta e se i valori glicemici e quelli dell'emoglobina glicata rientrano nel range consigliato (Fig. 9). Se la gravida, invece pratica un trattamento insulinico, oppure se il grado del compenso metabolico è insufficiente, le visite dovranno essere più frequenti (7-15 giorni). In questi casi è utile il ricorso ad un regolare contatto telefonico con il centro di diabetologia. Negli ultimi anni sembrano promettenti i risultati ottenuti con i sistemi di telemedicina, i quali permettono alla donna di evitare gli spostamenti e le inevitabili attese delle visite tradizionali, pur continuando a mantenere un frequente contatto col team diabetologico (1).

Monitoraggio materno-fetale

Per il monitoraggio materno fetale è utile il controllo della pressione arteriosa considerato che nelle donne con GDM il rischio di sviluppare una ipertensione gestazionale è più alto rispetto alla popolazione generale (17% vs 12%, $p < 0,001$) (16); il controllo del peso visto che un modesto incremento del peso è correlato con un buon controllo metabolico; il controllo ecografico effettuato ogni 4-6 settimane sia per la diagnosi delle alterazioni della crescita fetale (IUGR, macrosomia, polidramnios) sia per la

diagnosi di malformazioni fetali (ecocardiografia; solo nel IDDM); il Non-stress test e la determinazione del volume di liquido amniotico. Questi controlli vanno effettuati due volte a settimana a partire dalla 32-34a settimana. Questi ultimi due test sono utili nel prevenire le morti intrauterine mentre il non stress test è utile per la diagnosi di distress fetale (17). Infine il profilo biofisico viene sempre meno utilizzato per il monitoraggio fetale (1).

Programmazione del parto

Il momento del parto in donne con GDM rimane una questione aperta. Il GDM non rappresenta un'indicazione assoluta per il ricorso al parto cesareo (ADA, 2004) o al parto prima della 38° settimana di gestazione. Quando il controllo glicemico è buono e non ci sono complicanze, non ci sono prove valide a sostegno dell'induzione del travaglio di routine prima delle 40 settimane di gestazione (18). Numerose osservazioni hanno, però, dimostrato che dopo quest'epoca della gravidanza aumenta il rischio di macrosomia (23% vs 10%) e di distocia di spalla (3% vs 0%), senza un'effettiva riduzione della percentuale di casi di parto cesareo (31% vs 25%, NS). Pertanto, considerata l'aumentata incidenza di LGA, le attuali raccomandazioni consigliano di programmare il parto intorno alla 38^a settimana tranne quando motivi ostetrici impongono una decisione diversa (19).

L'induzione elettiva del parto a 38-39 settimane di gestazione è suggerita per le donne in terapia insulinica al fine di ridurre l'incidenza di distocia di spalla (10% vs 1,4%, $p < 0.05$) (20).

Le complicanze perinatali si possono prevenire con un buon controllo glicemico e l'induzione precoce del travaglio, ma al costo di un più alto tasso di tagli cesarei (34% vs 20%, $p < 0,001$) (21).

Il parto eutocico (inizio spontaneo o induzione del travaglio) va preferito se la gravidanza non è complicata da macrosomia, polidramnios, da scarso controllo della glicemia, da altre complicanze ostetriche (IUGR, preeclampsia) o da una storia precedente di nati morti. In questi casi è utile il taglio cesareo.

Il taglio cesareo è indicato per feti con peso stimato ecograficamente pari o superiore a 4500 gr (18). La complicanza più temibile durante il parto di una donna diabetica è sicuramente la distocia di spalla. La distocia di spalla, infatti, si verifica nel 31% dei neonati di madre diabetica con peso > 4000 gr (22) con un'incidenza della lesione del plesso brachiale che varia da 4 al 40% dei casi di distocia di spalla ed una incidenza delle lesioni permanenti del plesso brachiale inferiore al 10% (23). Bisogna, però, tener presente che:

1. per prevenire una paralisi permanente del plesso brachiale nei nati da madre diabetica, sono necessari 489 tagli cesarei se il peso fetale stimato è ≥ 4000 gr o 443 tagli cesarei se è ≥ 4500 gr (nelle donne non diabetiche sono necessari 3695 e 2345 tagli cesarei rispettivamente) (24). Quando il peso stimato è 4000-4500 gr, nel determinare il tipo di parto possono essere di aiuto fattori aggiuntivi come l'anamnesi ostetrica, la pelvimetria clinica e l'andamento del travaglio (18). A questo proposito bisogna tener presente che l'incidenza

di distocia di spalla è del 21% nei neonati con peso > 4000 gr quando si verifica un prolungamento del II stadio del parto (25);

2. complessivamente il 74% dei neonati hanno pesi alla nascita entro il 10% della stima ecografica e solo il 42% hanno pesi alla nascita entro il 5% della stima ecografica. Infatti la sensibilità ad identificare un feto con macrosomia con un peso stimato ≥ 4 kg è del 65%, mentre la specificità o la percentuale di feti correttamente identificati ecograficamente come non macrosomi è del 90%. Invece, per un peso stimato > 3800 gr, la sensibilità sale a 82% e la specificità scende al 79% (26).

L'induzione del travaglio tra le donne con feto di peso > 4000 gr costituisce un fattore di rischio indipendente per taglio cesareo. Infatti l'incidenza di tagli cesarei è significativamente più alta tra le donne che partoriscono dopo induzione paragonate a quelle alle quali il travaglio non è indotto (17.8% vs. 11.9%; $p < 0.001$) (27) e le donne con un Bishop score ≤ 3 hanno una più alta incidenza di fallimento dell'induzione (9,4% vs 0,7%, $P < 0,01$) e di tagli cesarei (29% vs 15,4%, $P < 0,01$) rispetto a quelle con Bishop score > 3 (29).

Il trattamento del Diabete: terapia dietetica

Considerazioni generali

Nelle gravide con Diabete Gestazionale il fabbisogno nutrizionale non differisce, sia qualitativamente che quantitativamente, da quello della donna gravida non diabetica. Solo in funzione dell'impiego della terapia insulinica è necessario un adattamento agli orari dei pasti

e, secondo la cinetica dell'insulina, anche degli spuntini.

Le esigenze metaboliche della gravidanza normale differiscono da quelle della donna normale non gravida; l'incremento calorico medio si aggira intorno alle 200-300 kcal/die. L'aumentato fabbisogno calorico è meno di 300 kcal/die nel primo trimestre, mentre può essere anche più alto vicino al termine; negli ultimi mesi, tuttavia, le aumentate necessità nutrizionali possono essere parzialmente controbilanciate dalla diminuita attività fisica legata alla gravidanza. Il fabbisogno calorico giornaliero dipende dall'età, dall'attività fisica, dal peso pregravidico e dall'epoca gestazionale; perciò la dieta va calcolata tenendo conto di tali parametri in modo che la quantità di calorie sia adeguata ad assicurare un regolare incremento ponderale nel corso della gravidanza (Fig. 10-11).

fabbisogno glucidico è aumentato nella donna in gravidanza rispetto a quello della donna non gravida di 20-30 g/die, che corrispondono al consumo giornaliero da parte del feto.

La gravidanza è caratterizzata dal fenomeno del "digiuno accelerato", che è dovuto ad una continua sottrazione di glucosio da parte del feto anche quando la madre non ne introduce e ad un blocco nella dismissione degli aminoacidi gluconeogenetici, a causa della aumentata chetogenesi

gravidica; questo comporta una maggiore tendenza all'ipoglicemia mattutina e quindi alla chetosi da digiuno, soprattutto nel secondo e terzo trimestre. La riduzione della quota dei carboidrati, assieme alla riduzione delle calorie giornaliere, si rende necessario nelle gravide obese; in questo caso, comunque, è bene non scendere al di sotto dei 150 grammi di carboidrati/die.

CATERGORIA	BMI (LARN)	BMI (NAS)	Kcal/die
sottopeso	<18.5	<19.840	
normopeso	18.5-25.0	19.8-26.0	30
sovrappeso	>25.0	>26.024	

* La classificazione in base al BMI proposta in Italia dai LARN non è esattamente sovrapponibile a quella attualmente più diffusa, adottata in USA dalla National Academy of Science

Fig. 10. Fabbisogno energetico in gravidanza in funzione della struttura corporea *

	SOTTOPESEO	NORMOPESO	SOVRAPPESO
BMI pre-gravidico (kg/m ²)	<18.5	18.5-25	>25
Aumento di peso auspicabile (Kg)	12.5-18	11.5-16	7.0-11.5
I° trimestre (Kg)	2.3	1.6	0.9
II° e III° trimestre (Kg/settimana)	0.49	0.44	0.30

Fig. 11. Incremento di peso corporeo raccomandata in gravidanza.

II

La donna gravida è metabolicamente assimilabile ad un organismo in via di sviluppo; ciò giustifica l'incremento della quota proteica da 1 g a 1,5 g/kg dando la preferenza alle proteine che contengono gli aminoacidi essenziali.

La gravidanza non comporta un aumentato fabbisogno lipidico; si dovrà somministrare la quota necessaria ad integrare il fabbisogno calorico. La quota lipidica può essere variata, riducendola quando sia necessario ridurre l'apporto calorico, come nella gravida obesa; bisogna tenere però presente che va comunque somministrata una piccola quota di lipidi per l'assorbimento delle vitamine liposolubili (A-D-E-K).

Tra i lipidi sono da preferire i mono-poliinsaturi, preferibilmente da olio extravergine di oliva.

Il fabbisogno di calcio è aumentato soprattutto nella seconda metà della gravidanza, epoca in cui si ha la formazione dell'apparato scheletrico fetale che richiede la deposizione totale di 25-30 g di calcio. Perciò, in corso di gravidanza vi è un aumento dell'assorbimento di calcio e di vitamina D a livello intestinale. È raccomandabile aggiungere alla dieta un supplemento di vitamina D e di calcio per la prevenzione delle ipocalcemie neonatali. Per quanto riguarda l'aggiunta di vitamina D nella dieta, questo suggerimento è valido nei paesi nordici, mentre non è necessario nei paesi mediterranei. Infatti l'effetto della luce solare è sufficiente a trasformare la vitamina D inattiva nella forma attiva, 25-OH-colecalciferolo. L'aggiunta di calcio si rende necessaria solo nelle gravide che non assumono latte e latticini, altrimenti il

fabbisogno calcico giornaliero può essere coperto sufficientemente da latte e formaggi.

Durante la gravidanza il volume ematico aumenta gradatamente fino a raggiungere un'espansione del 50% rispetto ai valori pregravidanza, alla fine del secondo trimestre. Tale espansione è imputabile per la maggior parte, ma non esclusivamente, alla frazione liquida: infatti la frazione corpuscolata aumenta soltanto del 20-30%.

L'incremento totale del numero dei globuli rossi e l'accrescimento fetale e placentare richiedono un supplemento di ferro rispetto al periodo pregravidico. È necessario aggiungere preparati di ferro per os ad integrazione del quantitativo assunto con la dieta usuale per garantire il normale fabbisogno giornaliero.

È importante sottolineare che in gravidanza può verificarsi un deficit di folati. l'acido folico costituisce il gruppo prostetico di alcuni coenzimi interessati nella sintesi degli acidi nucleici, sintesi molto attiva nel corso della gravidanza. La carenza di acido folico è stata messa in relazione con i difetti primitivi del tubo neurale. È importante supplementare la dieta della gravida con 400 mg/die di acido folico, se possibile prima del concepimento.

Il fabbisogno di altre vitamine aumenta solo in piccola quantità durante la gravidanza. È molto discussa l'opportunità di dare un supplemento vitaminico: una dieta bilanciata che contenga frutta e vegetali può essere sufficiente a colmare il fabbisogno.

Nella Fig. 12 sono indicati i fabbisogni nutrizionali in gravidanza.

LIVELLI DI ASSUNZIONE GIORNALIERA RACCOMANDATI DI NUTRIENTI PER LA POPOLAZIONE ITALIANA (LARN) SINU, 1996					
NUTRIENTI	DONNE NON GRAVIDE		GESTANTI	NUTRICI	MENOPAUSA
	ETÀ 18-29	ETÀ 30-49			
Proteine (g)	53	53	59	70	53
Vitamina A (µg RE)	600	600	700	950	600
Vitamina D (µg)	0-10	0-10	10	10	10
Vitamina C (mg)	60	60	70	90	60
Tiamina (mg)	0.9	0.9	1	1.1	0.8
Riboflavina (mg)	1.3	1.3	1.6	1.7	1.3
Niacina (mg NE)	14	14	14	16	14
Vitamina B6 (mg)	1.1	1.1	1.3	1.4	1.1
Folati (mg)	200	200	400	350	200
Vitamina B12 (µg)	2	2	2.2	2.6	2
Calcio (mg)	1000	800	1200	1200	1200-1500
Fosforo (mg)	1000	800	1200	1200	1000
Ferro (mg)	18	18	30	18	10
Zinco (mg)	7	7	7	12	7
Iodio (µg)	150	150	175	200	150
Selenio (µg)	55	55	55	70	55

Fig. 12. Livelli di assunzione giornaliero raccomandati di nutrienti per lo popolazione italiano (LARN) SINU, 1996

L'apporto calorico giornaliero deve essere basato sul peso pregravidico della donna e su un normale incremento ponderale.

Nella donna normopeso (BMI tra 18.5 e 25 kg/m²), il fabbisogno calorico durante lo gravidanza viene calcolato come 30 kcal/kg di peso pregravidico/die, nella donna sottopeso (BMI <18.5 kg/m²) esso è di 36-40 kcal/kg di peso corporeo pregravidico/die, nelle donne in sovrappeso (BMI >25 kg/m²), esso è di 24 kcal/kg infine nelle donne gravemente obese (BMI >33 kg/m²) esso è di 12-18 kcal/kg di peso corporeo pregravidico/die (Fig. 10-11).

Per quanto riguarda l'utilizzo dei dolcificanti artificiali in corso di gravidanza, quali la saccarina e l'aspartame, non vi sono evidenze che possano essere nocive per il feto. Infatti, recentemente, l'organismo americano "Food and Drug Administration" ha approvato l'uso di tali dolcificanti in gravidanza, ritenendoli sicuri e senza alcun effetto dannoso per il feto. Come anche sottolineato nelle ultime raccomandazioni dell'ADA, l'eccessivo uso di caffeina ed alcol è sconsigliato in corso di gravidanza perché può determinare ritardi di crescita fetale (1).

Composizione della dieta nelle donne con Diabete Gestazionale

Il fabbisogno calorico ed il conseguente incremento ponderale, nelle donne con Diabete Gestazionale durante la gravidanza, è controverso. Infatti una restrizione calorica eccessiva può determinare chetonuria, che è potenzialmente dannosa per il feto (29). A tale proposito, recentemente, l'ADA suggerisce nelle pazienti obese (BMI >30 kg/m²) una riduzione dell'apporto calorico del 30-35%, con un apporto di carboidrati del 40%, in modo da ridurre l'iperglicemia e la frequenza di macrosomia senza determinare incrementi eccessivi dei trigliceridi e comparsa di chetosi.

Il fabbisogno calorico giornaliero e l'incremento di peso raccomandati nelle pazienti con Diabete Gestazionale sono indicati nelle Fig. 10-11. Per quanto riguarda la composizione della dieta, nelle pazienti con Diabete Gestazionale in normopeso è consigliabile un apporto del 45-50% di carboidrati, complessi e ricchi in fibra; del 30% di grassi e del 20% di proteine; nelle pazienti con Diabete Gestazionale obese è consigliata una quota di carboidrati non superiore al 45%, di proteine del 20% e di lipidi del 35-40% (Fig.13). Le dosi supplementari di fibre solubili sono inutili (30).

PASTI <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 pasti e 3 spuntini/die ad intervalli di 2/3 ore ▪ Dieta individualizzata in accordo con stile di vita, cibi preferiti, lavoro esercizio, fisico ed eventuale terapia insulinica ▪ Spuntino serale ~25 g CHO e ~10 g proteine 	
COMPOSIZIONE DIETA	
GDM IN NORMOPESO <ul style="list-style-type: none"> ▪ CHO: 50% CHO complessi e fibre ▪ Proteine: 20% ▪ Lipidi: 30%, mono-polinsaturi 	
GDM IN OBESO <ul style="list-style-type: none"> ▪ CHO: 40-45% CHO complessi e fibre ▪ Proteine: 20% ▪ Lipidi: 35-40%, mono-polinsaturi 	

Fig.13. Diabete in gravidanza - raccomandazioni Dietetiche

COLAZIONE	10-15%
I° SPUNTINO	5-10%
PRANZO	20-30%
II° SPUNTINO	5-10%
CENA	30-40%
III° SPUNTINO	5-10%

Fig.14. Frazionamento dell'introito calorico

ESEMPIO DI DIETA DA PROPORRE ALLE GESTANTI

DIETA A 5 PASTI

Composizione bromatologia: Calorie 1600

Protidi gr 87 Calorie 348 pari al 22%

Lipidi gr 45 Calorie 405 pari al 25 %

Glicidi gr 224 Calorie pari al 53 %

COLAZIONE

-Latte parz. scremato cc 200; in sostituzione: caffè d'orzo con latte, thè, yogurt di latte intero gr 150, o yogurt alla frutta tipo Vita Snella, succod'arancia.

-Fette biscottate gr 30 ; in sostituzione: biscotti secchi (tipo Oro saiwa) gr 30, pane tostato gr 40 o 50 gr di biscotti secchi senza zucchero tipo Galbusera.

- 1 cucchiaino di zucchero

ORE 11 (in caso di terapia insulinica questo spuntino va effettuato alle ore 24)

-Frutta fresca (mela, pera ecc.) gr 100 ; in sost. succo di frutta cc100 o 200 cc di Santal Slim, spremuta d'arancia cc 120, yogurt di latte magro gr 100.

PRANZO

-Pasta al pomodoro gr 60; in sostituzione: pasta all'uovo asciutta o in brodo gr 60 , riso asciutto o al pomodoro gr 60, minestrone di verdura con 40 gr di pastina o riso, passato di sola verdura, gnocctti di patate gr 120, semolino in brodo o sotto forma di gnocchi gr 60.

-Carne magra (vitellone) gr 120; in sostituzione: pollo, petto di pollo ,coniglio gr 120, tacchino, carne di manzo gr 100, gallina gr 80, uova n° 2, prosciutto crudo magro gr 80, bresaola gr 80, mozzarella gr. 60, stracchino, fior di latte gr 50, ricotta fresca di vacca gr 100; pesce fresco

o surgelato: sogliola, merluzzo, palombo, razza gr. 150.

-Verdura (bietta) gr 200; in sostituzione Roscari,carciofi, cicoria, gnocchi, lattuga, melanzane, peperoni, pomodori, spinaci, fagiolini, e altra verdura di stagione cruda o cotta.

-Frutta fresca (mela) gr 200; tutta la frutta fresca di stagione o cotta al forno senza aggiunta di zucchero e vino.

-Panegr 50; in sostituzione grissini o fette biscottate gr 40, 1 pacchetto di crackers

MERENDA

-Panegr 40 ; in sost: grissini, fette biscottate o 1 pacchetto di crackers gr 30.

-Prosciutto crudo magro gr 35; in sost.: spek magro gr 40, formaggino n° 1, ricotta gr 30, sottiletta gr 20, yogurt magro gr 100, latte parz. Scremato cc 100.

CENA

-Pesce palombo ai ferri gr 120 (vedere le istruzioni del pranzo)

-Verdura (pomodori) gr 200; in sost.: verdura di stagione cruda o cotta.

-Frutta fresca (pera, mela) gr 200; in sost. Frutta di stagione cruda o cotta.

-Pane gr 50: in sost. Grissini o fette biscottate gr 40, 1 pacchetto di crackers

Condimento: per tutta la giornata olio di semi di oliva gr 30 (equivalente a 6 cucchiaini)

Frutta da evitare: fichi, uva.

L'esercizio fisico della donna con Diabete Gestazionale

Il rationale di consigliare un esercizio fisico costante nella donna affetta da Diabete Gestazionale è quello di contribuire, assieme alla dieta, ad una riduzione dei livelli di glicemia materni, cui consegue la riduzione dell'iperinsulinismo fetale e della macrosomia ad esso correlata. D'altra parte sono ben noti una serie di altri effetti benefici dell'esercizio fisico eseguito durante la gravidanza, quali il mantenimento del tono muscolare, la prevenzione di un eccessivo incremento

ponderale, la prevenzione delle trombosi venose, la maggiore efficacia delle contrazioni durante il travaglio di parto, il benessere psicologico. In questo contesto i lavori fino ad oggi pubblicati, che hanno valutato, nelle pazienti con Diabete Gestazionale, l'effetto della ginnastica al cicloergometro,

o dei piegamenti sulle braccia per 3 volte la settimana, o di una moderata attività fisica post-prandiale (2.5 km in un'ora), sotto stretto controllo dei parametri vitali materni, hanno messo in evidenza una riduzione dei livelli di glicemia, senza necessità di ricorrere alla terapia insulinica (1). Quindi è stato dimostrato che un regolare esercizio fisico migliora il controllo glicemico e, perciò, riduce il ricorso alla terapia insulina (31) senza ridurre il rischio di macrosomia (32). Mentre secondo altri Autori migliora la funzione cardiorespiratoria in donne con GDM ma non riduce i livelli di glicemia (33). Nelle gravide con Diabete Gestazionale quindi, le attività fisiche moderate, quali ad esempio le passeggiate, il nuoto, la bicicletta, l'ergometro

per gli arti superiori, gli esercizi aerobici (20' tre volte la settimana) sono tutte attività consigliate come nelle gravide non diabetiche, purché non vi siano controindicazioni e dopo avere valutato le capacità fisiche della paziente. Un modo per determinare l'intensità adeguata dell'esercizio fisico è quello di verificare la percezione dello sforzo durante l'attività fisica, percezione che corrisponde al 60% circa del consumo massimo di ossigeno. In ogni caso la donna in gravidanza va avvertita che qualsiasi esercizio fisico deve essere interrotto se compaiono sintomi quali cefalea, dispnea, astenia, edema, contrazioni, perdite vaginali, nausea, dolori addominali.

Perciò l'esercizio fisico va incoraggiato nella gravida affetta da Diabete Gestazionale considerato che la partecipazione ad una regolare attività fisica può essere di beneficio per tali pazienti (18). L'attività fisica va, comunque, concordata con il diabetologo ed il ginecologo e deve essere adeguata alle sue condizioni di salute (1).

Il trattamento del Diabete: terapia insulinica **Premessa**

La gravidanza è caratterizzata, infatti, da una progressiva insulino-resistenza particolarmente marcata nell'ultimo trimestre. Questa ridotta sensibilità all'insulina in gravidanza è in gran parte conseguente a modificazioni endocrine: nel corso della gestazione si ha un progressivo aumento dei livelli ematici d'ormoni di produzione placentare, che interferiscono sul metabolismo glucidico con un effetto di tipo controinsulare. Fra gli ormoni in questione il ruolo

principale è svolto dal Lattogeno Placentare (HPL), la cui produzione aumenta progressivamente fino a raggiungere un "plateau" nelle ultime settimane di gestazione, quando fisiologicamente si può avere un calo che non va pertanto necessariamente interpretato come segno di sofferenza placentare. Nelle donne con Diabete Gestazionale la secrezione insulinica non è in grado di compensare l'insulino-resistenza caratteristica della gravidanza. La perdita della prima fase di secrezione insulinica determina, in queste pazienti, iperglicemia post-prandiale, mentre la ridotta soppressione della produzione epatica di glucosio è responsabile di iperglicemia a digiuno. In questa condizione, quindi, l'azione degli ormoni dell'unità feto-placentare determina un peggioramento dell'insulina resistenza, soprattutto nel terzo trimestre di gravidanza con conseguente necessità di ricorrere alla terapia insulinica quando, dopo 10-15 giorni di terapia dietetica, vengano superati i target glicemici indicativi di buon controllo glicemico.

In gravidanza si assiste, inoltre, ad un'accentuazione delle normali oscillazioni dei valori glicemici nell'arco delle 24 ore, legata ad un effetto diretto del prodotto del concepimento, con i ben noti fenomeni descritti negli anni '70 da N. Freinkel con i termini di "digiuno accelerato" e "anabolismo facilitato", che comportano una tendenza all'abbassamento dei valori glicemici a digiuno e all'aumento dell'entità dei picchi post-prandiali (Fig. 15) (1). Schemi terapeutici

Nell'esperienza dei principali centri attivi in questo settore, il ricorso alla terapia insulinica

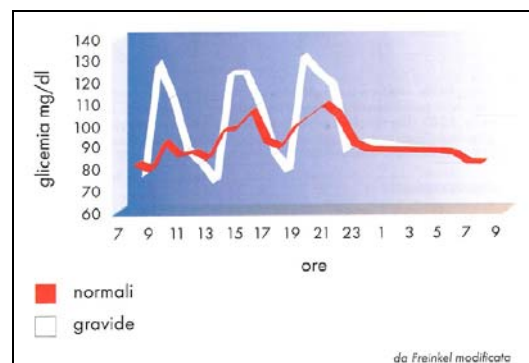


Fig.15. Oscillazioni glicemiche in gravidanza (sett. 33-39)

nel GDM si rende necessario in circa il 30% dei casi. La terapia insulinica va iniziata quando vi è un'alterazione dei profili glicemici, se vi è una eccessiva crescita fetale o un polidramnios inspiegato (1,34). Sui target glicemici (Fig.16) vi è oggi un sostanziale accordo fra le principali società scientifiche italiane ed internazionali nello stabilire che 2 o più valori superiori a 95 mg/ dl a digiuno e/o 2 ore dopo il pasto superiori a 120 mg/dl indicano la necessità di ricorrere alla terapia insulinica. Nella tabella 5 sono riportati i valori di riferimento di diversi Autori (35).

Le pazienti con livelli di glicemia su sangue capillare compresi tra 95 e 104 mg/dl trattate con la sola dieta hanno una più alta incidenza di LGA (28,6%) rispetto a quelle trattate con insulina (10,3%) (36).

L'adattamento della terapia insulinica in donne con GDM in relazione al monitoraggio della glicemia post-prandiale, piuttosto che preprandiale, migliora il controllo glicemico e riduce il rischio di ipoglicemia neonatale (21% vs 3%), macrosomia (42% vs 12%) e taglio cesareo (36% vs 12%) (37).

Il controllo della dieta in donne con GDM mediante la misurazione della glicemia postprandiale a 2 ore (vs 1-h PPG) non modifica il rischio di taglio cesareo (30% vs 24%, ns) e di macrosomia (10,6% vs 7,5%, ns), ma è associato con un maggiore utilizzo di insulina (40% vs 28%, $p < 0,05$) (38).

L'incidenza di macrosomia potrebbe essere ridotta mantenendo il valore della glicemia post-prandiale, ad 1 ora, al di sotto di 130

mg/dl senza aumentare l'incidenza di neonati SGA (39).

Le diverse caratteristiche di questa forma clinica, nella quale è quasi sempre presente una buona secrezione insulinare endogena, permettono un atteggiamento più elastico, che può prevedere anche interventi limitati, centrati sulle fasce orarie che risultino "critiche" ad un esame dei dati glicemici in autocontrollo (che ancora una volta si rivela di importanza essen-

Tabella 5

	Digiuno (mg/dl)	1 h post-prandiale (mg/dl)	2 h post-prandiali (mg/dl)
1986 Goldberg	95		-
1989 Langer (San Antonio)	94		-
1991 Metzger (Chicago)	104		120
1992 San Vincent Declaration	101		144
1997 British Diabetic Association	108		-
1997 American Diabetes Association	104		120
2002 ACOG	≥ 95	$\geq 130 - 140$	≥ 120

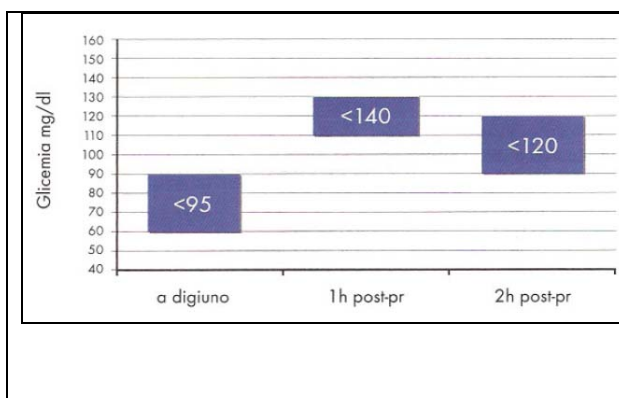


Fig. 16. Target glicemici in gravidanza

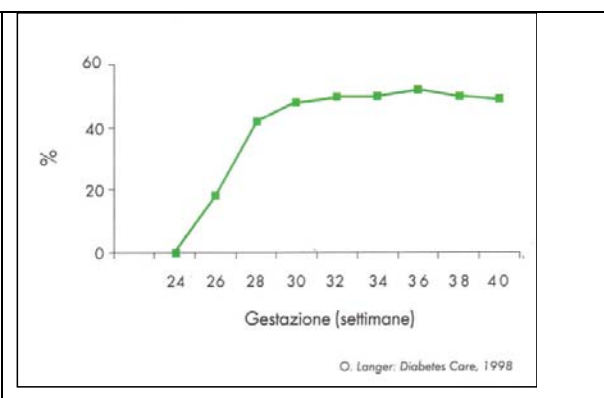


Fig. 17. Diabete Gestazionale. Fabbisogno insulinico in rapporto alle settimane di gestazione

ziale). In caso di iperglicemia solo al mattino è sufficiente un'iniezione di insulina intermedia alla sera. In presenza di iperglicemie post-prandiali l'insulina rapida sarà utilizzata prima del pasto corrispondente. Se vi è iperglicemia a digiuno e post-prandiale si utilizzeranno gli schemi a tre o quattro iniezioni. Gli schemi di plurisomministrazioni s.c. (per i quali si fa largamente uso delle "penne" da iniezione) utilizzano boli di insulina regolare s.c. prima dei tre pasti principali, ai quali si aggiunge insulina ritardata per assicurare l'insulinizzazione basale nell'intervallo fra i pasti e nelle ore notturne. Negli schemi a 3 iniezioni/die, l'insulina isofano può venire miscelata alla regolare pre-prandiale solo della sera (Fig. 18) (1). Quale ruolo per gli analoghi dell'insulina

L'uso degli analoghi dell'insulina ad azione rapida (lispro, aspart) si è notevolmente diffuso negli ultimi anni, al di fuori dello stato di gravidanza, grazie alla particolare farmacocinetica (Fig. 18) di queste molecole, che le rende particolarmente efficaci soprattutto nel controllo della glicemia post-prandiale.

L'insulina lispro, introdotta per prima in commercio, è quella per lo quale sono disponibili più studi retrospettivi e prospettici che ne hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità in corso di gravidanza. Dalla valutazione degli studi pubblicati si evince che il passaggio transplacentare della insulina lispro non avviene alle dosi cliniche comunemente impiegate; che il suo utilizzo in fase di concepimento non determina un aumentato rischio di malformazioni; che la immunogenicità è simile a quella della insulina umana; che ha una bassa mitogenicità

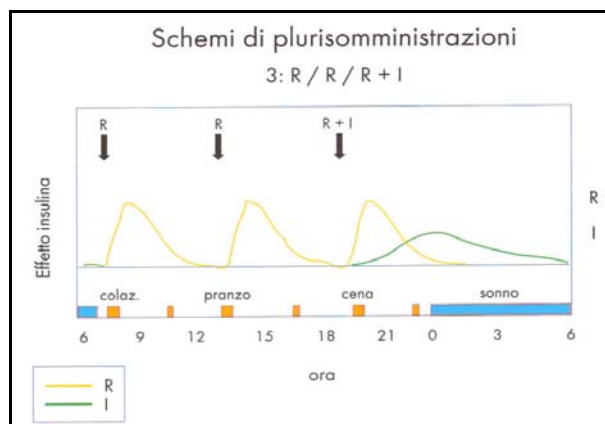


Fig. 18. Schemi di plurisomministrazioni 3R/R/R+I

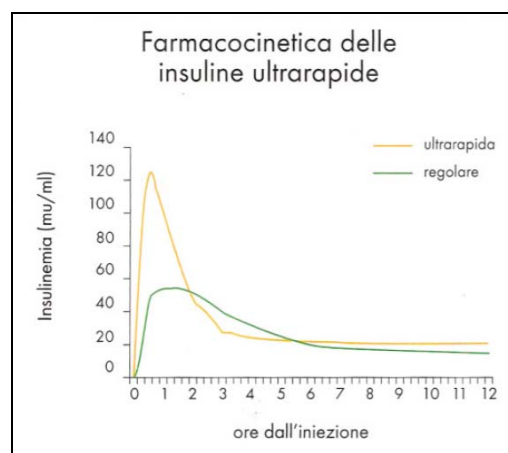


Fig. 18. Farmacocinetica delle insuline ultrarapide

e che non determina un peggioramento delle complicanze materne, in particolare della retinopatia, anche se questo dato necessiterebbe conferma su un maggior numero di pazienti. In studi clinici sul GDM e sul Diabete Pregestazionale l'utilizzo di tale insulina ha determinato un migliore controllo della glicemia post-prandiale, una minore frequenza di ipoglicemie e più bassi livelli di HbA1c. Anche gli studi relativi all'utilizzo dell'insulina aspart in gravidanza evidenziano come l'effetto

sulla glicemia post-prandiale sia paragonabile a quello dell'insulina lispro (1).

L'uso dell'insulina a breve durata di azione migliora il controllo glicemico nelle GDM riducendo le iperglicemie postprandiali responsabili dell'insorgenza di macrosomia (40).

Per quanto riguarda l'insulina glargine la cinetica ad onda quadra di tale insulina assicura una insulinizzazione basale costante e questa caratteristica potrebbe essere positivamente sfruttata in gravidanza per ridurre le ipoglicemie notturne. I risultati disponibili indicano che non sussistono problemi all'impiego degli analoghi rapidi dell'insulina nel Diabete Gestazionale, quando esso sia caratterizzato da iperglicemia post-prandiale. Il possibile utilizzo in gravidanza dell'insulina glargine necessita, invece, di ulteriori studi che ne confermino la sicurezza (1).

Per quanto riguarda gli ipoglicemizzanti orali, la glibenclamide (glyburide) è un alternativa

clinicamente efficace alla insulino terapia (41). Infine particolare attenzione va presa nei confronti dei farmaci comunemente usati in gravidanza che possono causare un deterioramento della tolleranza al glucosio (42) (Tabella 6).

Management durante il travaglio e nel post-partum

Durante il travaglio bisogna effettuare il monitoraggio della glicemia ogni 1-2 ore; la glicemia plasmatica deve essere mantenuta a 70-130 mg/dl; si deve evitare l'ipoglicemia e se la glicemia < 70 mg/dl somministrare una sol. destrosio al 5% e.v. se invece la glicemia > 140 mg/dl somministrare insulina rapida. Nel post-partum infine bisogna agevolare l'allattamento al seno ed il controllo della glicemia deve essere effettuato visto che le richieste di insulina diminuiscono. Se la glicemia > 200 mg/dl bisogna somministrare insulina rapida.

Tabella 6.

Farmaco	Indicazione
Glucocorticoidi	Artrite, asma, accelerata maturità polmonare fetale
Decongestionanti	Asma, s. influenzali e da raffreddamento
Anti-istaminici	Allergie
Agonisti β -adrenergici	Asma, parto pretermine
Antagonisti β -adrenergici	Iperensione arteriosa
Diuretici	Iperensione arteriosa
Etanolo (alcool)	

Follow-up del Diabete Gestazionale: Rischio di evoluzione verso il Diabete di tipo 2 e/o verso la Sindrome Metabolica

Introduzione

Per Diabete Gestazionale (GDM) si intende una "Anormale tolleranza ai carboidrati, di gravità variabile, rilevata per la prima volta durante la gravidanza. Tale definizione è indipendente dal tipo di terapia e dalla possibilità che possa persistere dopo il parto.

Questa definizione evoca in maniera molto chiara la estrema eterogeneità nosografica del GDM che vede, al suo interno, anche forme di Diabete (sia di tipo 1 che di tipo 2) preesistenti alla gravidanza ma misconosciute e forme effettivamente insorte durante la gravidanza.

L'eterogeneità descritta è anche alla base del diverso approccio diagnostico e terapeutico da tenere dopo il parto. In generale, solo una piccola percentuale di donne affette da GDM rimane diabetica anche dopo il parto, nella maggior parte dei casi si assiste invece ad un ritorno alla normalità della tolleranza ai carboidrati. È comunque da sottolineare che anche le donne ritornate "normali" subito dopo il parto hanno un elevato rischio di sviluppare alterazioni metaboliche negli anni successivi sotto forma di Diabete di tipo 1, Diabete di tipo 2, Sindrome Metabolica, recidiva di GDM.

In particolare la considerazione che il GDM può essere la prima manifestazione di un Diabete di tipo 2 ed anche di Sindrome Metabolica, rende tale patologia una forma di "pre-Diabete"; ciò consente l'individuazione di una popolazione a rischio su cui indirizzare, in maniera rigorosa, interventi mirati di tipo preventi-

vo. L'analisi della letteratura mostra che solo in una piccola percentuale di casi, la gravidanza può essere l'occasione dell'esordio di Diabete di tipo 1 con chiari sintomi di Diabete dopo il parto e con positività dei marcatori immunologici di autoimmunità. Il Diabete Gestazionale è invece, più comunemente, la prima manifestazione di un Diabete di tipo 2 ed infatti alcuni Autori parlano di Diabete Gestazionale e Diabete di tipo 2 come momenti diversi della stessa patologia (Fig. 19).

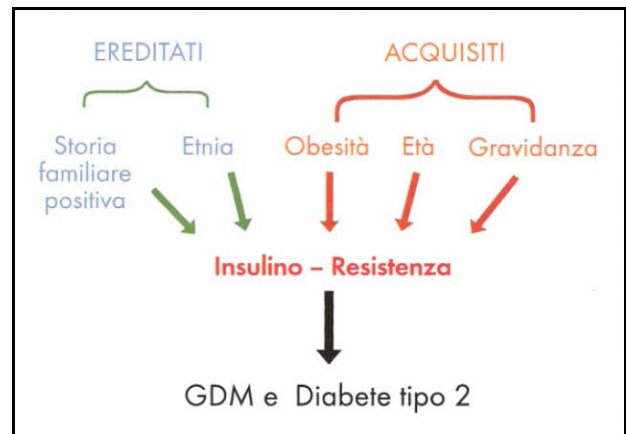


Fig. 19

Diabete Gestazionale e Diabete di tipo 2

Fattori di rischio

Il GDM è spesso caratterizzato dalla presenza di fattori di rischio coincidenti con quelli predisponenti al Diabete di tipo 2 e, come per il Diabete di tipo 2, tali fattori vengono classificati in modificabili e non modificabili (Tabella 2). Gli stessi fattori di rischio sono poi collegati alla possibilità di sviluppare un Diabete di tipo 2 dopo l'espletamento del parto.

La conoscenza di tali fattori di rischio diviene indispensabile per effettuare programmi di tipo preventivo.

I fattori di rischio non modificabili sono lo razza, il peso pregravidico, l'età, lo parità, lo familiarità per il Diabete, il grado di iperglicemia nel corso della gravidanza ed immediatamente dopo il parto. Alcuni fattori di rischio non modificabili sono presenti già al momento del concepimento altri, invece, si evidenziano a gravidanza già iniziata o nell'immediato post-partum.

I fattori di rischio modificabili rappresentati da obesità, incremento futuro di peso e numero di gestazioni successive, sono elementi su cui indirizzare precisi programmi terapeutici ed educativi, proprio perché modificabili.

Fattori di rischio modificabili supplementari sono lo vita sedentaria, l'alimentazione ricca in grassi ed altri fattori relativi allo stile di vita che influenzano negativamente l'azione dell'insulina, come il fumo e l'uso di alcuni farmaci.

È indubbio che uno sforzo preventivo efficace dovrebbe prevedere un intervento sui fattori di rischio modificabili utilizzando i fattori di rischio immutabili per identificare le donne maggiormente a rischio.

In letteratura vi è ormai consenso uniforme relativamente ai fattori di rischio sopraesposti, ma vi sono alcuni interrogativi che debbono essere considerati: quanto i fattori di rischio possono influenzare lo sviluppo futuro del Diabete? Quali sono i tempi di tale sviluppo? Quali sono i fattori di rischio maggiormente predittivi? La revisione della letteratura in questo senso non presenta dati uniformi e definitivi: gli studi

di follow up non sempre sono confrontabili perché utilizzano criteri diagnostici diversi sia per la diagnosi di GDM che di Diabete di tipo 2 e perché sono di durata diversa. Un dato importante da sottolineare è che l'incidenza cumulativa dello progression verso il Diabete di tipo 2 è molto alta nei primi 5 anni ed aumento più lentamente, invece, dopo 10 anni.

Uno dei fattori di rischio che pare pesare maggiormente sulla predizione dello sviluppo di futuro Diabete è il livello di glicemia a digiuno dell'OGTT eseguito in gravidanza. Anche i valori di glicemia della prima e seconda ora post-carico (se pur meno studiati della glicemia o digiuno) e l'area sottesa dalla curva da carico di glucosio, sono risultati essere correlati al futuro sviluppo di Diabete. Lo sviluppo post-partum del Diabete è stato, inoltre, correlato anche alla media dei valori glicemici dell'OGTT eseguito durante la gravidanza.

Di estremo interesse è che alcuni Autori hanno cercato di definire un cut off di glicemia a digiuno, durante OGTT in gravidanza, che potesse indicare un rischio maggiore di sviluppare Diabete di tipo 2 dopo il parto. Steinhart ha dimostrato che, donne con una glicemia a digiuno > 106 mg/dl, avevano un rischio di futuro Diabete 11 volte maggiore rispetto alle donne con glicemia a digiuno < 106 mg/dl.

Oltre ai valori dell'OGTT, altri fattori di rischio predittivi per futuro Diabete di tipo 2 sono, come già detto, il BMI pre e post gravidico, una storia di pregresso Diabete Gestazionale, lo presenza di storia familiare di Diabete e la parità: di essi quello associato più fortemente allo sviluppo di Diabete di tipo 2 è il BMI, l'inc-

mento ponderale durante la gravidanza, invece, pur tanto importante per lo sviluppo del Diabete Gestazionale, non appare associato al Diabete di tipo 2.

Incidenza del Diabete di tipo 2

In tema di Diabete Gestazionale e sviluppo futuro di Diabete, è di grande importanza verificare l'entità del fenomeno attraverso lo studio dell'incidenza del Diabete di tipo 2 post-GDM.

I risultati dei diversi studi pubblicati sull'argomento mostrano che:

- l'incidenza del Diabete di tipo 2 post GDM, pur nella variabilità delle casistiche studiate, presenta numeri abbastanza elevati
- la conversione da GDM a Diabete di tipo 2 risente, in maniera variabile, dei criteri utilizzati per la diagnosi di Diabete Gestazionale, della lunghezza del follow-up dei vari studi, dei criteri utilizzati per la diagnosi di Diabete di tipo 2, ma soprattutto della diversità delle popolazioni studiate
- gli studi in cui il follow-up è più breve e che esaminano popolazioni bianche non ispaniche, mostrano la più bassa incidenza cumulativa per Diabete di tipo 2 post-GDM
- In una review che ha analizzato la relazione tra Diabete Gestazionale ed incidenza di Diabete di tipo 2, Kim e coll., prendendo in considerazione gli studi presenti su Pub Med dal 1965 al 2001, hanno evidenziato che:
 - in letteratura esiste una grande variabilità nell'incidenza cumulativa di Diabete di tipo 2 dovuta alla differente lunghezza del follow-up nei diversi studi

- i differenti criteri diagnostici utilizzati per lo diagnosi di Diabete Gestazionale contribuiscono essi stessi a tale variazione
- la progressione da GDM a Diabete di tipo 2 aumenta soprattutto nei primi 5 anni dopo il parto e poi si presenta con un andamento a plateau
- livelli glicemici a digiuno elevati nel corso della gravidanza sono forti predittori dello sviluppo futuro di Diabete
- l'etnia può risultare importante nel determinare lo suscettibilità ad avere proprio livelli glicemici elevati
- Nonostante lo screening universale per GDM non sia seguito ovunque, le conoscenze attuali relative alla possibile prevenzione del Diabete di tipo 2 inducono a promuovere tale screening proprio nell'intento di utilizzarlo per definire una popolazione ad alto rischio per Diabete di tipo 2 (1).

GDM e Sindrome Metabolica

Oltre che un'aumentata incidenza di Diabete di tipo 2, le donne con pregresso GDM presentano un rischio maggiore di ipertensione, iperlipidemia, alterazioni elettrocardiografiche. In altre parole le donne con pregresso GDM hanno un rischio maggiore di sviluppare le patologie aggregate nella Sindrome Metabolica definita secondo i criteri del NCEP III (Fig.20).

Il rischio si correlerebbe ed aumenterebbe con l'età ed il grado di obesità. Nel 1996 Meyers-Seifer e Vohr hanno riportato che il colesterolo totale, il colesterolo LDL, i trigliceridi, la pressione sistolica e la glicemia a digiuno erano

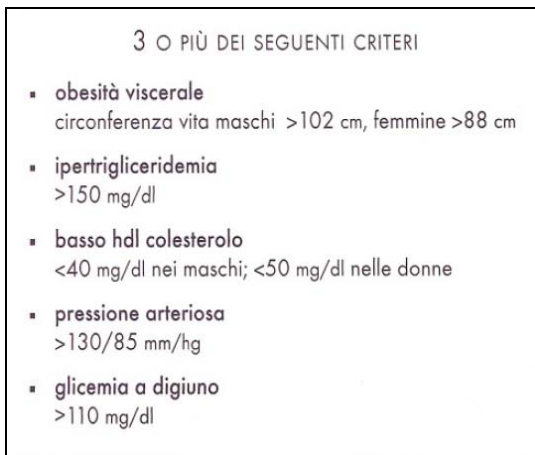


Fig. 20. Sindrome Metabolica ATPIII report (JAMA 2001; 28: 356-359)

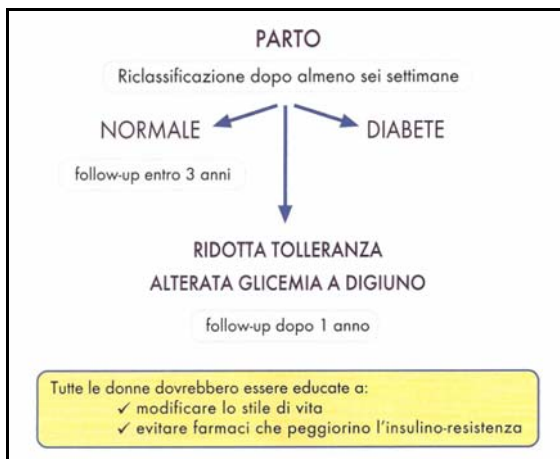


Fig. 21. Protocollo di follow-up materno (ADA recommendations, 2005)



Fig. 22. Diabete Gestazionale e Diabete di tipo 2: programmi di prevenzione

pregresso Diabete Gestazionale, suggerendo come in questa popolazione potesse individuarsi una condizione simile alla Sindrome Metabolica. Più recentemente Verma e coli. hanno segnalato, a distanza di undici anni dal parto, un'incidenza di Sindrome Metabolica tre volte maggiore in donne con pregresso GDM rispetto a donne che in gravidanza non hanno sviluppato il GDM: 27% vs 8.2%.

Il Diabete Gestazionale, quindi, non solo è da considerarsi come una delle maggiori condizioni che predispongono al Diabete di tipo 2, ma identifica anche donne che potranno sviluppare, con elevata probabilità, Sindrome Metabolica (1).

Follow-up del GDM

In base a quanto descritto si evince come il Diabete Gestazionale possa effettivamente essere considerato una forma di "pre-Diabete" e che la gravidanza, con i suoi stravolgimenti metabolici, assurga a ruolo di "smascheratore transitorio" di un sottostante e silente rischio, contribuendo ad identificare una popolazione su cui indirizzare strategie preventive. Donne con pregresso GDM dovrebbero essere arruolate in un programma di follow-up che consenta un costante monitoraggio clinico-metabolico e possibilmente sia capace di prevenire il Diabete di tipo 2 e lo Sindrome Metabolica (il 47% nei 5 anni successivi al parto sviluppa un diabete di tipo 2).

A tal fine l'American Diabetes Association suggerisce un follow-up che prevede l'esecuzione di una curva da carico di glucosio già sei settimane dopo il parto se essa risulta normale la

paziente va rivalutata entro tre anni, se invece risulta alterata (IGT e/o IFG) la paziente deve essere rivalutata dopo un anno e quindi a differenti tempi di distanza (Fig. 21).

Non vi sono ancora certezze circa l'intervento farmacologico, anche se l'impiego di farmaci capaci di interferire con l'azione insulinica sembra essere appropriato nella prevenzione primaria del Diabete di tipo 2 in donne ispaniche con pregresso GDM. In uno studio recente, dopo 28 mesi di follow-up, il trattamento con troglitazone, rispetto al trattamento con placebo, è risultato capace di ridurre del 58% il rischio di sviluppare il Diabete di tipo 2, in donne con pregresso GDM.

I risultati ottimistici di questo studio uniti a quelli spettacolari ed incoraggianti del Diabetes Prevention Program e del Finnish Diabetes Prevention Study, che hanno mostrato l'efficacia della prevenzione primaria nei soggetti a rischio, ci invitano a pensare che, forse, le strategie previste in questi due ultimi interventi possano essere efficaci anche nelle donne con pregresso GDM, con innegabili vantaggi non solo in termini di salute pubblica, ma anche e soprattutto in termini di economia sanitaria (1).

Conclusioni

In conclusione, i dati epidemiologici, fisiopatologici e di intervento sottolineano come le donne con pregresso Diabete Gestazionale siano ad elevato rischio di sviluppare il Diabete Mellito ed altre anomalie metaboliche. Il Diabete Gestazionale può pertanto essere considerato una forma di "pre-Diabete" lo cui diagnosi contribuisce ad identificare una popolazione su cui

indirizzare importanti azioni di prevenzione (Fig. 23) (1).

Prospettive future

Il diabete gestazionale è un'entità fisiopatologica e clinica molto complessa e molti ancora sono i quesiti da chiarire sulla eziopatogenesi



Fig. 23. Diabete gestazionale: screening, diagnosi e follow-up - un modello di assistenza integrato

e le controversie riguardanti lo screening, lo diagnosi, la gestione clinica ed il suo follow-up. La V^a Consensus Internazionale sul GDM, tenutasi a Chicago nel Novembre del 2005, ha affrontato le problematiche legate al GDM, ha ribadito quali sono le "raccomandazioni" da seguire nella gestione di questa patologia ed ha identificato alcune linee di ricerca da porre in atto in un prossimo futuro per lo migliore gestione della stessa; tali linee vengono qui riassunte.

È noto che nella maggior parte dei casi il GDM è correlato ad una insulino resistenza associata ad una insulino deficienza e che tali caratteristiche fisiopatologiche lo accomunano al Diabete di tipo 2, in questo contesto sono auspicabili studi che chiariscano l'esatto meccanismo cellulare dell'insulino resistenza, la funzionali-

tà della cellula β e la relazione tra genotipo e fenotipo.

Negli ultimi anni vi è stato un incremento della prevalenza del GDM e tra i fattori determinanti tale incremento vi è l'aumento dell'obesità, soprattutto nella fascia di individui più giovani, risultano quindi importanti studi epidemiologici che stabiliscano la reale frequenza del GDM nel mondo, al fine di chiarire le cause della diversa percentuale di incremento di tale patologia nelle diverse etnie e la eventuale importanza dei fattori sociali ed economici; inoltre è importante l'identificazione di altri potenziali fattori di rischio di sviluppo di tale patologia in modo da mettere a punto strategie cliniche di prevenzione.

La diversa frequenza di GDM riportata dagli studi fino ad ora disponibili è comunque correlata anche alle diverse strategie di screening e diagnosi adottate nei vari paesi, perciò un punto cruciale è la definizione di un'unica strategia di screening e diagnosi che possa essere applicata in tutto il mondo.

In questo contesto lo studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse pregnancy Outcome) si è posto l'obiettivo di verificare la soglia glicemica correlata al rischio di outcome fetale negativo in termini di necessità di taglio cesareo, peso elevato alla nascita, ipoglicemia, ed iperinsulinemia del nato. Questo studio mondiale, realizzato in 9 nazioni, della durata di 7 anni, ha seguito 25.505 donne durante la gravidanza; tali donne, non affette da diabete prima della gravidanza, sono state sottoposte a carico orale di glucosio con 75 g di zucchero alla

24^a-32^a settimana di gestazione; le donne che presentavano valori di glicemia francamente patologici sono uscite dallo studio. I dati sono rimasti sconosciuti se il livello di glucosio plasmatico a digiuno era 105 mg per decilitro (5.8 mmol per litro) o meno e il livello di glucosio plasmatico a 2 ore era 200 mg per decilitro (11.1 mmol per litro) o meno. I risultati preliminari dello studio mostrano che esiste una relazione continua tra i valori glicemici materni e l'outcome materno e fetale della gravidanza. Gli esiti primari considerati erano: 1) un peso alla nascita al di sopra del 90° percentile per età gestazionale, 2) il taglio cesareo primario, 3) l'ipoglicemia del neonato diagnosticata clinicamente e 4) i livelli sierici di C-peptide nel funicolo al di sopra del 90° percentile. Gli esiti secondari considerati erano 1) il parto prima delle 37 settimane di gestazione, 2) la distocia di spalla o un danno alla nascita, 3) la necessità di cure intensive neonatali, 4) l'iperbilirubinemia e 5) la preeclampsia.

E' auspicabile che al più presto tali risultati vengano utilizzati per la definizione di criteri basati sull'outcome per classificare il metabolismo glucidico in gravidanza e per stabilire le soglie glicemiche che permettano di fare diagnosi di GDM utilizzando la curva con 75 g di glucosio (43).

Bibliografia

- 1) 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.
- 2) Bloomgarden ZT. American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000: diabetes and pregnancy. *Diabetes Care*. 2000 Nov;23(11):1699-702
- 3) 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.
- 4) Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus: who to test. How to test. *Diabetes Care*. 1998 Nov;21(11):1789.
- 5) Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med*. 1990 Dec;77(284):1219-28.
- 6) Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 1995 May;18(5):611-7.
- 7) Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Dec;28(4):709-29, viii. Review.
- 8) Gabbe SG, Mestman JH, Freeman RK, Goebelsmann UT, Lowensohn RI, Nochimson D, Cetrulo 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.
- 9) Kitzmiller JL, Cloherty JP, Younger MD, Tabatabaai A, Rothchild SB, Sosenko I, Epstein MF, Singh S, Neff RK. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1978 Jul 1;131(5):560-80.
- 10) Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, Paul RH, Diaz F, Stabler M. Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Sep;163(3):898-903.
- 11) Roversi GD, Gargiulo M, Nicolini U, Pedretti E, Marini A, Barbarani V, Peneff P. A new approach to the treatment of diabetic pregnant women. Report of 479 cases seen from 1963 to 1975. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Nov 1;135(5):567-76.

- 12) Alberico S, Strazzanti C, De Santo D, De Seta F, Lenardon P, Bernardon M, Zicari S, Guaschino S. Gestational diabetes: universal or selective screening?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004 Dec;16(6):331-7.
- 13) The Expert Committee on Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2001; 24(1): S5-S20
- 14) Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: Application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):798-802.
- 15) Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL. The diagnosis and classification of gestational diabetes mellitus: is it time to change our tune?. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jun;180(6 Pt 1):1560-71
- 16) 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.
- 17) Kjos SL, Leung A, Henry OA, Victor MR, Paul RH, Medearis AL. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Nov;173(5):1532-9.
- 18) ACOG Practice Bulletin. Gestational diabetes. Number 30, September 2001. *Obstet Gynecol* 2001;98:525-38.
- 19) Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Sep;169(3):611-5.
- 20) Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol.* 1996 Jul;13(5):293-6
- 21) Peled Y, Perri T, Chen R, Pardo J, Bar J, Hod M. Gestational diabetes mellitus--implications of different treatment protocols. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Jun;17(6):847-52.
- 22) Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol.* 1985 Dec;66(6):762-8.
- 23) Sokol RJ, Blackwell SC. ACOG practice bulletin: Shoulder dystocia. Number 40, November 2002. (Replaces practice pattern number 7, October 1997). American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Jan;80(1):87-92.

- 24) Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996;276:1480-6
- 25) Benedetti TJ, Gabbe SG. Shoulder dystocia. A complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labor with midpelvic delivery. *Obstet Gynecol.* 1978 Nov;52(5):526-9
- 26) Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD Jr. Sonographically estimated fetal weights: accuracy and limitation. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Nov;159(5):1118-21
- 27) Simhayoff N, Sheiner E, Levy A, Hammel RD, Mazor M, Hallak M. To induce or not to induce labor: a macrosomic dilemma. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58(3):121-5. Epub 2004 Jun 11.
- 28) Xenakis EM, Piper JM, Conway DL, Langer O. Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. *Obstet Gynecol.* 1997 Aug;90(2):235-9.
- 29) Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Dec;173(6):1753-8.
- 30) Reece EA, Hagay Z, Caseria D, Gay LJ, DeGennaro N. Do fiber-enriched diabetic diets have glucose-lowering effects in pregnancy?. *Am J Perinatol.* 1993 Jul;10(4):272-4.
- 31) Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Aug;161(2):415-9.
- 32) Bung P, Bung C, Artal R, Khodiguian N, Fallenstein F, Spätling L. Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus--results of a randomized prospective longitudinal study. *J Perinat Med.* 1993;21(2):125-37.
- 33) Avery MD, Leon AS, Kopher RA. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 1997 Jan;89(1):10-5
- 34) Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, Nunez V, Pantoja PM, Xiang A. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1994 Apr;17(4):275-83.
- 35) Hadden DR, Alexander A, McCance DR, Traub AI; Northern Ireland Diabetes Group; Ulster Obstetrical Society. Obstetric and diabetic care for pregnancy in diabetic women: 10 years outcome analysis, 1985-1995. *Diabet Med.* 2001 Jul;18(7):546-53.
- 36) Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 1991 Dec;40 Suppl 2:186-90.

- 37) De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med.* 1995 Nov 9;333(19):1237-41
- 38) Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol.* 2005 Apr;25(4):241-4.
- 39) Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care.* 1992 Oct;15(10):1251-7.
- 40) Pöyhönen-Alho M, Teramo K, Kaaja R. Treatment of gestational diabetes with short- or long-acting insulin and neonatal outcome: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Mar;81(3):258-9.
- 41) Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000 Oct 19;343(16):1134-8.
- 42) Jovanovic L. Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus: current options for screening, diagnosis and treatment. *Drugs.* 2004;64(13):1401-17.
- 43) The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Eng J Med* 2008 May 8; 358 (19): 1991-2002.