



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

## **Facoltà di Medicina e Odontoiatria**

### **Dottorato di Ricerca in Scienze Endocrinologiche**

“Abbiamo bisogno di nuovi target glicemici nel management  
del Diabete Gestazionale?”

Dottoranda

Relatore

Dott.ssa Camilla Festa

Prof.ssa Angela Napoli

Curriculum Scienze Endocrinologiche, metaboliche e andrologiche, XXXII Ciclo

## **INDICE**

### **1. IL DIABETE GESTAZIONALE**

### **2. LA QUESTIONE DEI TARGET**

**2.1 Quali sono i target attualmente raccomandati? E da dove derivano?**

**2.2 Quando si può dire che i target vengono raggiunti e mantenuti? E, al contrario, quando deve essere modificata/implementata la terapia?**

**2.3 Quali sono i profili glicemici di una gravidanza fisiologica?**

**2.4 Qual è il beneficio o, al contrario, il rischio, di applicare target “rigorosi”?**

**2.5 I target attualmente raccomandati sono troppo elevati?**

**2.6 Il tempo speso in iperglicemia non identificato dalle 4 misurazioni giornaliere raccomandate è significativo?**

**2.7 Altri fattori, oltre alla glicemia, determinano l'eccessivo accrescimento fetale?**

### **3. STUDIO OSSERVAZIONALE: “Abbiamo bisogno di nuovi target glicemici nel management del Diabete Gestazionale?”**

**3.1 Obiettivo e rationale dello studio**

**3.2 Disegno dello studio e Metodi**

**3.3 Analisi statistica**

**3.4 Risultati**

**3.5 Discussione e conclusioni**

### **4. BIBLIOGRAFIA**

### **5. RINGRAZIAMENTI**

## **INDICE DELLE TABELLE:**

**Tabella 1.** Raccomandazioni e linee-guida delle principali società scientifiche mondiali sui target glicemici del GDM, aggiornato Agosto 2019.

**Tabella 2.** Valori glicemici nella gravidanza non complicata, modificata da Hernandez TL et al. [Hernandez TL, Friedman JE, van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged. Diabetes Care. 2011;34(7):1660–8]

**Tabella 3.** Obiettivi Glicemici in gravidanza impiegati nello studio

**Tabella 4.** Caratteristiche cliniche antropometriche della popolazione in esame

**Tabella 5.** Rassegna e comparazione dei valori di glicemia a digiuno delle pazienti che hanno avuto figli LGA rispetto a quelle che hanno avuto figli non LGA; delle pazienti che hanno riportato un outcome compositum negativo rispetto a quelle senza complicanze; delle pazienti che hanno avuto figli SGA rispetto a quelle con figli non SGA. \* $p < 0,0001$

**Tabella 6.** Rassegna e comparazione dei valori di glicemia post-prandiale delle pazienti che hanno avuto figli LGA rispetto a quelle che hanno avuto figli non LGA; delle pazienti che hanno riportato un outcome compositum negativo rispetto a quelle senza complicanze; delle pazienti che hanno avuto figli SGA rispetto a quelle con figli non SGA. \* $p < 0,0001$

**Tabella 7.** Comparazione delle caratteristiche clinico-antropometriche delle donne che hanno avuto figli LGA rispetto a quelle che hanno avuto figli non LGA.

**Tabella 8.** Comparazione delle caratteristiche clinico-antropometriche delle donne che hanno avuto un outcome compositum avverso rispetto a quelle che hanno avuto un outcome favorevole.

**Tabella 9.** Caratteristiche clinico antropometriche e di outcome delle pazienti che presentavano valori medi di glicemia a digiuno  $< 84$  mg/dl e  $\geq 84$  mg/dl, con relativi confronti e stima del rischio

**Tabella 10:** Modelli di regressione che valutano il ruolo di valori medi di glicemia a digiuno  $\geq 84$  mg/dl, BMI non adeguato ( $>25$  kg/m<sup>2</sup>), tipo di trattamento e incremento ponderale non adeguato (raccomandazioni IOM), rispetto alla variabile dipendente LGA.

**Tabella 11.** Modelli di regressione che valutano il ruolo di valori medi di glicemia a digiuno  $\geq 84$  mg/dl, BMI non adeguato ( $>25$  kg/m<sup>2</sup>), incremento ponderale non adeguato (raccomandazioni IOM), rispetto alla variabile dipendente Outcome avverso compositum.

**Tabella 12.** Caratteristiche clinico antropometriche e di outcome delle pazienti che presentavano valori medi di glicemia postprandiale  $<117$  mg/dl e  $\geq 117$  mg/dl, con relativi confronti e stima del rischio.

**Tabella 13.** Modelli di regressione che valutano il ruolo di valori medi di glicemia postprandiale  $\geq 117$  mg/dl, BMI non adeguato ( $>25$  kg/m<sup>2</sup>), tipo di trattamento rispetto alla variabile dipendente LGA.

**Tabella 14.** Modello di regressione che valuta il ruolo di valori medi di glicemia postprandiale  $\geq 117$  mg/dl e di valori medi di glicemia a digiuno  $\geq 84$  mg/dl rispetto alla variabile dipendente LGA.

## **INDICE DELLE FIGURE**

**Figura 1.** Distribuzione dei valori glicemici a digiuno

**Figura 2.** Distribuzione dei valori glicemici nel post-prandiale (colazione)

**Figura 3.** Frequenza degli outcome avversi nella popolazione in analisi

**Figura 4.** Distribuzione dei valori di glicemia a digiuno inferiori a 90 mg/dl in quattro classi naturali

**Figura 5.** Ripartizione in quattro classi naturali delle glicemie post-prandiali minori di 130 mg/dl

**Figura 6.** Mappa degli outcome, delle classi di valori glicemici e delle caratteristiche delle pazienti. Le relazioni fra le modalità delle variabili di outcome e dei principali fattori clinici quali BMI, incremento ponderale, tipo di terapia sono rappresentate dalla loro vicinanza topografica e dalla loro posizione nei quattro quadranti in cui la mappa è divisa.

**Figura 7.** Rappresentazione su mappa dei segmenti relativi alle classi di glicemia a digiuno e di glicemia postprandiale, ai LGA, al BMI, al trattamento insulinico.

**Figura 8.** Rappresentazione su mappa dei segmenti relativi a incremento ponderale adeguato eccessivo o ridotto, SGA, tipo di parto, sesso del neonato, outcome compositum avverso. La traiettoria lineare che si evidenzia unendo le posizioni delle diverse modalità di una variabile permette di attribuire alla variabile in esame un ruolo coerente con il modello proposto. Nel caso specifico l'incremento ponderale espresso come adeguato, insufficiente ed eccessivo così come il tipo di parto non presentano una traiettoria lineare e pertanto il loro ruolo rispetto all'outcome va verificato adattando il modello.

**Figura 9.** Legenda

**Figura 10.** Rappresentazione su mappa in due dimensioni dei cluster di pazienti identificati sulla base delle misurazioni puntiformi della glicemia e dell'outcome.

**Figura 11.** Rappresentazione su mappa in tre dimensioni dei cluster di pazienti identificati sulla base delle misurazioni puntiformi della glicemia e dell'outcome.

**Figura 12 e relativa legenda:** Analisi RECPAM in riferimento alla frequenza di LGA, ottenuta inserendo nel modello la classe di glicemia a digiuno, la classe di glicemia postprandiale, la classe di BMI, la classe di incremento ponderale, il sesso del neonato, il trattamento con dieta/insulina, l'indice critico.

# 1. IL DIABETE GESTAZIONALE

Il diabete complica il 6-9% delle gravidanze determinando, se non trattato, effetti sfavorevoli sulla madre, sul feto e sul neonato [1]. Nel 99% dei casi si tratta di Diabete Mellito Gestazionale (GDM, Gestational Diabetes Mellitus); solo lo 0.5% delle donne presenta diabete tipo 2 e solo lo 0.3% diabete tipo 1 [2] [3]. In realtà, la prevalenza del GDM è in continuo aumento a causa primariamente della maggiore prevalenza di obesità, sindrome metabolica e gravidanze sostenute in età avanzata [4], e varia da Paese a Paese a seconda dei criteri impiegati per la diagnosi: nella casistica dello studio HAPO, infatti, l'applicazione dei nuovi criteri IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) [5] ha determinato la diagnosi di GDM in quasi il 18% delle gravidanze esaminate [6] [7].

Tutti i tipi di diabete sono associati con un aumentato rischio di complicanze materne e neonatali a breve e a lungo termine come l'instaurarsi di disordini ipertensivi in gravidanza, eccessiva crescita fetale, macrosomia, morbilità neonatale, lo sviluppo di obesità e diabete nel figlio [8-11].

In particolare, il GDM, anche nelle sue forme lievi, se non diagnosticato e, quindi, non trattato, comporta rischi rilevanti sia per la madre (ipertensione e più frequente ricorso al parto cesareo), sia per il figlio (aumentata incidenza di macrosomia, iperbilirubinemia, ipocalcemia, policitemia, ipoglicemia) [12,13]. Evidenze consistenti prodotte da RCT con elevati gradi di qualità hanno dimostrato nelle ultime decadi che un attento management della gravidanza complicata da GDM è efficace nel prevenire gli outcome avversi materno-fetali a breve e a lungo termine [14]. In particolare, due grandi trial randomizzati – uno australiano (ACHOIS, 2005) [15] e l'altro statunitense, multicentrico, condotto attraverso una rete di strutture di terapia intensiva neonatale (NICHD -MFMU) [16] – hanno chiaramente dimostrato che il trattamento del GDM riduce l'incidenza degli outcomes avversi della gravidanza, anche nelle forme con lievi alterazioni metaboliche. La diagnosi

del GDM è, pertanto, rilevante per l'esito della gravidanza e rappresenta, inoltre, un'importante occasione di prevenzione della malattia diabetica nella madre [17].

Pertanto, identificare e trattare le donne con GDM permette di minimizzare la morbilità della madre e del figlio. Ad esempio, una metanalisi del 2013 [18] ha documentato che un approccio combinato con Terapia Medica Nutrizionale, automonitoraggio glicemico, terapia farmacologica quando appropriata determina una riduzione del tasso di Preeclampsia (Rischio Relativo [RR] 0.62, 95% CI 0.43-0.89; 72/1001 [7.2%] vs 119/1013 [11.7%], 3 trials); Peso alla nascita >4000 g (RR 0.50, 95% CI 0.35-0.71; 5 trials); Distocia di spalla (RR 0.42, 95% CI 0.23-0.77; 3 trials).

Gli Standard di cura del diabete mellito 2018 condivisi dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) e dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) definiscono il Diabete Mellito Gestazionale (GDM, Gestational Diabetes Mellitus) come un tipo di diabete che viene diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, che non è un diabete manifesto misconosciuto prima della gravidanza [3-4].

In Italia i criteri per la diagnosi sono quelli raccomandati dall'IADPSG [5] ovvero valori di glicemia  $\geq 92$  a digiuno e/o  $> 180$  dopo un'ora e/o  $> 153$  dopo due ore, dopo carico orale con 75 g di glucosio alla 24-28ma settimana di gestazione. Tali criteri, recepiti dalle principali società scientifiche e dal Ministero della Salute nel 2011, dovrebbero idealmente trovare applicazione su uno screening universale, ma il costo beneficio di questa operazione è ancora discusso a livello mondiale [19]. Pertanto, attualmente, in Italia, è raccomandato lo screening selettivo effettuato alla 24-28ma settimana di gestazione per le donne che presentano i seguenti fattori di rischio: BMI  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>, familiarità di primo grado per diabete, età  $\geq 35$  anni, pregresso diabete gestazionale, pregressa macrosomia, etnia a rischio elevato e uno screening anticipato alla settimana 16-18, da ripetere alla 24-28ma settimana se negativo, per le donne obese e/o con pregresso GDM e/o con glicemia a digiuno compresa tra 100-125 mg/dl. Alla luce di recenti evidenze [20,21], il Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza Italiano ha proposto l'implementazione delle linee guida per lo screening e la diagnosi del GDM [22].

La fisiopatologia del GDM è varia ed eterogenea, ma l'evento chiave della malattia è l'incapacità di far fronte all'aumento dell'insulino-resistenza fisiologicamente associato alla gravidanza (+60% nella gravidanza non complicata [23]).

Per quanto riguarda il trattamento le società scientifiche internazionali suggeriscono raccomandazioni molto eterogenee, talora preferendo gli ipoglicemizzanti orali come glibenclamide e metformina, talora la terapia insulinica. La terapia del GDM, attualmente raccomandata in Italia, è rappresentata dalla terapia medica nutrizionale associata ad attività fisica e dal trattamento con insulina, qualora i target metabolici non vengano raggiunti con il solo cambiamento dello stile di vita [3].

## **2. LA QUESTIONE DEI TARGET**

Circa il 15-20% delle donne diabetiche che raggiungono e mantengono i target glicemici entro i range raccomandati partoriscono figli macrosomi [24-26]

Premesso che, allo stato attuale non esistono trial randomizzati che dimostrino la bontà dei target metabolici raccomandati, questa osservazione apre spazio ad alcune riflessioni e ad alcune domande.

### **2.1 Quali sono i target attualmente raccomandati? E da dove derivano?**

In Italia gli Standard di cura per il diabete mellito 2018 condivisi da SID e AMD raccomandano nella donna con GDM valori di glicemia a digiuno  $\leq 90$  mg/dl e valori di glicemia ad un'ora dal pasto (in particolare dalla fine del pasto)  $\leq 130$  mg/dl,  $\leq 120$  mg/dl dopo 2 h. Solo 2 anni prima, nell'edizione 2016, gli Standard suggerivano valori di glicemia postprandiale  $\leq 140$  mg/dl.

A tutt'oggi, le linee-guida a livello mondiale sono però piuttosto eterogenee come riportato nella Tabella 1.

<b>Società scientifica</b>	<b>Glicemia a digiuno mg/dl</b>	<b>Glicemia 1 h dopo il pasto mg/dl</b>	<b>Glicemia 2 h dopo il pasto mg/dl</b>
<b>American Diabetes Association (ADA) [27]</b>	<95 mg/dL (5.3 mmol/L)	<140 mg/dL (7.8 mmol/L)	<120 mg/dL (6.7 mmol/L)
<b>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [28]</b>	<95 mg/dL (5.3 mmol/L)	<140 mg/dL (7.8 mmol/L)	<120 mg/dL (6.7 mmol/L)
<b>Endocrine Society [29]</b>	≤90 mg/dL (5.0 mmol/L)  Se raggiungibili senza ipoglicemia, altrimenti ≤95 mg/dL (5.3 mmol/L)	≤140 mg/dL (7.8 mmol/L)	≤120 mg/dL (6.7 mmol/L)
<b>Australian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) [30]</b>	≤90 mg/dL (5.0 mmol/L)	≤133 mg/dL (7.4 mmol/L)	≤120 mg/dL (6.7 mmol/L)
<b>New Zealand, Ministry of Health [31]</b>	<90 mg/dL (5.0 mmol/L)	≤133 mg/dL (7.4 mmol/L)	≤120 mg/dL (6.7 mmol/L)
<b>World Health Organization (WHO) [32]</b>	Non specifica	Non specifica	Non specifica
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [33]</b>	<95 mg/dL (5.3 mmol/L)  Se raggiungibili senza ipoglicemia, altrimenti “target individualizzati”	<140 mg/dL (7.8 mmol/L)	<120 mg/dL (6.7 mmol/L)
<b>Canadian Diabetes Association (CDA) [34]</b>	<95 mg/dL (5.3 mmol/L)	<135 mg/dL (7.5 mmol/L)	<120 mg/dL (6.7 mmol/L)

**Tabella 1.:** raccomandazioni e linee-guida delle principali società scientifiche mondiali sui target glicemici del GDM, aggiornato Agosto 2019.

Già nel 1964 O'Sullivan e Mahan identificavano come patologica una glicemia a digiuno  $>90$  mg/dl pari a due deviazioni standard in più rispetto alla media della popolazione generale [35]. Tale valore, però, si riferiva alla misurazione effettuata su sangue intero e venne perciò modificato prima da Carpenter e Coustan [36] in  $<95$  mg/dl e poi da Metzger [37] in  $<105$  mg/dl, l'equivalente valore su plasma. Come post-prandiale, veniva considerata la glicemia a 2 ore dal pasto, il cui valore doveva mantenersi al di sotto dei 120 mg/dl. Tale cut-off, tutt'ora in auge, sembra derivare dalle glicemie delle 8 donne con gravidanza fisiologica studiate nel succitato lavoro di Metzger [37].

Nel 1997, al quarto "International Workshop Conference" sul diabete, in considerazione della diffusione ormai globale dei glucometri per l'automonitoraggio della glicemia capillare e della corposa produzione scientifica sull'argomento "diabete e gravidanza", veniva ripristinato il limite di 95 mg/dl per la glicemia a digiuno e, per la prima volta, venivano proposti dalla Jovanovic, prima nel tipo 1 e poi anche per gli altri tipi di diabete, la misurazione ad 1 ora dal pasto ed il rispettivo target ( $\leq 140$  mg/dl) [38]

## **2.2 Quando si può dire che i target vengono raggiunti e mantenuti?**

**E, al contrario, quando deve essere modificata/implementata la terapia?**

Tutte le suddette raccomandazioni internazionali suggeriscono l'implementazione/la modifica della terapia in atto qualora i target glicemici raccomandati non vengano raggiunti. Non esiste, però, un criterio condiviso per definire quand'è che in generale i target vengono o non vengono raggiunti. Infatti, se per la singola glicemia è elementare la verifica del valore rispetto al target raccomandato, per record di glicemie multipli che comprendono più glicemie per più punti di più giorni, almeno 7, come generalmente accade nella pratica clinica, questo quesito diventa sostanziale. I Neozelandesi consigliano una revisione della terapia in corso se  $>10\%$  dei valori di glicemia eccedono i target in una settimana [31]; anche l'Endocrine Society considera 1 settimana il periodo ottimale per la

valutazione del raggiungimento degli obiettivi, ma non specifica quante misurazioni in questo intervallo possono eccedere i cut-off [29]; i Canadesi concedono due settimane di terapia medica nutrizionale ed esercizio fisico prima di iniziare la terapia farmacologica, senza indicare percentuali di misurazioni in range o fuori range [34]; l'ADA, le NICE e gli Standard di cura italiani [27,33,3] non specificano che cosa vuol dire "raggiungere e mantenere i target". In alcuni lavori, in modo arbitrario, viene considerata significativa una percentuale di valori "out-of-range" di circa il 30% per ciascun punto di misurazioni. Queste considerazioni sono valide in relazione al "tradizionale" autocontrollo della glicemia capillare su sangue intero mediante glucometro, con 4 misurazioni/die: a digiuno e 1 ora dopo i 3 pasti principali.

È imperativo fare un breve accenno alle nuove tecnologie, come i microinfusori d'insulina, i sensori di monitoraggio in continuo della glicemia (CGM: Continuous Glucose Monitoring) ed i sistemi integrati che, seppur in misura minore rispetto a diabete tipo 1 e tipo 2, sono sempre più diffusi anche nel management del GDM e nell'attività di ricerca. I dati forniti da tali strumenti sono relativi alla misurazione della glicemia interstiziale, che, in condizioni normali, differisce dalla glicemia capillare per la presenza di un tempo di latenza, corretto da un apposito algoritmo di modo che il CGM rientri nei criteri di accuratezza ossia che presenti una differenza media tra CGM e valori glicemici di riferimento <10% (MARD). L'impiego dei sensori, intuitivamente, modifica il punto di osservazione del controllo glicemico della paziente, mettendo a disposizione centinaia di dati per singola giornata, procurando informazioni anche su quegli intervalli temporali poco esplorabili con l'automonitoraggio (per es. la notte) e fornendo analisi come la media della concentrazione di glucosio interstiziale; la glicemia pre e post prandiale; la percentuale di "time in target range" (TiR) (anche in questo caso al centro di un acceso dibattito); la percentuale di tempo spesa in ipo ed in iperglicemia; la variabilità glicemica intra e intergiornaliera; l'area sotto la curva.

Sebbene, come detto, esistano delle metodiche di equivalenza tra le due modalità di misurazione, è evidente che la comparazione di studi che impiegano l'uno o l'altro metodo è difficoltosa e comunque soggetta alle varie considerazioni del caso. Tale precisazione si renderà utile anche successivamente.

## 2.3 Quali sono i profili di una gravidanza fisiologica?

Il riferimento di target glicemico appropriato dovrebbe essere quello della gravidanza fisiologica. È stato, infatti, ampiamente documentato che la glicemia in gravidanza sia molto minore rispetto alla glicemia al di fuori della gravidanza [39].

Nel 2011 TL Hernandez et al. pubblicavano su Diabetes Care [40] una review che includeva gli studi fino ad allora effettuati per la definizione del profilo glicemico della gravidanza normale come riportato nella prima parte della tabella 2. La media ponderata dei valori glicemici ai vari punti restituiva i seguenti valori di glicemia: a digiuno  $71 \pm 8$  mg/dl, un'ora dopo i pasti  $109 \pm 13$  mg/dl e nelle 24h  $88 \pm 10$  mg/dl.

Un importante contributo all'individuazione di un profilo glicemico "normale" in gravidanza è stato fornito da un recentissimo lavoro apparso su BJOG [41] che in modo molto semplice metteva a confronto i valori glicemici del monitoraggio continuo delle glicemie interstiziali ottenuto con Free Style Libre Pro Flash professional di Abbott® di 33 gravide sane, 29 con GDM in trattamento dietetico e di 9 donne in età fertile non in gravidanza. I monitoraggi, effettuati alla  $32,5 \pm 1$  e della durata di circa 2 settimane hanno documentato valori di glicemia a digiuno molto bassi nella gravidanza fisiologica (vd Tabella 2), significativamente più alti nel GDM e nei controlli (66.4 e 82.3 mg/dl, rispettivamente); nel post prandiale della colazione (94.3 e 100.8 mg/dl, rispettivamente); nel dopo pranzo (95.6 e 108.8 mg/dl) e nel dopo cena (98.2 e 103.3 mg/dl), oltre che nella media delle 24 ore (82.7 e 96 mg/dl). Gli aspetti più interessanti di questo studio, a mio avviso, sono la metodica che permette di ampliare le conoscenze sull'intero profilo glicemico della giornata e la sostanziale differenza tra la glicemia delle donne non in gravidanza e di quelle in gravidanza, che, seppur affette da un disturbo metabolico, mostrano glicemie comunque inferiori. I limiti dello studio sono i criteri di diagnosi, l'esclusione dal campione delle donne che hanno avuto esiti avversi della gravidanza e dal gruppo con GDM delle donne che hanno avuto la necessità di introdurre l'insulina; per di più la terapia medica nutrizionale prescritta non è in alcun modo specificata.

Studio	N	metodo	Settimana di gravidanza	BMI kg/m2	Glicemia a digiuno (mg/dl)	Glicemia 1h dopo colazione (mg/dl)	Glicemia 1h dopo pranzo (mg/dl)	Glicemia 1h dopo cena (mg/dl)	Media 24h (mg/dl)	CHO
Gillmer et al. 1975 [42]	24	Plasma venoso ossidasi-perossidasi	33,4±2,2	NA	72±4	NA	99±18	104±18	84,4±6,7	180 gr/24h 40 gr colazione
Lewis 1976 [43]	6	Siero venoso	40,8±9	NA	80±2,5	120±5	105±2,5	105±11	93±10	125 gr
Cousins 1980 [44]	6	Plasma venoso perossidasi	36±1	<30	74±6,6	113±9,8	118±9,8	117±12,2	87,3±4,1	NA
Metzger 1980 [45]	8	Plasma venoso perossidasi	36		78±5,7	130±14,1	120±11,3	130±14,1	96±8,5	276 gr/3 pasti
Phelps 1981 [46]	8	Plasma venoso perossidasi	36,3±2,3		78±8,5	128±8,5	120±8,5	130±17	96±8,5	276 gr/3 pasti
Parretti 2001 [39]	51	SMBG	36	21 (18-25)	57,2±3,9	101,2±4,9	101,9±3,4	102,2±3,2	77,4±4,7	libero
Porter 2003 [47]	11	CGMS Medtronic	34,6±2,6	22,8±2,7	77±6,4	107,3±13,1	107,3±13,1	107,3±13,1	94,1±10,5	libero
Yogev 2004 [48]	42	CGMS Medtronic	28,9±8,1	23,7±1,8	72,1±13	103,2±13	103,2±13	103,2±13	83,6±18	libero
Bühling 2004 [49]	24	CGMS Medtronic	34±3,7	23±5,7	NA	NA	NA	NA	97±9	libero
Bühling 2005 [50]	36	CGMS Medtronic	32±4,6	23±5,7	NA	124,2±23,4	117±21,6	118,8±28,8	95,4±14,4	libero
Cypryk 2006 [51]	7	CGMS Medtronic	24-28	27,2±6,3	79±13	NA	NA	NA	96±11	libero
Siegmund 2008 [52]	32	CGMS Medtronic	36	22,4±2,5	81,1±10,8				94±9	
HAPO 2008 [53] inclusi GDM	23216	Plasma venoso	27,8±1,8	27,7±5,1	80,9±6,9	134,1±30,9 (post-OGTT 75g)	NA	NA		
Harmon 2011 [54]	22	CGMS Medtronic	28	22,4±9	74±2	104±3	102±2	99±3	88±3	50% del fabbisogno tot(MB*1,3)
Harmon 2011 [54]	16	CGMS Medtronic	28	33,1±3,4	78±3	116±4	114±3	115±5	105±3	50% del fabbisogno tot(MB*1,3)
Nigam 2019 [41]	33	CGMS, Abbott	32,5±1	22,1±3,2	64.4	84.5	90.9	90.5	78.8	Dieta non specificata

**Tabella 2.** Valori glicemici nella gravidanza non complicata, modificata da Hernandez TL et al. [55]

## **2.4 Qual è il beneficio o, al contrario, il rischio, di applicare target “rigorosi” per il trattamento del GDM?**

Per rispondere a questa domanda è, a mio avviso, utile citare la riflessione di Langer [56] sul concetto di normalità. Esistono 3 principali categorie di normalità: isolata, correlata e individuale. Con il primo termine si intende la condizione che si colloca entro 2 DS al di sopra o al di sotto della media della popolazione oppure al di sopra del 90-95°centile o al di sotto del 5-10°centile: in questo caso il valore spartiacque tra normale e anormale è arbitrario. Per normalità correlata si intende, invece, valori di una variabile che correlano in modo positivo con uno specifico outcome: in questo caso la normalità potrebbe cambiare a seconda dell'outcome impiegato. La individuale è da riferire ad uno stesso spettro di valori con diversi range di normalità a seconda dei differenti fenomeni clinici.

Il tentativo di definire i target in base esclusivamente alla glicemia della gravidanza fisiologica presenta dei limiti: 1) la difficoltà nell'individuare, oltre all'estremo superiore della finestra di normalità, il cut-off per bassi livelli di glicemia (rischio di ridurre al di sotto dei centili di normalità la crescita fetale); 2) il rischio di ipertattare la donna con GDM, in assenza di benefici in termini di miglioramento dell'outcome, peraltro con inutile dispendio economico.

Al fine di stabilire l'intervallo inferiore di normalità, Langer, con le limitazioni delle metodiche dell'epoca, individuò un incremento dei nati SGA del 12% ogni 10 mg al di sotto degli 87 mg/dl di glicemia media delle 24h [57,58].

Seppur in assenza di un trial con questo specifico outcome è possibile ricavare alcuni dati dai due maggiori RCT pubblicati sul New England Journal of Medicine sul trattamento del GDM: il primo in ordine cronologico [15] confrontava l'outcome di circa 500 donne con GDM (diagnosticato secondo i criteri WHO) trattato considerando i target 63-99 mg/dl per il digiuno e <126 mg/dl per il post-prandiale, con quello di altrettante donne con GDM non trattate: mentre si osservava una riduzione dei LGA nel gruppo di intervento dal (13% vs 22%;  $p < 0.0001$ ), la percentuale di SGA rimaneva sovrapponibile (7% vs 7%). Analogo risultato veniva ottenuto qualche anno dopo da Landon e colleghi [16], che arricchivano il lavoro riportando le glicemie medie del gruppo d'intervento con una sottoanalisi

dieta/insulina: nel primo sottogruppo, il più numeroso (427 vs 36) la mediana della glicemia a digiuno era 80,8 (76,4-86,1) mg/dl; 97,3 (90,5-104) mg/dl 1 ora dopo la colazione, 102,6 (96-109,1) mg/dl 1 ora dopo pranzo, 107,8 (101,7-115) mg/dl 1 ora dopo cena.

Nel 2013 Prutsky pubblicava una metanalisi [59] al fine di correlare l'outcome con i target glicemici utilizzati durante la gravidanza; considerando solo l'analisi sui GDM, l'autrice identificava un cut-off di glicemia a digiuno <90 mg/dl come significativamente protettivo per macrosomia (0,39 (0,29–0,52)), LGA (0,68 (0,53– 0,88)), ipoglicemia (0,65 (0,49– 0,85)), in assenza di incremento di SGA.

Molto recentemente uno studio di coorte prospettico [60] ha provato a fare chiarezza sull'impatto di targets glicemici inferiori in termini di outcome materno-neonatali. Sono state analizzate circa 4600 gravidanze singole con diagnosi di GDM (criteri australiani del 1998: glicemia a digiuno >99 mg/dl e/o glicemia dopo 2 ore da un carico orale con 75 g di glucosio >144 mg/dl) seguite presso due distinti ospedali/punti nascita: nella prima struttura venivano applicati i target "standard" per il digiuno (<99 mg/dl) e per il postprandiale a 2 ore (<126 mg/dl); nella seconda i target "tight" ovvero <90 mg/dl e <121 mg/dl, rispettivamente. I due gruppi non differivano per l'outcome principale, LGA (11,3% vs 11,4%, rispettivamente) e SGA (14,6% vs 12,6%, rispettivamente), mentre i nati da donne trattate con target "tight" mostravano un rischio minore di ipoglicemia (OR 0,76, 95% CI (0,61-0,94) p=0,01), ittero (OR 0,47, 95% CI (0,35-0,63) p<0,001) e distress respiratorio (OR 0,68 95% CI (0,47-0,98) p=0,04); al contrario le donne con controllo glicemico più stringente partorivano prima e mostravano un rischio circa 4 volte maggiore di induzione del parto e un OR di 1,17, 95% CI (1,03-1,33) per il Taglio Cesareo. Seppur unico ampio trial sull'argomento, questo studio non offre risultati conclusivi in primis per la non omogeneità dei protocolli ostetrici nei due centri in esame (i risultati circa le modalità ed il timing del parto sono simili anche nelle donne senza diabete, non oggetto dello studio), poi per i criteri diagnostici e per i target impiegati considerati attualmente non così "stringenti"; infine, è da notare come l'incidenza degli SGA nel gruppo "standard" sia quasi paradossalmente maggiore, seppur al limite della significatività (p=0,06), rispetto al gruppo "tight". Con una visione retrospettiva ed un interesse specifico

per il ruolo dell'obesità e dell'incremento ponderale nella patogenesi delle complicanze materno-fetali nel GDM, Scifres et al [61] identificavano la glicemia a digiuno media su un campione di circa 1300 donne con GDM (Carpenter e Coustan) suddividendo quindi la popolazione in esame in pazienti con glicemia a digiuno al SBGM maggiore e minore di 88,7 mg/dl: le donne appartenenti al gruppo con glicemia sopra la media ottenevano outcomes peggiori in termini di figli macrosomi, erano più spesso obese. La stessa metodologia veniva impiegata per la glicemia postprandiale ad 1 ora dal pasto: le donne con glicemia postprandiale media <123,8 mg/dl partorivano figli meno spesso macrosomi rispetto al gruppo al di sopra del suddetto valore. Anche in questo caso, alcune variabili come il trattamento con glibenclamide potrebbero aver inficiato i risultati dello studio.

## **2.5 Il tempo speso in iperglicemia non identificato dalle 4 misurazioni giornaliere raccomandate è significativo?**

La diffusione delle nuove tecnologie ha in parte coinvolto anche il diabete gestazionale. La mancanza di evidenze circa il vantaggio dell'impiego di sensori per il monitoraggio continuo della glicemia nel GDM in termini di miglioramento dell'outcome e di rapporto costo/beneficio, attualmente ne limita l'impiego all'attività di ricerca. Grazie a questi strumenti è stato possibile caratterizzare meglio il profilo glicemico della donna affetta da GDM catturando un numero di glicemie enormemente maggiore rispetto ai quattro punti correntemente prescritti e documentando come, a fronte di un autocontrollo glicemico soddisfacente, i valori glicemici delle 24 h non risultino sempre altrettanto accettabili. L'approccio con 4 misurazioni capillari/die presenta indiscutibili limitazioni: il periodo notturno non viene indagato; non si tiene conto dell'incostanza del tempo di picco postprandiale che si modifica in base ad un discreto numero di variabili (composizione del pasto, durata del pasto etc); non registra la glicemia dopo gli spuntini; non misura l'escursione glicemica pre e postprandiale (fatta salva la colazione) e non dà informazioni circa la variabilità. Un trial osservazionale condotto su 153 donne con diagnosi di GDM (criteri NICE) ha valutato se questi aspetti potessero impattare sull'outcome considerato

come numero di LGA [62]. Le donne, arruolate intorno alla 31ma settimana di gravidanza, indossavano un sensore iPro2 Medtronic per circa 6 giorni e contestualmente continuavano il SMBG per mantenere i target glicemici raccomandati (digiuno  $\leq 95$  mg/dl; post-prandiale  $\leq 140$  mg/dl). Le donne che partorivano bambini LGA (9%), a parità di valori glicemici registrati con il glucometro, mostravano una glicemia media delle 24h superiore rispetto alle altre pazienti (112 mg/dl vs 104 mg/dl,  $p=0,025$ ). Tale differenza si perdeva quando veniva analizzato solo il periodo diurno, mentre si amplificava quando veniva calcolata la glicemia media delle ore notturne (da mezzanotte alle 06:00: 108 mg/dl vs 99 mg/dl,  $p=0,005$ ). Al contrario i valori di AUC, “Time in range” (la percentuale di tempo spesa con una glicemia compresa tra 70 e 140 mg/dl), il tempo speso al di sotto del target e al di sopra, i relativi indici di rischio (LBGI e HBGI), la deviazione standard, il coefficiente di variabilità non differivano tra i due gruppi. Nonostante lo scarso potere statistico dello studio (prospettico osservazionale senza calcolo del campione), il bias della popolazione selezionata costituita da obese, la terapia con metformina, i valori di glicemia media ben al di sopra di quelli riportati da altri studi, questi risultati inducono a pensare che nel GDM abbia più peso il valore di glicemia *per se* piuttosto che la variabilità, al contrario di quanto avviene nel tipo 1. Analoghi risultati avevano ottenuto l’anno prima Panyakat e colleghi in un trial che analizzava i profili glicemici di 47 donne con GDM (criteri di Carpenter e Coustan) non insulino trattato, registrati con CGM (iPro2, Medtronic) con l’obiettivo principale di verificare l’associazione tra la variabilità glicemica al terzo trimestre di gravidanza ed il percentile di peso del neonato [63]: in questo campione le pazienti, peraltro con prevalenza di outcome avverso elevata (LGA 17%), avevano una glicemia media di  $107.7 \pm 10,2$  mg/dl e una MAGE (mean amplitude of glycaemic excursions) di  $63.3 \pm 21.6$  mg/dl, in assenza di significative correlazioni tra il centile di peso del neonato e qualunque indice di variabilità glicemica inclusi il %CV (il coefficiente di variabilità), MAGE, SD (Standard Deviation),  $AUC >120$  e  $AUC >130$  mg/dl.

Completamente diverse sembrano le conclusioni dello studio condotto su 340 donne cinesi con GDM (criteri IADPS) randomizzate a SBGM e CGM (Minimed, Medtronic): le donne con CGM avevano outcome materno-neonatali migliori (minor rischio di preeclampsia e taglio cesareo, peso neonatale minore e meno nati LGA, minor rischio di outcome composito avverso (OR, 1,34; 95% CI 1.01–1.77), ma glicemie medie delle 24 ore sovrapponibili ( $108 \pm 14$  vs  $110 \pm 16$ , mg/dl  $p=.273$ ). Le variabili che, invece, differivano

tra i due gruppi risultavano essere: la deviazione standard ( $14 \pm 5$  vs  $20 \pm 7$  mg/dl,  $p < 0.001$ ); MAGE ( $32 \pm 11$  vs mg/dl  $43 \pm 16$ ,  $p < 0.001$ ); MODD (mean of daily differences) ( $18 \pm 4$  vs  $22 \pm 5$  mg/dl,  $p < 0.001$ ). In realtà, la regressione logistica da una parte confermava l'importanza del MAGE come fattore predittivo indipendente per la preeclamsia (OR 3.66 95%CI (OR 2.16–6.20),  $p < 0,001$ ), per la macrosomia (OR 1.90 95%CI (1.19 –3.04),  $p=0,007$ ), per l'ipoglicemia neonatale (OR 1.63 95%CI (1.07–2.48),  $p=0.022$ ) e per l'outcome composito avverso (OR 1.34 95%CI (1.01–1.77),  $p=0.042$ ), dall'altra restituiva rilevanza alla media delle glicemie che risultava fattore predittivo indipendente per i nati non AGA (OR 1.61 95%CI(1.17–2.21),  $p=0,003$ ), per il distress respiratorio nel neonato (OR 2.31 95%CI (1.05–5.09),  $p=0,037$ ) e per l'outcome composito avverso (OR 1.33 95%CI (1.01–1.77)  $p=0.044$ ) [64].

Il “tempo di picco” post-prandiale è stato indagato da Nigam et al nel succitato lavoro del 2019 in cui veniva identificata la glicemia massima nel periodo delle 3 ore che seguono i pasti principali: i valori massimi differivano tra le pazienti gravide sane, quelle con GDM ed i controlli non in gravidanza (per esempio a colazione 104,2, 114,5, 116,5 mg/dl, rispettivamente,  $p < 0,001$ ), così come differiva il tempo di picco (colazione 78, 70, 66 min, rispettivamente,  $p=0,006$ ).

## **2.6 Altri fattori, oltre alla glicemia, determinano l'eccessivo accrescimento fetale?**

L'HAPO study [6] ha del tutto confermato la relazione continua tra la glicemia materna e la crescita fetale, ma altri fattori intervengono in misura da definire.

*In primis*, il BMI materno pregestazionale: rispetto alle pazienti normopeso, le donne obese e sovrappeso hanno un rischio aumentato di LGA (12.3% vs 10.5%;  $P=0,01$ ; 16.8% vs 10.5%;  $P < .0001$ , rispettivamente) indipendentemente dalla presenza di diabete (AdjOR=1.6) [65,66].

L'incremento ponderale, sia in eccesso che in difetto, è un altro fattore associato ad un'outcome materno-neonatale avverso in termini di numero di non-AGA, macrosomi, taglio cesareo, GDM, preeclampsia, con aumentato rischio di complicanze anche a lungo termine [67-70]. Confrontando più di 20 studi, una metanalisi pubblicata su JAMA nel 2017 osservava come le raccomandazioni sull'incremento ponderale dell'Institute of Medicine (IOM) venivano disattese dal ben il 70% delle donne in analisi (più di un milione); il difetto di incremento ponderale era associato da una parte a minor rischio di macrosomia (OR, 0.76 [95% CI, 0.68-0.86] e LGA (OR, 0.77 [95% CI, 0.71-0.84]), con un effetto maggiore nelle categorie più alte di BMI, dall'altra ad un aumento degli SGA (OR, 1.27 [95% CI, 1.14-1.41]) e del rischio di parto pretermine (OR, 1.70 [95% CI, 1.32-2.20])

Al contrario, l'incremento ponderale eccessivo aumentava il rischio di macrosomia (OR, 1.60 [95% CI, 1.46-1.75]) e di LGA (OR, 1.79 [95% CI, 1.70-1.89]) e riduceva il rischio di SGA (OR, 0.62 [95% CI, 0.57-0.67]) e di parto pretermine (OR, 0.77 [95% CI, 0.69 to 0.86]) soprattutto nella classe di donne sottopeso e normopeso [71,72].

Il profilo lipidico sembra contribuire all'eccessivo accrescimento fetale: Langer and Yariv hanno documentato che il rischio di avere bambini macrosomi in donne con GDM ben controllato era funzione del BMI pregravidico, con un 50% di rischio in più per le donne sovrappeso e del 100% per le obese. In modo intrigante tale relazione non era valida nelle donne trattate con insulina probabilmente a causa dell'effetto dell'ormone sul metabolismo lipidico [73]. L'aumento degli acidi grassi liberi e dei trigliceridi sono infatti un marker di insulino resistenza particolarmente importante nei soggetti obesi. Uno studio giapponese condotto su 146 donne con GDM ha mostrato che i trigliceridi, unici tra i lipidi, correlavano con il peso del neonato ( $r = 0.22$ ,  $P = .009$ ), così come il BMI pregravidico ( $r = 0.18$ ,  $P = .04$ ) e la glicemia a digiuno ( $r = 0.17$ ,  $P = .04$ ). In particolare, valori di trigliceridi superiori a 259 mg/dl erano predittori significativi di LGA indipendentemente dal BMI, dall'incremento ponderale e dalla glicemia a digiuno (odds ratio 11.6; 95% confidence interval 1.1, 122;  $P = .04$ ) [74]. Risultati simili otteneva il Gruppo di Di Cianni qualche anno dopo quando osservava che il BMI pregravidico (F-test = 7.26,  $P < 0.01$ ) e la trigliceridemia a digiuno (F-test = 4.07,  $P < 0.01$ ) erano associati in modo indipendente al peso del neonato, indipendentemente dal polimorfismo genetico di ApoE [75]. E' stato, infine, ipotizzato che i lipidi materni agiscano sulla quantità e sulla qualità del grasso fetali e neonatale, anche quando il neonato è AGA (adeguato per età gestazionale) [76].

### **3.STUDIO OSSERVAZIONALE:**

## **“ABBIAMO BISOGNO DI NUOVI TARGET GLICEMICI NEL MANAGEMENT DEL DIABETE GESTAZIONALE?”**

### **3.1Obiettivo e rationale dello studio**

L'obiettivo di questo studio osservazionale è verificare l'appropriatezza e la sicurezza dei target glicemici attualmente raccomandati nel management del diabete gestazionale in termini di outcome neonatale considerato come numero di bambini nati Large for Gestational Age e come outcome neonatale avverso compositum. Obiettivo secondario è valutare il ruolo di altre variabili come il BMI pregestazionale, l'incremento ponderale e il tipo di terapia prescritta in relazione ai suddetti outcome e al controllo glicemico.

Il rationale da cui muove tale intento è l'esigenza, in considerazione dell'assenza in letteratura di evidenze di grado elevato, di definire i target glicemici da impiegare nel trattamento del GDM, le modalità ed il timing della loro applicazione. In assenza di consenso, le diverse società scientifiche internazionali hanno prodotto raccomandazioni diverse in merito. Scopo ultimo dello studio sarebbe, quindi, quello di proporre dei threshold e delle norme di attuazione codificate.

### 3.2 Disegno dello studio e Metodi

Le pazienti coinvolte nello studio sono state seguite presso l'ambulatorio 'Diabete & Gravidanza' dell'Ospedale S. Andrea tra il 2016 e il 2019, previo specifico consenso informato. Sono state incluse nello studio le donne che ricevevano la diagnosi di GDM in accordo con i criteri IADPSG (positività ad 1 o più punti al carico orale con 75 g di glucosio per glicemia a digiuno  $\geq 92$  mg/dl, glicemia a 60'  $\geq 180$  mg/dl; glicemia a 120'  $\geq 153$  mg/dl) precocemente (screening alla settimana 16-18 per le donne con obesità e/o pregresso GDM/macrosomia) o tardivamente (screening alla settimana 24-28 comunque per popolazione a rischio: BMI  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>, familiarità, età  $> 35$  anni, pregresso GDM/macrosomia). I criteri di esclusione dello studio sono stati: età minore di 18 anni, positività degli anticorpi anti-GAD o diabete pregestazionale noto, HbA1c  $> 6\%$ , BMI  $< 18$  Kg/m<sup>2</sup>, gravidanze gemellari, qualunque patologia o trattamento abbia nota interferenza con il metabolismo dei glucidi.

All'atto della prima visita è stata annotata l'epoca gestazionale durante la quale è stata effettuata la diagnosi, sono stati misurati la statura mediante apposito staturimetro e il peso corporeo mediante bilancia elettronica (Tanita), registrati l'età, il peso pre-gravidico, come riferito dalla paziente e calcolato il BMI, registrata la pressione arteriosa, annotata la scolarità.

E' stata quindi compilata una cartella clinica con specifiche aree di approfondimento circa la familiarità per Diabete, malattie cardiovascolari, dislipidemie; circa la parità, il numero di gravidanze, il loro esito, le eventuali complicanze associate, il numero di interruzioni di gravidanza spontanee e volontarie, se presenti; circa la pregressa abitudine voluttuaria al fumo, il numero di sigarette fumate prima della gravidanza e durante la gravidanza stessa. L'attività fisica è stata classificata come "sedentaria", "lieve", "moderata", "intensa" nel periodo pre-gravidico e durante la gravidanza,

Mediante le formule di Harris-Benedict, di Mifflin e Mc Ardle è stato calcolato il fabbisogno energetico teorico del metabolismo basale cui è stato sommato il fabbisogno teorico derivante dalla spesa energetica attiva e dalle aumentate necessità metaboliche,

secondo le raccomandazioni (Standard di cura SID/AMD), l'epoca gestazionale e il BMI pregravidico.

Tenendo conto dei dati ottenuti, a tutte le pazienti con glicemia a digiuno è stata prescritta una Terapia Medica Nutrizionale a basso indice glicemico e con un contenuto calorico tra 25 e 30Kcal/kg peso corporeo pregravidico ideale, così composta:

- **Carboidrati = 50 % (complessi a basso indice glicemico, integrali)**

**$\frac{1}{4}$  semplici**

**$\frac{3}{4}$  complessi**

- **Proteine = 20 % (1.1 g/Kg/die)**

- **Lipidi = 30 %**

**Colesterolo < 250- 300 mg/die**

**saturi  $\frac{1}{4}$**

**monoinsaturi  $\frac{1}{2}$**

**polinsaturi  $\frac{1}{4}$**

- **Fibre = 32 grammi**

- **Calcio = 1200 mg/die**

L'apporto alimentare era suddiviso in 3 pasti principali e 2-3 spuntini, ripartizione indispensabile per ridurre le fluttuazioni delle glicemie e lo sviluppo di corpi chetonici.

Trattandosi di una terapia dietetica comunque il più possibile personalizzata e disegnata anche in base alle abitudini alimentari della paziente, allo stile di vita, al dispendio calorico calcolato in modo teorico, all'epoca gestazionale etc. [standard di cura SID/AMD], le calorie e la composizione della dieta sono rilevabili piccole differenze tra le diete assegnate alle singole donne. Oltre alla dieta le donne ricevevano supplementazione con Mioinositolo, che alla dose di 4000 mg/die può essere utilizzato in donne caucasiche nel trattamento del GDM in ausilio alla Terapia Medica Nutrizionale e agli interventi sullo stile di vita (Livello II, Forza B, [79]).

Le pazienti sono state istruite circa i rischi e le eventuali complicanze ed hanno ricevuto l'educazione all'uso del glucometro e del diario dei valori glicemici, compilandolo con i risultati di quattro rilevazioni al giorno: a digiuno (al risveglio), un'ora dopo la prima colazione, un'ora dopo il pranzo, un'ora dopo la cena. Il monitoraggio del controllo metabolico è stato completato con la misurazione dei chetoni nelle urine mediante strisce reattive.

Alle pazienti sono stati raccomandati i target glicemici riportati in tabella 3, in accordo con quanto raccomandato dalle Società scientifiche italiane SID e AMD [3].

Le pazienti hanno, quindi, ricevuto una sorveglianza intensiva con controlli ogni una-due settimane, mediante i quali sono stati strettamente monitorati e registrati su apposita cartella elettronica l'incremento ponderale, i valori glicemici a digiuno, i picchi postprandiali e la media nelle 24 ore, la chetonuria al risveglio, il numero e la gravità di eventuali episodi di ipoglicemia. Le pazienti che eccedevano i cut-off per più di 2 valori per punto (pari al 28,57% delle misurazioni), per es. nel caso in cui due o più misurazioni di glicemia a digiuno o nel post-prandiale riportate nel diario risultavano superiori al valore di 90 mg/dl o 130 mg/dl rispettivamente, ricevevano una implementazione della terapia con l'introduzione del trattamento insulinico o con l'aumento del numero di unità.

Tutti i dati relativi alle glicemie capillari ottenuti come da prassi clinica, sono stati registrati prospetticamente ad ogni singola visita per l'analisi statistica retrospettiva finale.

Per le donne in trattamento iniettivo sono stati registrati i tipi di insulina impiegati, le unità di insulina somministrate nelle 24 ore e le unità pro kilo pro die.

<b>Tabella 3. Obiettivi Glicemici in gravidanza impiegati nello studio</b>		
<b>Glicemia a digiuno</b>	<b>Glicemia un'ora dopo il pasto</b>	<b>Glicemia due ore dopo il pasto</b>
≤90 mg/dl	<130 mg/dl	≤ 120 mg/dl

Le insuline somministrate sono state: la Lispro e la Aspart per i boli preprandiali e detemir, glargine o NPH per la basalizzazione, laddove necessario.

Al termine della gravidanza sono stati raccolti i dati del neonato, desunti da un apposito "form" consegnato alla madre prima del parto e compilato dal ginecologo e/o dal nido. I centili del peso alla nascita sono stati calcolati mediante le INES charts [80], aggiustati per età gestazionale alla nascita, parità e sesso.

Gli outcome materno neonatali considerati sono stati:

### **Outcome principali**

- Numero di Large for Gestational Age (LGA) definito come centile di peso alla nascita maggiore del 90°centile.
- Outcome compositum avverso costituito da macrosomia, ittero trattato con fototerapia, ipocalcemia documentata, ipoglicemia neonatale definita come glicemia <32 mg/dl, Sindrome da Distress Respiratorio (RDS), morte perinatale, malformazioni, ammissione in Terapia Intensiva Neonatale, Small for Gestational Age (SGA) definito come centile di peso alla nascita inferiore al 10°centile, LGA, parto pretermine

### **Secondari neonatali**

- Indice ponderale calcolato mediante la seguente formula (peso/lunghezza<sup>3</sup>)

- Ipocalcemia
- Ipoglicemia neonatale
- Ittero trattato con fototerapia
- Macrosomia definita come un peso alla nascita >4000 g
- SGA
- Ammissione in TIN
- RDS
- peso del neonato
- lunghezza del neonato
- centile di peso alla nascita

#### **Secondari materni:**

- Ipoglicemia materna
- settimana di gravidanza in cui è stato espletato il parto;
- tipo di parto (Spontaneo, Indotto, Taglio Cesareo elettivo, Taglio Cesareo urgente) e relative indicazioni;
- chetonuria
- disordini ipertensivi.
- incremento ponderale della madre al termine della gravidanza, classificato come insufficiente, adeguato, eccessivo in accordo con le raccomandazioni IOM
- parto pretermine

Sono stati inclusi nell'analisi i dati delle pazienti che oltre ai criteri di inclusione sovramenzionati, presentassero almeno 7 misurazioni per ciascun punto della giornata,

ovvero che avessero almeno una settimana di misurazioni complete; i dati relativi al parto e al follow-up completi almeno per gli outcome obiettivi dello studio. A questo punto i valori glicemici puntiformi a disposizione sono stati classificati in “entro il target” e “sopra target” in accordo con i valori di glicemia individuati nella tabella 1 ed il momento della misurazione (a digiuno, 1 ora dopo la colazione, etc). I valori “entro il target” sono stati suddivisi in 4 categorie naturali, ovvero in 4 gruppi simili tra loro identificati dalla “data analysis”. Inoltre per ciascuna paziente e per ciascun punto (digiuno, 1 ora dopo la colazione, etc) è stato calcolato un indice critico ovvero il numero di valori di glicemia sopra il target rispetto al totale dei valori a disposizione: quando tale indice era inferiore al 28,57% (pari a 2 su 7 misurazioni) il target per quel punto di misurazione della giornata risultava raggiunto e mantenuto, al contrario il target veniva considerato non raggiunto se l'indice risultava  $>28.57\%$ .

**Comitato Etico:** lo studio è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki e con la GCP (Good Clinical Practice). Le pazienti avevano tutte fornito un consenso informato per l'utilizzo anonimo dei dati inerenti la normale prassi clinica senza intervento.

### 3.3 Analisi statistica

La quantità e la qualità dei dati da elaborare hanno richiesto un approccio statistico complesso. *In primis*, i dati descrittivi sono stati espressi come media e deviazione standard o percentuale in accordo con il tipo di variabile in analisi e con la sua distribuzione.

Nel caso di specie la “data analysis” è stata impiegata, per mettere in relazione un numero cospicuo di variabili, che avrebbero richiesto tante analisi comparative, ovvero indici, quante sarebbero state le coppie individuabili ( $n*(n-1)/2$  indici; dove n è il numero delle

variabili); in secondo luogo per consentire l'analisi contemporanea di variabili quantitative e qualitative. Il primo passo, in tal senso, è stato la trasformazione delle variabili quantitative in qualitative ordinate: ciò avviene coniugando la distribuzione cosiddetta "naturale" in cluster, ovvero la ripartizione in quelle classi per cui si minimizza la somma delle varianze interne, con l'esperienza clinica e i dati presenti in letteratura. A questo punto è stata effettuata un'operazione di "booleanizzazione", cioè si trasforma la matrice A in una matrice B disgiuntiva completa: ogni variabile con  $j$  modalità viene trasformata in  $j$  variabili booleane, con il che la matrice B avrà sempre  $h$  righe ma  $k'$  colonne ( $k'$  somma delle modalità delle  $k$  variabili di A). Da qui deriva una nuvola di punti in cui l'analisi delle corrispondenze, con particolare riferimento all'algoritmo medoide e al metodo fattoriale, individua un sottospazio bidimensionale che rappresenti al meglio le distanze originali tra i punti riga ed i punti colonna; ciascun punto-colonna  $j$  è baricentro dei punti riga  $i$ , questi ultimi essendo caratterizzati da una massa  $p_i$  proporzionale alla loro importanza nella modalità  $j$ , cioè  $p_i = f_{ij}/f_{.j}$ . Queste masse costituiscono, per ciascuna colonna  $j$ , i profili colonna della matrice dei dati per cui è verificata la condizione  $\sum p_i = 1$ .

Attraverso l'analisi delle corrispondenze multiple (MCA: Multiple Correspondence Analysis), sono state elaborate "mappe concettuali", che permettono di evidenziare delle connessioni significative all'interno del nostro dataset [78]; l'analisi dei gruppi o "clustering" è stata effettuata principalmente con l'algoritmo medoide ed il metodo fattoriale al fine di verificare la coerenza o meno dei dati rispetto all'appartenenza della paziente all'uno o all'altro gruppo e di determinare, sulla base di profili omogenei di glicemia, il gruppo di donne che hanno avuto un outcome favorevole.

È stata impiegata, quindi, l'analisi RECPAM (RECURSIVE Partitioning and Amalgamation) al fine di identificare le variabili di maggior peso nella suddivisione della popolazione in accordo con la variabile-criterio della segmentazione (nel caso di specie LGA). Nel modello sono stati inclusi i principali fattori descritti in letteratura determinanti l'outcome avverso, disponibili nel dataset. Questo metodo automaticamente (senza indicazioni da parte dello sperimentatore), divide la popolazione in modo binario identificando la covariata (ed il suo valore) che determina la maggior differenza in termini di rischio di outcome avverso.

Analogamente tale metodologia è stata impiegata per individuare un cut-off di glicemia discriminante per LGA. In quest'ultimo caso la variabile-criterio è stata LGA, mentre le variabili inserite nel modello sono state i valori di glicemia a digiuno e nel post-prandiale.

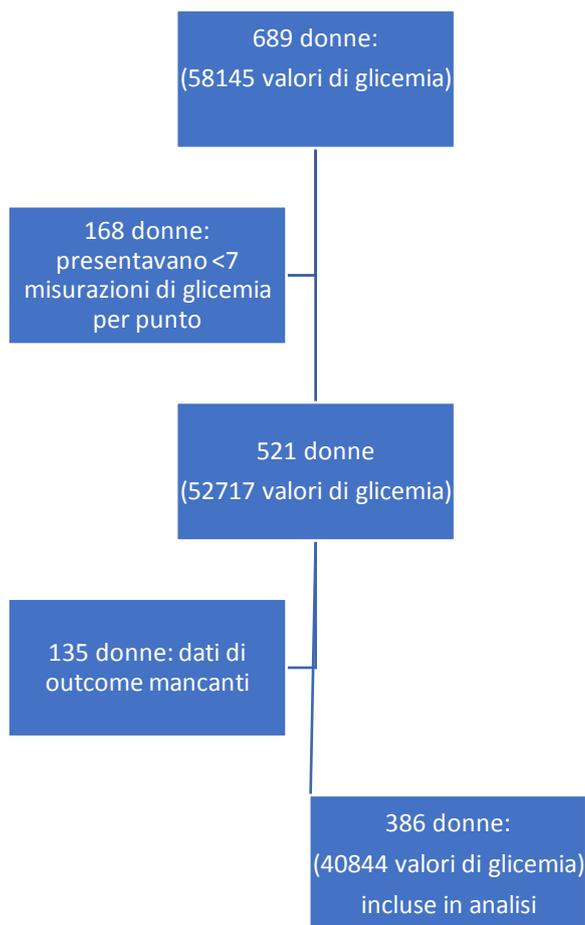
Infine, partendo dai risultati prodotti dalle analisi precedenti sono stati utilizzati il test di Student per confrontare le variabili quantitative ed il test del  $\chi^2$  per quelle categoriche in termini di outcome avverso. Modelli di regressione sono stati impiegati per valutare il ruolo di fattore predittivo indipendente per le variabili risultate significativamente diverse. I risultati sono stati considerati significativi quando il p-value <0.05.

I dati sono stati analizzati con R ([www.R-project.org](http://www.R-project.org)), con SPSS versione 20 e con SPAD versione 4.0 (CISIA, Francia).

### **3.4 Risultati**

Al termine dello studio i valori glicemici registrati sono stati 58.145, appartenenti a 689 soggetti. Da questi sono state escluse le pazienti che presentavano meno di 7 giorni di misurazioni, arrivando a 52717 record e 521 pazienti. A questo punto sono stati esclusi i soggetti che esibivano dati di outcome mancanti o incompleti fino a ridurre l'analisi a 386 gravidanze e 40844 record di glicemie, con una media di 106 misurazioni registrate per ciascuna paziente (vedi Flowchart).

**Flowchart:** inclusione pazienti in analisi e numero di record di glicemie

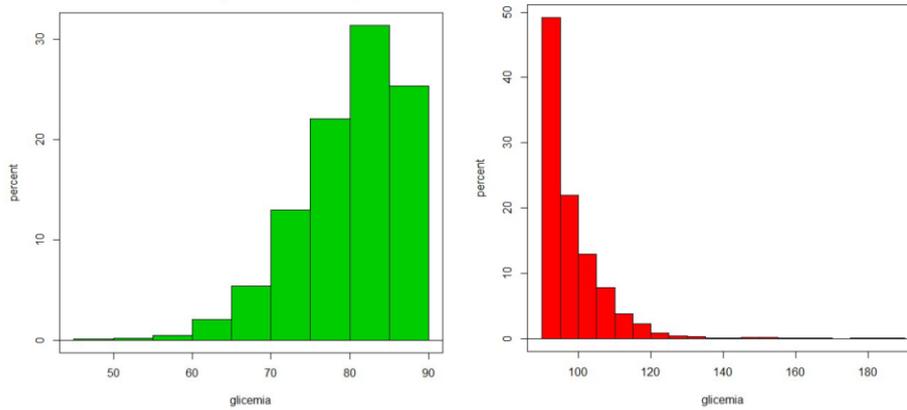


Considerato che la settimana gestazionale media di arruolamento era la 28<sup>a</sup> e che l'ultima registrazione delle glicemie era mediamente a 36 settimane di gravidanza il tempo di osservazione medio è stato di 8 settimane.

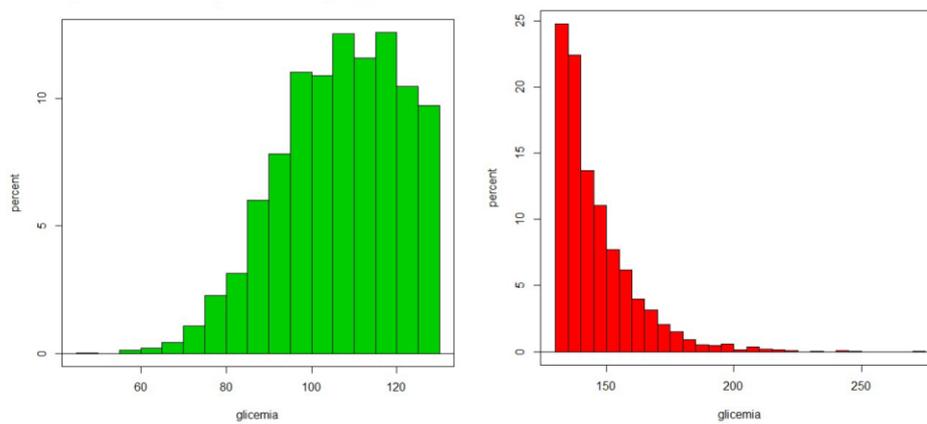
Il numero totale di misurazioni della glicemia a digiuno era 10258, di cui il 33,4% superavano il valore di 90 mg/dl, distribuite con la frequenza mostrata in Figura 1.

I valori di glicemia registrati 1 ora dopo colazione erano entro i 130 mg/dl nel 21,5% delle 10224 misurazioni, con la distribuzione mostrata in Figura 2, il dopo pranzo ed il dopo cena mostravano una percentuale di misurazioni fuori range pari al 21,1% e 20,9% delle 10191 e 10171 misurazioni disponibili, rispettivamente con un andamento di frequenza sovrapponibile a quello del post-colazione.

La distribuzione della glicemia a digiuno e quella della glicemia post-prandiale mostrano andamenti diversi.



**Figura 1.** Distribuzione dei valori glicemici a digiuno



**Figura 2.** Distribuzione dei valori glicemici nel post-prandiale (colazione)

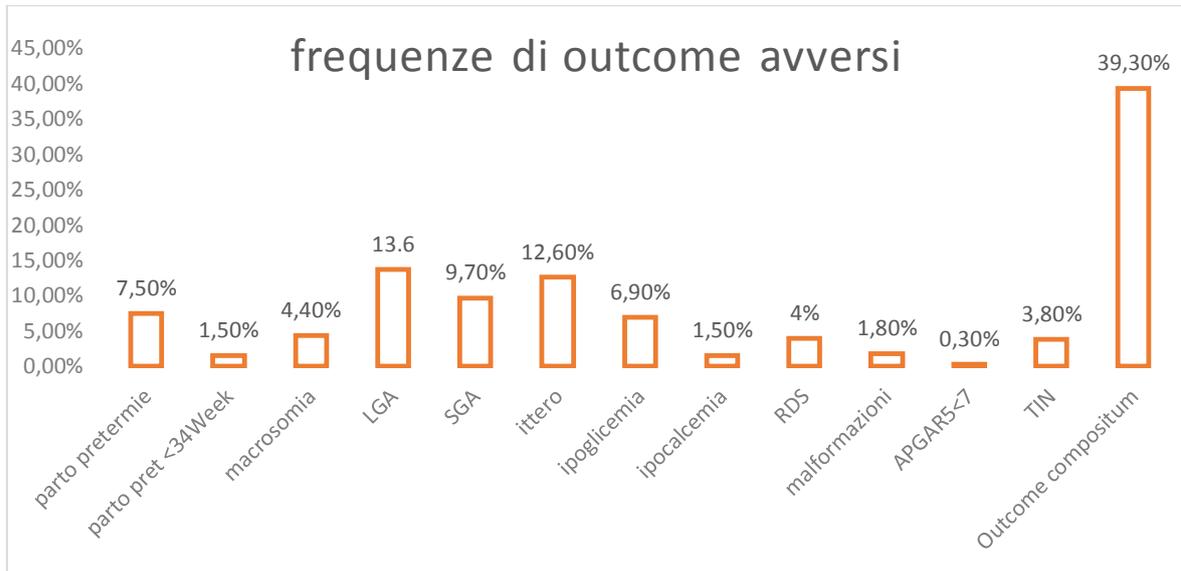
La glicemia media a digiuno era  $86,3 \pm 8,8$ , la glicemia post colazione era  $116,6 \pm 14,4$ , un'ora dopo pranzo era  $113,6 \pm 11,3$  e un'ora dopo cena era  $114,4 \pm 12,0$ .

Alcune delle principali caratteristiche clinico-antropometriche delle 386 donne che costituiscono il campione sono riassunte in Tabella 4.

	<b>N. 386</b>
<b>Età anni</b>	35,1±4,8
<b>BMI pregestazionale Kg/m<sup>2</sup></b>	25,6±5,6 54.1 % normopeso 25.9 % sovrappeso 20.0 % obeso
<b>Familiarità per diabete</b>	66,1%
<b>Educazione</b>	Laurea 38 % Media superiore 43,2% Media inferiore 18,8%
<b>Pluripare</b>	51,9%
<b>Settimana di arruolamento</b>	27,9±6,9
<b>HbA1c all'arruolamento % (mmol/mol)</b>	5,1±0,6 (32±1)
<b>Terapia insulinica</b>	56,9%
<b>Incremento ponderale al termine della gravidanza Kg</b>	9,7±5,2

**Tabella 3.** Caratteristiche cliniche antropometriche della popolazione in esame

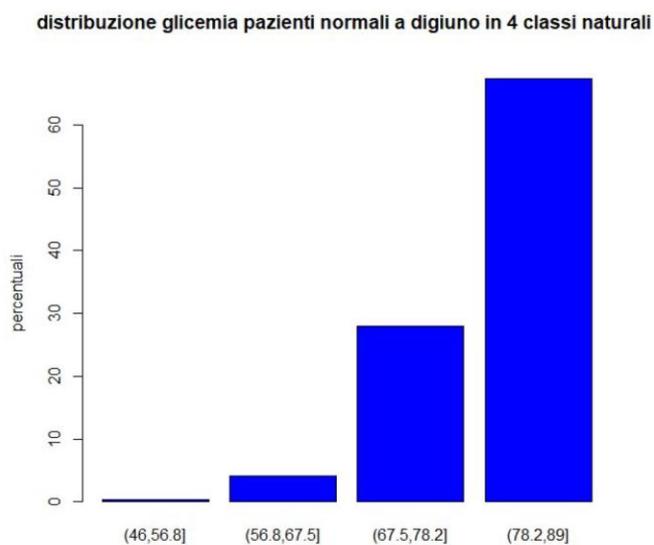
La frequenza dei principali outcome avversi della gravidanza inclusi nell'analisi è riportata nel grafico rappresentato in Figura 5.



**Figura 5.** Frequenza degli outcome avversi nella popolazione in analisi

### Obiettivo principale

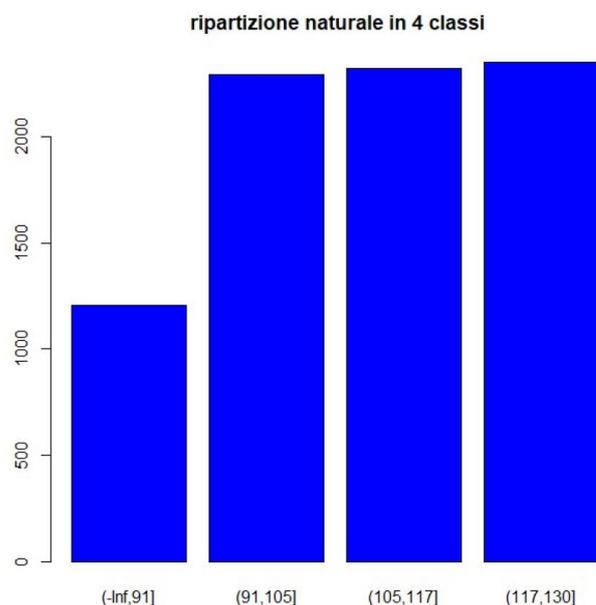
La classificazione naturale, ovvero la classificazione che identifica i cluster con minor somma delle varianze interne dei singoli gruppi, ha ripartito i valori di glicemia a digiuno <90 mg/dl in 4 classi come mostrato in Figura 3.



**Figura 4.** Distribuzione dei valori di glicemia a digiuno inferiori a 90 mg/dl in quattro classi naturali.

In considerazione dell'esiguo numero di glicemie contenute nelle prime tre classi, quest'ultime sono state accorpate e, in considerazione della forbice troppo ampia, l'ultima classe è stata suddivisa arbitrariamente in due classi: 78,2-84 mg/dl e 84,1-89 mg/dl. Un'ulteriore classe era rappresentata dai valori di glicemia fuori target. Quindi i pazienti sono stati raggruppati in base ai valori di glicemia media a digiuno in 4 classi: la prima classe comprendeva valori  $<78,2$ , la seconda quelli compresi tra 78,2 e 84 mg/dl, la terza quelli tra 84,1-89 mg/dl e la quarta quelli  $\geq 90$  mg/dl.

La classificazione naturale delle glicemie postprandiali è risultata quasi sovrapponibile per il valore dopo colazione, dopo pranzo e dopo cena e, pertanto, le glicemie dei tre pasti sono state unificate e ripartite come mostrato in Figura 4. Un'ulteriore classe, anche in questo caso, era rappresentata dai valori  $>130$  mg/dl, ossia dai valori di glicemia post-prandiale media fuori target.



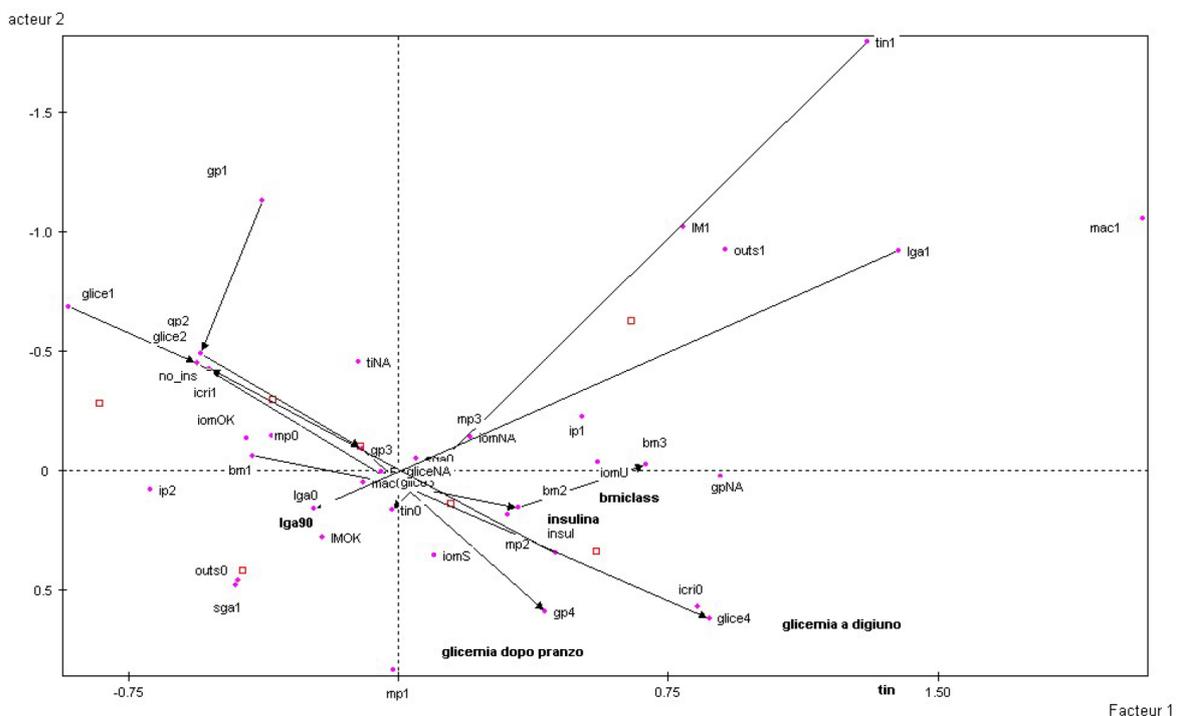
**Figura 5.** Ripartizione in quattro classi naturali delle glicemie post-prandiali minori di 130 mg/dl

Tali classi quando inserite in un'analisi di corrispondenze multiple si distribuiscono in modo lineare rispetto alla presenza/assenza di outcome avverso, come mostrato nella Figura 6. Oltre alle glicemie, nella medesima mappa trovano collocazione nello spazio le variabili di outcome e i fattori clinici immessi nel modello quali la classe di BMI pregestazionale, l'incremento ponderale espresso come adeguato, eccessivo, insufficiente (in accordo con i criteri IOM), l'indice critico. In particolare, la distribuzione delle modalità delle variabili esaminate rispetto ai due "fattori" principali (Facteur 1 e Facteur 2) va commentata. I "fattori", che analiticamente sono combinazioni lineari delle variabili di partenza, possono essere interpretati (l'interpretazione è soggettiva!) attraverso il comportamento delle modalità estreme che vedono il primo asse interpretarsi come l'asse della glicemia: in questo modo a sinistra si identificano le pazienti con glicemia bassa, appartenenti alle prime due classi, mentre a destra quelle con glicemia elevata, appartenenti alla terza e alla quarta classe, mentre il secondo fattore colloca in alto le pazienti con figli LGA e/o outcome neonatali avversi e in basso le pazienti con outcome più favorevoli. Semplificando, quindi, da una parte, il secondo fattore può essere interpretato come l'outcome ed il primo come il controllo glicemico, dall'altra la vicinanza topografica delle modalità delle variabili rappresentate con le modalità delle variabili di outcome ne suggerisce la connessione.



mappa e l'ultima nel quadrante di destra, in linea con il primo fattore. Questo è coerente con la chiave di lettura proposta e avvalorata la connessione tra le due variabili.

Quando tali segmenti non mostrano andamento lineare come nel caso dell'incremento ponderale è necessario, invece, verificarne il significato intrinseco, relativo alla modalità rappresentata. Nella fattispecie, come mostrato in figura 8, le modalità di incremento ponderale pur collocandosi vicino alle modalità delle variabili di outcome avverso nel modo atteso, non mantengono una traiettoria lineare e hanno bisogno, perciò, di una valutazione diversa per appurare il loro effettivo ruolo nel modello proposto.



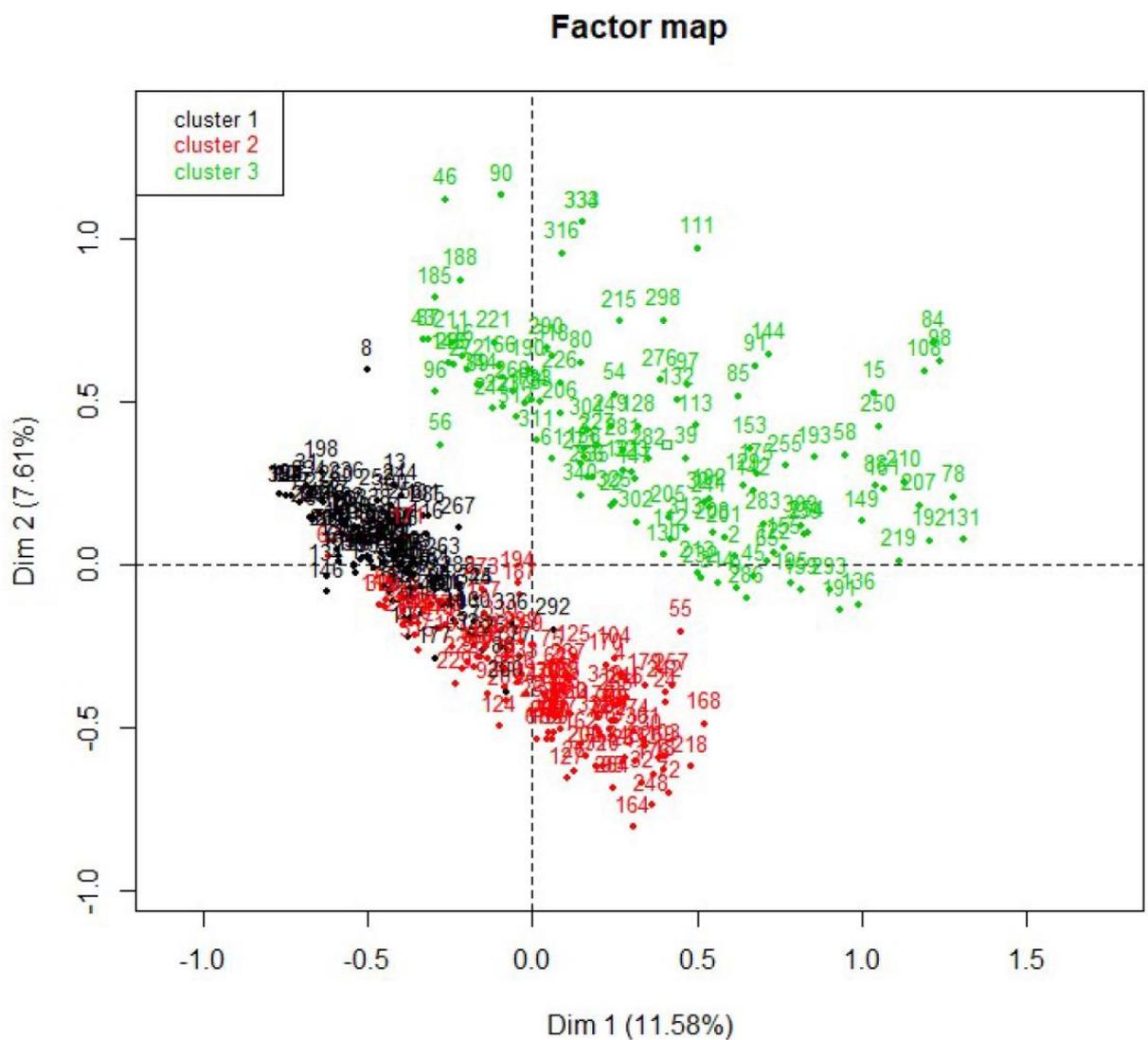
**Figura 7.** Rappresentazione su mappa dei segmenti relativi alle classi di glicemia a digiuno e di glicemia postprandiale, ai LGA, al BMI, al trattamento insulinico. La traiettoria lineare che si evidenzia unendo le posizioni delle diverse modalità di una variabile permette di attribuire alla variabile in esame un ruolo coerente con il modello proposto. Nel caso specifico si evidenziano le relazioni fra outcome avversi e glicemie elevate.



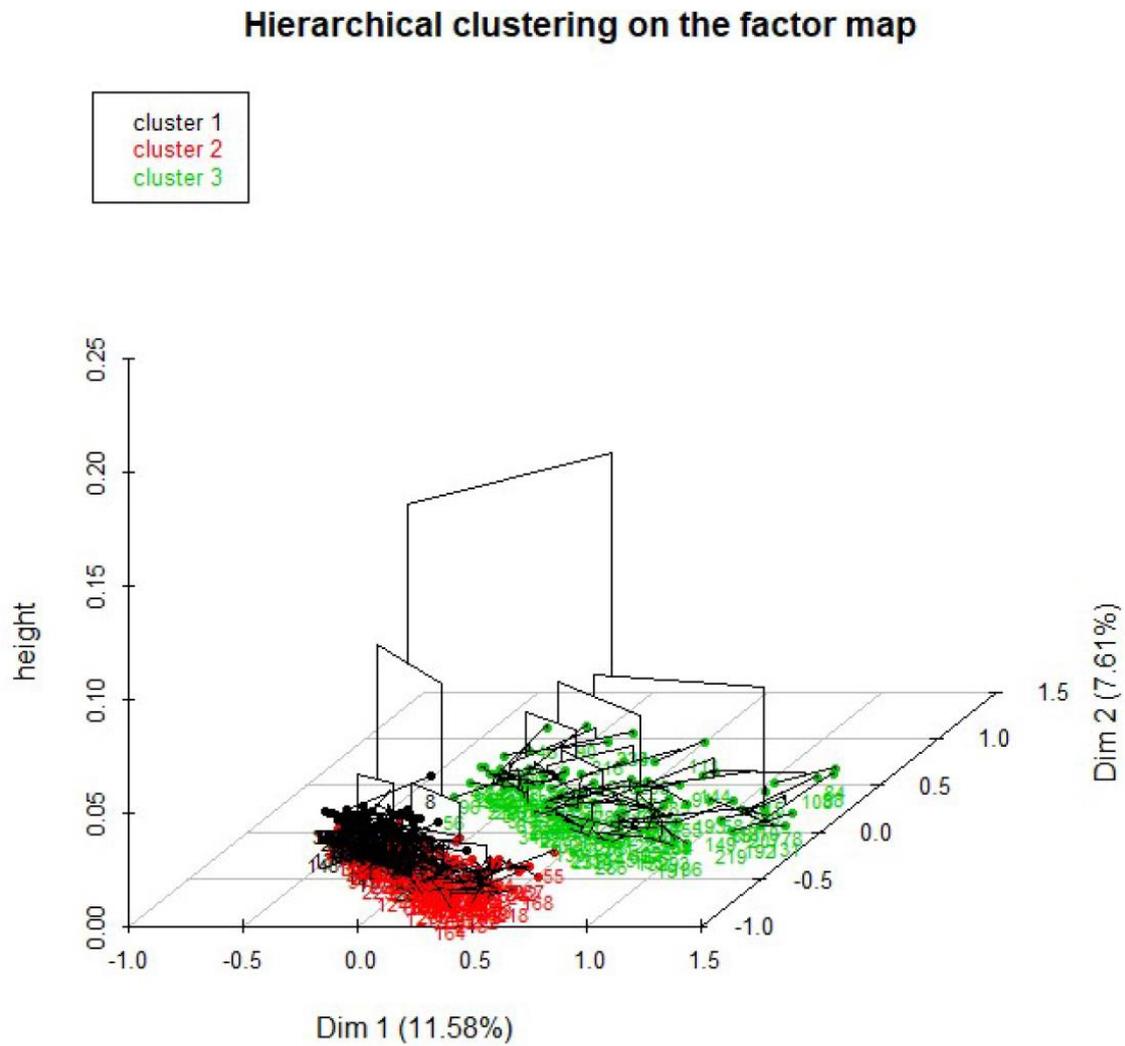
	codice	variabile	modalita
1	ap0	APGAR57	2
2	ap1	APGAR57	1
3	b1	GLICEB	1
4	bm1	BMICLASS	1
5	bm2	BMICLASS	2
6	bm3	BMICLASS	3
7	bo	GLICEB	2
8	c0	GLICEC	2
9	c1	GLICEC	1
10	F	SESSO	1
11	glice1	GLICE	1
12	glice2	GLICE	2
13	glice3	GLICE	3
14	glice4	GLICE	4
15	gliceNA	GLICE	5
16	icri0	ICRIT	2
17	icri1	ICRIT	1
18	IM1	IMALAT	1
19	IMOK	IMALAT	2
20	iom0	IOM0	1
21	iom1	IOM0	2
22	iom10	IOM1	1
23	iom11	IOM1	2
24	iom1N	IOM1	3
25	iomNA	IOM0	3
26	ip0	PONDERAL	3
27	ip1	PONDERAL	1
28	ip2	PONDERAL	2
29	lga0	LGA90	2
30	lga1	LGA90	1
31	M	SESSO	2
32	mac0	MACROSOM	2
33	mac1	MACROSOM	1
34	mp0	MICRO_PA	4
35	mp1	MICRO_PA	1
36	mp2	MICRO_PA	2
37	mp3	MICRO_PA	3
38	outc0	OUTC	2
39	outc1	OUTC	1
40	outs0	OUTS	2
41	outs1	OUTS	1
42	p0	GLICEP	2
43	p1	GLICEP	1
44	sga0	SGA10	2
45	sga1	SGA10	1

**Figura 9.** Legenda

Nelle Figure 10 e 11, le pazienti in analisi vengono rappresentate nella mappa raggruppate in 3 cluster identificati con i colori nero, rosso e verde. Il cluster 1 colorato in nero corrisponde alle pazienti che mostrano valori di glicemia nelle prime tre categorie naturali e figli con outcome favorevoli; il secondo cluster, di colore rosso raggruppa le glicemie di pazienti con glicemie più elevate e figli che non hanno presentato complicanze alla nascita; il terzo cluster identificato dal colore verde mostra le glicemie appartenenti a pazienti con glicemie elevate e figli che hanno presentato outcome neonatali avversi.



**Figura 10.** Rappresentazione su mappa in due dimensioni dei cluster di pazienti identificati sulla base delle misurazioni puntiformi della glicemia e dell'outcome.



Le glicemie a digiuno e post-prandiali delle pazienti che hanno avuto figli LGA e quelle delle pazienti che hanno avuto figli non-LGA sono espresse nelle tabelle 5 e 6, rispettivamente; mentre le caratteristiche delle pazienti sono comparate nella tabella 7 ed 8, rispettivamente.

	5	10	25	50	75	90	95	mean	SD	C.I.95 %	C.I.95%
<b>Non-LGA</b>	72,3	75,3	79.7	84,8	90,5	95,5	100.7	85,4	8,4	84.5	86.4
<b>LGA</b>	80	82.2	84.2	88,9	98.6	107.4	110,5	91,4*	9,6	88.7	94
<b>Composito No</b>	71.7	74.6	79.6	84.6	90.3	94.7	99.1	85	8.3	84.1	86.1
<b>Composito Si</b>	74.5	76.6	82.4	87	94.9	102	107.4	88.7 *	9.6	87	90.4
<b>SGA no</b>	72.9	75.6	80.7	85.5	91.4	97.1	102.7	86.3	8.8	85.4	87.2
<b>SGA si</b>	70	75.8	79.2	84.3	90.6	101.2	106.6	85.6 ns	9.3	82.6	88.7

**Tabella 5.** Rassegna e comparazione dei valori di glicemia a digiuno delle pazienti che hanno avuto figli LGA rispetto a quelle che hanno avuto figli non LGA; delle pazienti che hanno riportato un outcome compositum negativo rispetto a quelle senza complicanze; delle pazienti che hanno avuto figli SGA rispetto a quelle con figli non SGA. \*p<0,0001

	5	10	25	50	75	90	95	mean	SD	C.I.95%	C.I.95%
<b>AGA</b>	96.8	100	105.9	112,1	119.8	125.5	131.1	112.7	10.5	111.6	113.8
<b>LGA</b>	98.1	101.4	107.8	115.7	124.9	141.4	145.8	117.3 *	14.8	113.2	121.4
<b>Composito No</b>	97.7	99.8	105.3	111.8	119.2	124.8	129.4	112.2	9.9	111	113.5
<b>Composito Si</b>	95	101.5	107.9	114.5	122.8	133.1	141.5	115.7 *	13.5	113.3	118
<b>SGA no</b>	97	100.1	106.4	112.2	120.1	127.7	133.8	113.4	11.3	112.2	114.6
<b>SGA si</b>	92.4	100	105.7	112.8	121.7	125.6	134	113.5 ns	10.9	109.9	117.1

**Tabella 6.** Rassegna e comparazione dei valori di glicemia post-prandiale delle pazienti che hanno avuto figli LGA rispetto a quelle che hanno avuto figli non LGA; delle pazienti che hanno riportato un outcome compositum negativo rispetto a quelle senza complicanze; delle pazienti che hanno avuto figli SGA rispetto a quelle con figli non SGA. \*p<0,005

	<b>Non-LGA (n. 333)</b>	<b>LGA (n. 53)</b>	<b>p-value</b>
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b>	25,2±5,3	28,2±6,1	<0,0001
<b>BMI classe % :</b> <b>normopeso</b>	57	35,8	0,001
<b>Sovrappeso</b>	25,8	26,4	
<b>Obese</b>	17,2	37,7	
<b>Settimana di arruolamento</b>	28,2±6,8	26,5±7,3	0,1
<b>Età</b>	35,1±4,8	34,2±5,1	0,5
<b>Familiarità per diabete %</b>	66	66	1
<b>Insulina %</b>	53,4	64,4	0,3
<b>HbA1c %</b>	5,1±0,5	5,2±0,6	0,1
<b>Incremento ponderale kg</b>	9,4±5,1	11,6±5,6	0,01

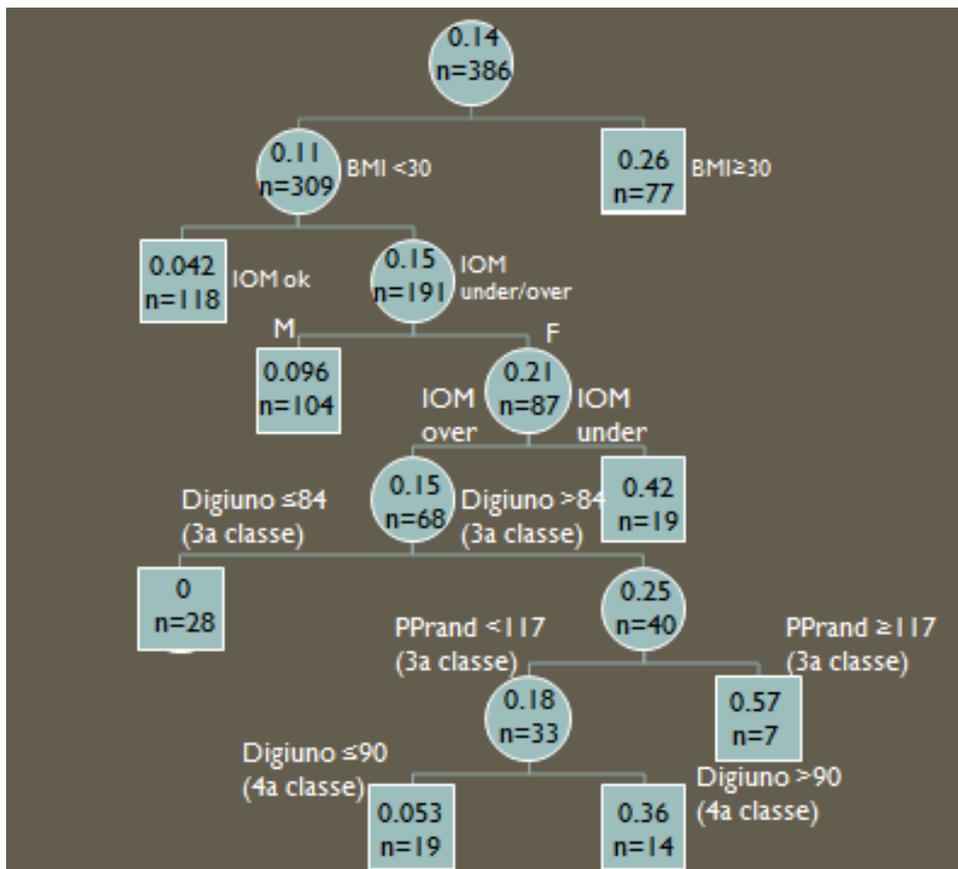
**Tabella 7.** Comparazione delle caratteristiche clinico-antropometriche delle donne che hanno avuto figli LGA rispetto a quelle che hanno avuto figli non LGA.

	<b>Outcome positivo (n. 233)</b>	<b>Outcome avverso compositum (n. 153)</b>	<b>p-value</b>
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b>	25,3±5,4	26,1±5,7	n.s.
<b>BMI classe % :</b>	58,1	47,9	0,06
<b>normopeso</b>			
<b>Sovrappeso</b>	25,4	26,7	
<b>Obese</b>	16,5	25,4	
<b>Settimana di arruolamento</b>	28,8±6,6	26,8±7,1	0,004
<b>Età</b>	34,9±4,8	35,2±5,0	n.s.
<b>Familiarità per diabete %</b>	66	65,9	n.s.
<b>Insulina %</b>	54,7	60,1	n.s.
<b>HbA1c %</b>	5,1±0,6	5,1±0,6	n.s.
<b>Incremento ponderale kg</b>	9,6±5,2	9,9±5,2	n.s.

**Tabella 8.** Comparazione delle caratteristiche clinico-antropometriche delle donne che hanno avuto un outcome compositum avverso rispetto a quelle che hanno avuto un outcome favorevole

Nel tentativo di identificare una “gerarchia” di influenza dei vari fattori in analisi sull’outcome principale è stata impiegata l’analisi RECPAM. Il sistema ha identificato la classe di BMI <2 (BMI >25 e <30 kg/m<sup>2</sup>) come primo e più importante differenziatore del rischio di LGA: nel gruppo di donne sovrappeso e obese il tasso di LGA si attesta al 26%

vs l'11% delle donne normopeso. Quest'ultime vengono a loro volta suddivise in due gruppi uno a maggior e uno a minor tasso di LGA in base all'adeguatezza dell'incremento ponderale: donne magre con un adeguato incremento ponderale hanno un rischio di LGA trascurabile, mentre donne sovrappeso/obese con un inadeguato incremento ponderale mostrano un tasso di LGA pari al 15%. A questo punto dell'arborizzazione interviene il sesso del nascituro (le femmine sono più spesso LGA) e quindi la classe di glicemia a digiuno e la classe di glicemia postprandiale, con rischio di LGA minore per le prime classi (vedi Figura 12).



Classe di BMI	BMI class 1=normopeso 2=sovrappeso 3=obesa
Incremento ponderale IOM	IOM 1=adeguato 2=under 3=over
Sesso neonato	0=maschio 1=femmina
Glicemia a digiuno	Glice 1=1 <sup>a</sup> classe 2=2 <sup>a</sup> classe 3=3 <sup>a</sup> classe 4=4 <sup>a</sup> classe
Glicemia post-prandiale	Glice pp 1=1 <sup>a</sup> classe 2=2 <sup>a</sup> classe 3=3 <sup>a</sup> classe 4=4 <sup>a</sup> classe

**Figura 12 e relativa legenda:** Analisi RECPAM in riferimento alla frequenza di LGA, ottenuta inserendo nel modello la classe di glicemia a digiuno, la classe di glicemia postprandiale, la classe di BMI, la classe di incremento ponderale, il sesso del neonato, il trattamento con dieta/insulina, l'indice critico.

Prendendo in considerazione le categorie naturali nelle quali sono stati raggruppati i valori glicemici a digiuno e la loro collocazione all'interno delle mappe rispetto agli outcome, si è osservato che la quarta classe (fuori target) ricadeva francamente nel quadrante relativo alle complicanze e che la terza classe, che comprendeva i pazienti con glicemie medie a digiuno comprese tra 84 e 89 mg/dl) si collocava quasi al centro della mappa, ma ancora in corrispondenza dei quadranti relativi alla presenza di outcome avversi. Tale evidenza veniva rafforzata dall'analisi RECPAM.

Analogamente, l'analisi delle glicemie post prandiali nelle mappe concettuali mostrava come valore critico il cut off della terza classe, ovvero quella compresa tra 117 e 129 mg/dl, valore confermato dall'analisi RECPAM.

Ciò considerato è stato scelto il primo valore al di sotto di queste classi per verificare se la presenza o meno di LGA e/o outcome avverso compositum differissero in modo significativo tra i due gruppi e quale altre variabili potessero giocare un ulteriore ruolo discriminatorio.

*In primis* è stata analizzato il ruolo della glicemia a digiuno. Le pazienti che non eccedevano il valore di 84 mg/dl, in effetti, avevano un tasso di nati LGA minore delle altre, come mostrato in tabella 9. Nella medesima tabella sono mostrati gli altri principali fattori che caratterizzavano i due gruppi.

	<84 mg/dl	>=84 mg/dl	p-value	OR	Intervallo di confidenza 95%
	<b>N.158 (41% del tot)</b>	<b>N. 228 (59% del tot)</b>			
<b>LGA n (%)</b>	<b>12 (7,5)</b>	<b>41 (18)</b>	<b>0,004</b>	<b>2,6</b>	<b>1,3-5,2</b>
<b>SGA n (%)</b>	<b>18 (11,4)</b>	<b>20 (8,8)</b>	<b>0,44</b>		
<b>Outcome composito n (%)</b>	<b>54 (35,3)</b>	<b>100 (43,9)</b>	<b>0,04</b>	<b>1,5</b>	<b>1,1-2,4</b>
<b>Incremento ponderale non adeguato n (%)</b>	<b>14 (11,5)</b>	<b>45 (24,9)</b>	<b>0,005</b>	<b>2,5</b>	<b>1,3-4,8</b>
<b>Neonati di sesso femminile</b>	<b>75 (47,5)</b>	<b>112 (49,1)</b>	<b>0,7</b>		
<b>Insulina n (%)</b>	<b>60 (37,5)</b>	<b>162 (70,4)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>3,9</b>	<b>2,6-6</b>
<b>BMI over</b>	<b>54 (34,2)</b>	<b>124 (54,4)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>2,3</b>	<b>1,5-3,5</b>
<b>Età</b>	<b>34,83±4</b>	<b>35,26±5,1</b>	<b>0,5</b>		

<b>Familiarità per diabete n (%)</b>	<b>104 (65,8)</b>	<b>153 (67,1)</b>	<b>0,8</b>		
--	-------------------	-------------------	------------	--	--

**Tabella 9.** Caratteristiche clinico antropometriche e di outcome delle pazienti che presentavano valori medi di glicemia a digiuno  $<84$  mg/dl e  $\geq 84$  mg/dl, con relativi confronti e stima del rischio

Le variabili che si sono dimostrate significativamente diverse tra i due gruppi identificati dal superamento o meno del valore di glicemia digiuno di 84 mg/dl sono state inserite in modelli di regressione al fine di verificarne l'eventuale ruolo di predittori indipendenti di LGA ed, in generale, di outcome avverso compositum.

Nel primo modello, che includeva valori di glicemia media a digiuno  $\geq 84$  e il trattamento o meno con insulina, registrare una glicemia a digiuno media  $\geq 84$  mg/dl conferisce un aumento del rischio di partorire figli LGA di più di 2 volte rispetto ad un controllo più stringente, mentre non ha importanza il tipo di trattamento (vedi tabella 10). Quando si sostituiva il tipo di trattamento con il BMI espresso come adeguato o eccessivo nello stesso modello, entrambe le variabili mostravano di aver un ruolo predittivo indipendente rispetto all'outcome LGA (vedi tabella 10). Quando a questo modello veniva aggiunta la variabile incremento ponderale espresso come adeguato o no rispetto alle raccomandazioni IOM, il valore di glicemia medio  $\geq 84$  mg/dl perdeva di significatività (vedi tabella 10). Per quanto concerne l'obiettivo secondario, nessuno dei modelli costruiti per attribuire un rischio di outcome avverso compositum restituiva una variabile che da sola fosse in grado di predire il rischio, come sintetizzato nella tabella 11.

<b>LGA</b>			
	Adjusted OR	Intervallo di Confidenza 95%	p-value
<b>Glicemia a digiuno &gt;84 mg/dl</b>	2,3	1,1-3,8	0,016
<b>BMI over</b>	2,1	1,7-4,6	0,019
<b>Glicemia a digiuno &gt;84 mg/dl</b>	2,6	1,3-5,3	0,008
<b>Insulina/dieta</b>	1,02	0,5-2	0,8
<b>Glicemia a digiuno &gt;84 mg/dl</b>	1,7	0,8-3,9	0,1
<b>BMI adeguato</b>	2,1	1,1-4,5	0,04
<b>Incremento ponderale over</b>	3,2	1,5-6,6	0,002

Variabile dipendente: LGA

**Tabella 10:** Modelli di regressione che valutano il ruolo di valori medi di glicemia a digiuno  $\geq 84$  mg/dl, BMI non adeguato ( $>25$  kg/m<sup>2</sup>), tipo di trattamento e incremento ponderale non adeguato (raccomandazioni IOM), rispetto alla variabile dipendente LGA.

<b>OUTCOME COMPOSITUM AVVERSO</b>			
	Adjusted OR	Intervallo di Confidenza 95%	p-value
<b>Glicemia a digiuno ≥84 mg/dl</b>	2,3	0,8-2,3	0,08
<b>BMI over</b>	2,1	0,8-2,2	0,08
<b>Glicemia a digiuno ≥84 mg/dl</b>	1,3	0,8-2,1	0,3
<b>BMI adeguato</b>	1,3	0,8-2,2	0,2
<b>Incremento ponderale over</b>	1,6	0,8-2,8	0,1

Variabile dipendente: Outcome avverso compositum

**Tabella 11.** Modelli di regressione che valutano il ruolo di valori medi di glicemia a digiuno  $\geq 84$  mg/dl, BMI non adeguato ( $>25$  kg/m<sup>2</sup>), incremento ponderale non adeguato (raccomandazioni IOM), rispetto alla variabile dipendente Outcome avverso compositum.

Processo analogo è stato effettuato per la glicemia post-prandiale e per la valutazione del suo ruolo rispetto all'outcome primario e secondario. Le pazienti con glicemia post-prandiale  $\geq 117$  mg/dl partorivano figli più spesso LGA delle donne con glicemie post-prandiali più basse ( $p=0,04$ ), ma non avevano un outcome avverso compositum significativamente peggiore delle altre. Le principali caratteristiche dei due gruppi sono mostrate in Tabella 12.

	<117 mg/dl	≥117 mg/dl	p-value	OR	Intervallo
--	------------	------------	---------	----	------------

	N.253 (65,5 % del tot)	N. 133 (34,5% del tot)			<b>di confidenza 95%</b>
<b>LGA n (%)</b>	28 (11,1)	25 (16,3)	0,04	1,8	1,1-3,3
<b>SGA n (%)</b>	23 (9,1)	15 (11,2)	0,5		
<b>Outcome composito n (%)</b>	92 (35,3)	61 (36,4)	0,08		
<b>Incremento ponderale non adeguato n (%)</b>	33 (13)	26 (19,5)	0,09		
<b>Neonati di sesso femminile</b>	129 (50,6)	58 (43,6)	0,2		
<b>Insulina n (%)</b>	121 (47,8)	101 (75,9)	<0,0001	3,4	2,1-5,4
<b>BMI over</b>	103 (40,7)	75 (56,4)	0,004	1,9	1,2-2,9
<b>Età</b>	34,9±5	35,3±4	0,4		
<b>Familiarità per diabete n (%)</b>	169 (66,7)	88 (66,1)	0,9		

**Tabella 12.** Caratteristiche clinico antropometriche e di outcome delle pazienti che presentavano valori medi di glicemia postprandiale <117 mg/dl e ≥117 mg/dl, con relativi confronti e stima del rischio.

Le variabili che differivano in modo significativo tra i due gruppi sono state inserite in modelli di regressione al fine di valutarne l'effetto sulla stima del rischio. Come mostrato

in Tabella 13, solo il BMI mantiene un valore predittivo rispetto all'outcome avverso compositum sostanzialmente raddoppiandone il rischio di comparsa.

<b>LGA</b>			
	Adjusted OR	Intervallo di Confidenza 95%	p-value
<b>Glicemia postprandiale <math>\geq 117</math> mg/dl</b>	1,7	0,9-3,0	0,09
<b>BMI over</b>	2,2	1,2-4,1	0,01
<b>Glicemia postprandiale <math>\geq 117</math> mg/dl</b>	1,7	0,9-3,2	0,06
<b>Insulina/dieta</b>	1,2	0,6-2,2	0,6

variabile dipendente LGA

**Tabella 13.** Modelli di regressione che valutano il ruolo di valori medi di glicemia postprandiale  $\geq 117$  mg/dl, BMI non adeguato ( $>25$  kg/m<sup>2</sup>), tipo di trattamento rispetto alla variabile dipendente LGA.

Considerando i risultati dell'analisi RECPAM e la comparsa nella divisione binaria gerarchica prima della glicemia a digiuno e poi di quella post-prandiale e l'analogo comportamento nella RECPAM con le variabili quantitative, è stato impostato un modello di regressione che comprendesse soltanto le due variabili relative alla glicemia (valori di glicemia media a digiuno  $\geq 84$  mg/dl e valori di glicemia post-prandiale  $\geq 117$  mg/dl), rispetto alla variabile dipendente LGA. I risultati, mostrati in tabella 14, attribuiscono maggiore importanza alla glicemia a digiuno almeno nei termini con cui viene espressa in questo studio ovvero con il cut-off di 84 mg/dl.

<b>LGA</b>			
	Adjusted OR	Intervallo di Confidenza 95%	p-value
Glicemia post- prandiale $\geq 117$ mg/dl	1,5	0,8-2,8	0,1
Glicemia a digiuno $\geq 84$ mg/dl	2,4	1,2-4,8	0,01

Variabile dipendente LGA

**Tabella 14.** Modello di regressione che valuta il ruolo di valori medi di glicemia post-prandiale  $\geq 117$  mg/dl e di valori medi di glicemia a digiuno  $\geq 84$  mg/dl rispetto alla variabile dipendente LGA.

### 3.5 Discussione e conclusione

L'analisi delle glicemie a digiuno delle pazienti con e senza complicanze incluse nello studio ha restituito delle mappe concettuali che mostrano una relazione lineare tra i livelli di glicemia anche non patologici e le complicanze della gravidanza, coerentemente con i risultati dell'HAPO study [6].

Un valore medio di glicemia a digiuno di 84 mg/dl è stato identificato come possibile nuovo target. Tale valore sembra avere un valore predittivo in termini di LGA e di outcome compositum avverso indipendentemente dal BMI pregravidico che pure, insieme all'incremento ponderale eccessivo, gioca un ruolo determinante nel rischio di outcome avversi. L'analisi RECPAM suggerisce dei threshold addirittura più stringenti. I risultati ottenuti in riferimento ai valori di glicemia post-prandiale consigliano che la glicemia un'ora dopo il pasto dovrebbe essere mantenuta al di sotto di 117 mg/dl, al fine di

prevenire i LGA, ma non l'outcome avverso compositum. Le analisi di regressione, però, ne ridimensionano il ruolo rispetto al rischio di LGA. Tale discrepanza potrebbe essere attribuita ai valori medi di glicemia post-prandiale della popolazione in esame che già si collocano ampiamente al di sotto dei target attualmente raccomandati. Il preponderante ruolo della glicemia a digiuno rispetto a quella post-prandiale va dunque contestualizzato rispetto alla popolazione in esame, ai target impiegati e a quelli individuati e, sebbene i risultati siano "aggiustati" per il tipo di trattamento, è fuor di dubbio che il controllo della glicemia a digiuno risulta più difficoltoso per la natura fisiopatologica del disturbo metabolico e per la ridotta scelta terapeutica (meno sensibile alla MNT).

I valori di glicemia identificati nelle due metodologie restituiscono risultati inferiori a quelli ottenuti da Scifres et al [61] (88,7 mg/dl e <123,8 mg/dl rispettivamente), ma comunque più elevati dei valori medi della glicemia a digiuno nella gravidanza fisiologica (vedi tabella 2).

È interessante notare che il numero dei bambini nati SGA non solo non risultava maggiore nelle pazienti che mantenevano la glicemia digiuno al di sotto degli 84 mg/dl e in quelle che riportavano valori di glicemia post-prandiale minore di 117 mg/dl rispetto al resto del campione, ma che le donne con figli nati SGA avevano glicemie simili (e talora anche più elevate) rispetto alle pazienti con figli non-SGA.

Nonostante l'alto tasso di trattamento insulinico stima indiretta di un controllo intensivo, il tasso di nati LGA (13,7%) registrato nella popolazione dello studio in oggetto e quello riportato in altri studi italiani e internazionali [81,82] rimane sensibilmente maggiore di quello dei nati da gravidanze fisiologiche (in Italia circa il 9%): il management delle gravidanze complicate da diabete gestazionale ed il loro esito sono suscettibili di perfezionamento, in un processo di ottimizzazione che potrebbe avvalersi anche di target più rigorosi.

I limiti dello studio sono prima di tutto da ricercare nella natura osservazionale: i risultati necessitano di conferma e validazione mediante trial clinici randomizzati adeguatamente disegnati. Inoltre, non sono stati valutati altri fattori potenzialmente interferenti con l'outcome avverso della gravidanza quali il contesto socio-culturale e l'attività fisica espressa ed indagata in modo sistematico. Tuttavia, sono state considerate le altre variabili cliniche che sono espressione del contesto sociale e dello stile di vite della persona, quali il

BMI e l'incremento ponderale, seguendo la prassi clinica. Un altro limite dello studio è l'assenza in questa analisi del ruolo dei trigliceridi materni al terzo trimestre di gravidanza, fattore che, sebbene inserito nel dataset, risultava poco utilizzabile perché con molti dati mancanti. Infine, sebbene i dati della letteratura recente [83] suggeriscano un ruolo rilevante dell'iperglicemia nelle fasi più precoci della gravidanza di donne con diabete gestazionale, i valori delle glicemie del primo trimestre non sono state raccolte perché la diagnosi generalmente viene effettuata tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana di gravidanza e, pertanto, è generalmente dopo questa epoca gestazionale che le pazienti giungono all'attenzione del diabetologo.

I punti di forza dello studio sono rappresentati dalla novità di approccio all'argomento, in quanto finora i cut-off ipotizzati e proposti in alternativa a quelli raccomandati sono fondati sull'analisi dei profili glicemici di donne in gravidanza non diabetiche; dalla complessità dell'analisi statistica con approcci multipli; dalla valutazione dell'outcome in relazione oltre che al target raccomandato *per se*, anche al suo effettivo raggiungimento in termini percentuali rispetto al totale delle misurazioni effettuate. Questo concetto troverebbe ampia applicazione nella pratica clinica dal momento che la quasi totalità delle Raccomandazioni delle principali Società Scientifiche mondiali non dà indicazioni al clinico su quando e in base a cosa modificare/implementare la terapia in corso. Tuttavia, da questo studio emerge anche come il management del diabete gestazionale non si debba limitare al controllo della glicemia e al raggiungimento di specifici target, ma debba tener conto di altri parametri clinici in particolare dell'incremento ponderale e del BMI pregestazionale. In considerazione di ciò, l'ulteriore ipotesi da esplorare è quella di attribuire target glicemici diversi a seconda del BMI pregestazionale. Infine, le nuove tecnologie hanno mostrato il ruolo terapeutico del monitoraggio continuo del glucosio nel management del diabete pregestazionale. In quest'ottica l'impiego dei sensori anche in questa popolazione potrebbe fornire nuove informazioni non altrimenti desumibili.

I target glicemici attualmente raccomandati dalle società scientifiche internazionali e la loro modalità di applicazione sembrano non essere adeguati nella prevenzione degli outcome avversi materno-neonatali nelle pazienti affette da GDM, in particolar modo con riferimento al tasso di neonati LGA. Sono necessari ulteriori studi per confermare tali dati.

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. preventive services task force and the National Institutes of Health Office of medical applications of research. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):123–9.
2. A. C. o. P. Bulletins., «ACOG Practice Bulletin. Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus.,» *Obstet Gynecol*, pp. 105:675-85, 2005.
3. «[aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unicol.pdf](http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unicol.pdf)».
4. A. D. Association., «2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019» *Diabetes Care*, p. 42(Suppl. 1):S13–S28, 2019.
5. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):676-82.
6. The HAPO Study Cooperative Research Group, «Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes,» *N Engl J Med*, vol. 358, pp. 1991-2002, 2008.
7. H. D. M. M. e. a. Sacks DA, «HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study.,» *Diabetes Care*, pp. 35:526-8. 10.2337, 2012.
8. Festa C, Mattei L, Bitterman O, Pintaudi B, Framarino Dei Malatesta M, Bianchi P, Trappolini M, Colatrella A, Napoli A. Hypertensive disorders during pregnancy and 3 years after delivery in women with gestational hyperglycemia. *J Endocrinol Invest.* 2018 Sep;41(9):1075-1082

9. Colatrella A, Braucci S, Festa C, Bianchi P, Fallucca F, Mattei L, Trappolini M, Napoli A. Hypertensive disorders in normal/over-weight and obese type 2 diabetic pregnant women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Sep;117(8):373-7.
10. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):780–6.
11. Ovesen PG, Jensen DM, Damm P, Rasmussen S, Kesmodel US. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. A nationwide study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(14):1720–4.
12. Person B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B79-B84
13. Lapolla A, Bonomo M, Dalfrà MG, et al., on behalf of GISOGD. Pregnancy BMI influences maternal and fetal outcome in women with isolated gestational hyperglycemia: a multicenter study. *Diabetes Metab* 2010;36:265-70
14. Nisreen A, Derek JT, Jane W. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003395.pub2>
15. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86
16. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1339-48
17. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational Diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-1779
18. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013; 159:123

19. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, Thung SF. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):529-35.
20. Di Cianni G, Gualdani E, Berni C, Meucci A, Roti L, Lencioni C, Lacaria E, Seghieri G, Francesconi P. Screening for gestational diabetes in Tuscany, Italy. A population study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Oct;132:149-156.
21. Capula C, Chiefari E, Borelli M, Oliverio R, Vero A, Foti D, Puccio L, Vero R, Brunetti A. A new predictive tool for the early risk assessment of gestational diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2016 Oct;10(5):315-23.
22. Vitacolonna E, Succurro E, Lapolla A, Scavini M, Bonomo M, Di Cianni G, Di Benedetto A, Napoli A, Tumminia A, Festa C, Lencioni C, Torlone E, Sesti G, Mannino D, Purrello F. Guidelines for the screening and diagnosis of gestational diabetes in Italy from 2010 to 2019: critical issues and the potential for improvement. *Acta Diabetol*. 2019 Aug 8
23. Catalano PM, Tyzbit ED, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1667–1672.
24. Weiss PA, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF. Effect of fetal hyperinsulinism on oral glucose tolerance test results in patients with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:470-5. 10.1067/ mob.2001.109592 pmid:11228505.
25. Bogdanet D, Egan A, Reddin C, Kirwan B, Carmody L, Dunne F. ATLANTIC DIP: Despite insulin therapy in women with IADPSG diagnosed GDM, desired pregnancy outcomes are still not achieved. What are we missing? *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Feb;136:116-123. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.003. Epub 2017 Dec 15.
26. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, ter Braak EW, Visser GH. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia*. 2002 Nov; 45(11):1484-9.
27. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S165-S172.

28. Committee on Practice Bulletins Obstetrics.ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131: e49–e64
29. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4227–49.
30. Nankervis A, McIntyre HD, Moses RG et al. ADIPS consensus guidelines for the testing and diagnosis of gestational diabetes mellitus in Australia (May 2013: Version 2). Australian Diabetes in Pregnancy Society 2013, modified November 2014; URL: [www.adips.org/information-for-health-care-providers-approved.asp](http://www.adips.org/information-for-health-care-providers-approved.asp).
31. Ministry of Health. 2014. Screening, Diagnosis and Management of Gestational Diabetes in New Zealand: A clinical practice guideline. Wellington: Ministry of Health; URL: [www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/screening-diagnosis-management-of-gestational-diabetes-in-nz-clinical-practice-guideline-dec14-v2.pdf](http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/screening-diagnosis-management-of-gestational-diabetes-in-nz-clinical-practice-guideline-dec14-v2.pdf)
32. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first detected in pregnancy. 2013. Report No.:WHO/NMH/MND/13.2.
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period; 2015; NICE guideline [NG3]
34. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, Sanghera R. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1:S255-S282.
35. O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes.* 1964;13:278–85.
36. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(7):768–73.
37. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N, Navickas IA. Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids, and individual amino acids. *Diabetes Care.* 1980;3(3):402–9.
38. Jovanovic L. American Diabetes Association’s Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: summary and discussion. Therapeutic interventions. *Diabetes Care.* 1998;21 Suppl 2:B131–7.

39. Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1319–23.
40. Hernandez TL, Friedman JE, van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1660–8.
41. Nigam A, Sharma S, Varun N, Munjal YP, Prakash A. Comparative analysis of 2-week glycaemic profile of healthy versus mild gestational diabetic pregnant women using flash glucose monitoring system: an observational study. *BJOG*. 2019 Jun 30.
42. Gillmer MD, Beard RW, Brooke FM, Oakley NW. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Part I. Diurnal plasma glucose profile in normal and diabetic women. *BMJ* 1975;3:399–402
43. Lewis SB, Wallin JD, Kuzuya H, et al. Circadian variation of serum glucose, C-peptide immunoreactivity and free insulin normal and insulin-treated diabetic pregnant subjects. *Diabetologia* 1976;12:343–350
44. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, Yen SS. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:483–488
45. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N, Navickas IA. Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids, and individual amino acids. *Diabetes Care* 1980;3:402–409
46. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:730–736
47. Porter H, Lookinland S, Belfort MA. Evaluation of a new real-time blood continuous glucose monitoring system in pregnant women without gestational diabetes. A pilot study. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004;18:93–102
48. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:949–953

49. Bühling KJ, Winkel T, Wolf C, et al. Optimal timing for postprandial glucose measurement in pregnant women with diabetes and a non-diabetic pregnant population evaluated by the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Perinat Med* 2005;33:125–131
50. Bühling KJ, Kurzidim B, Wolf C, et al. Introductory experience with the continuous glucose monitoring system (CGMS; Medtronic Minimed) in detecting hyperglycemia by comparing the self-monitoring of blood glucose (SMBG) in non-pregnant women and in pregnant women with impaired glucose tolerance and gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:556–560
51. Cypryk K, Pertyńska-Marczewska M, Szymczak W, Wilczyński J, Lewiński A. Evaluation of metabolic control in women with gestational diabetes mellitus by the continuous glucose monitoring system: a pilot study. *Endocr Pract* 2006;12:245–250
52. Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, Siebert G, Henrich W, Buhling KJ. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS in healthy pregnant women and determination of cut-off values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:46–52
53. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002.
54. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, Kealey EH, Hernandez TL, ReeceMS, et al. Continuous glucose profiles in obese and normalweight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2198–204.
55. Hernandez TL, Friedman JE, van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1660–8
56. Langer O. Glycemic targets for the optimal treatment of GDM. *Clin Obstet Gynecol*. 2013 Dec;56(4):788-802.
57. Langer O, Mazze R. The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1478–1483

58. Langer O, Levy J, Brustman L, et al. Glycemic control in gestational diabetes mellitus – how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:646–653.
59. Prutsky GJ, Domecq JP, Wang Z, Carranza Leon BG, Elraiyah T, Nabhan M, Sundaresh V, Vella A, Montori VM, Murad MH. Glucose targets in pregnant women with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4319-24.
60. Abell SK, Boyle JA, Earnest A, England P, Nankervis A, Ranasinha S, Soldatos G, Wallace EM, Zoungas S, J Teede H. Impact of different glycaemic treatment targets on pregnancy outcomes in gestational diabetes. *Diabet Med.* 2019 Feb;36(2):177-183.
61. Scifres C, Feghali M, Althouse AD, Caritis S, Catov J. Adverse Outcomes and Potential Targets for Intervention in Gestational Diabetes and Obesity. *Obstet Gynecol.* 2015 Aug;126(2):316-25.
62. Law GR, Alnaji A, Alrefaii L, Endersby D, Cartland SJ, Gilbey SG, Jennings PE, Murphy HR, Scott EM. Suboptimal Nocturnal Glucose Control Is Associated With Large for Gestational Age in Treated Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2019 May;42(5):810-815
63. Panyakat WS, Phatihattakorn C, Sriwijitkamol A, Sunsaneevithayakul P, Phaophan A, Phichitkanka A. Correlation Between Third Trimester Glycemic Variability in Non-Insulin-Dependent Gestational Diabetes Mellitus and Adverse Pregnancy and Fetal Outcomes. *J Diabetes Sci Technol.* 2018 May;12(3):622-629
64. Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, Zhou Y, Mai C, Niu J. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4674-82.
65. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep;191(3):964-8
66. Ganer Herman H, Dekalo A, Jubran L, Schreiber L, Bar J, Kovo M. Obstetric outcomes and placental findings in gestational diabetes patients according to maternal prepregnancy weight and weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 May;32(10):1682-1687

67. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sørensen TIA, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy [erratum appears in *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1705]. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1750-1759./
68. Hedderston MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus [erratum appears in *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):1092]. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):597-604.
69. Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, et al. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2008;(168):1-223.
70. Hrolfsdottir L, Rytter D, Olsen SF, et al. Gestational weight gain in normal weight women and offspring cardio-metabolic risk factors at 20 years of age. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):671-676
71. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, Li N, Hu G, Corrado F, Rode L, Kim YJ, Haugen M, Song WO, Kim MH, Bogaerts A, Devlieger R, Chung JH, Teede HJ. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017 Jun 6;317(21):2207-2225.
72. Cox Bauer CM, Bernhard KA, Greer DM, Merrill DC. Maternal and neonatal outcomes in obese women who lose weight during pregnancy. *J Perinatol.* 2016 Apr;36(4):278-83.
73. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jun;192(6):1768-76.
74. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24--32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol.* 2001 May;97(5 Pt 1):776-80.
75. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Ghio A, Giovannitti MG, Cucuru I, Pellegrini G, Chatzianagnostou K, Boldrini A, Del Prato S. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 2005 Jan;22(1):21-5.
76. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal Lipids and Fetal Overgrowth: Making Fat from Fat. *Clin Ther.* 2018 Oct;40(10):1638-1647
77. J.P. Benzécri, l'analyse des données, Vol II, Correspondances, pag. 3

78. Maravalle M. “L’analisi dei dati”, Volume I 2008
79. C Festa, E Succurro, F Fraticelli, G Masulli, C Lencioni, M Scavini, A Tumminia, S Parrettini, E Torlone, E Vitacolonna  
POSITION STATEMENT Integratori vitaminici, inositolo e probiotici nelle donne con iperglicemia in gravidanza.  
<http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/4433-2018-position-statemnet-amd-sid-gravidanza-integratori-vitaminici-inositolo-e-probiotici-nelle-donne-con-iperglicemia-in-gravidanza>
80. INES charts, [www.inescharts.it](http://www.inescharts.it)
81. Pintaudi B, Fresa R, Dalfrà M, Dodesini AR, Vitacolonna E, Tumminia A, Sciacca L, Lencioni C, Marcone T, Lucisano G, Nicolucci A, Bonomo M, Napoli A; STRONG Study Collaborators. The risk stratification of adverse neonatal outcomes in women with gestational diabetes (STRONG) study. *Acta Diabetol.* 2018Dec;55(12):1261-1273.
82. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, McKinlay CJ, Farrar D, Crowther CA. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 4;5:CD011970.
83. Simmons D, Hague WM, Teede HJ, Cheung NW, Hibbert EJ, Nolan CJ, Peek MJ, Girosi F, Cowell CT, Wong VW, Flack JR, McLean M, Dalal R, Robertson A, Rajagopal R. Hyperglycaemia in early pregnancy: the Treatment of Booking Gestational diabetes Mellitus (TOBOGM) study. A randomised controlled trial. *Med J Aust.* 2018 Nov 5;209(9):405-406.

## **6. RINGRAZIAMENTI**

Sempre grata ad Angela, amica, collega, Maestra

Ringrazio infinitamente il Prof. Maurizio Maravalle per l'agosto infuocato ed il seguito...

Ringrazio infinitamente l'amico e fratello Matteo Violati

Ringrazio l'amico e fratello Matteo Calchetti

Di più ancora ringrazio la mia famiglia più o meno allargata e i miei figli che mi danno la gioia quella vera.