

INDICE

ABSTRACT

CAPITOLO 1: DIABETE GESTAZIONALE

- 1.1 Definizione
- 1.2 Criteri diagnostici
- 1.3 Fattori di rischio
- 1.4 Epidemiologia
- 1.5 Eziologia
- 1.6 Conseguenze e complicanze
- 1.7 Prevenzione

CAPITOLO 2: CONTROLLO GLICEMICO

- 2.1 Glicemia
- 2.2 Strumenti per il controllo della glicemia
 - 2.2.1 Parametri di compenso glicemico
 - 2.2.1.2 HbA1c
- 2.3 Indice glicemico
- 2.4 Carico glicemico

CAPITOLO 3: GESTIONE DEL DIABETE GESTAZIONALE

- 3.1 Impatto dei macronutrienti sulla glicemia post-prandiale
 - 3.1.1 Carboidrati
 - 3.1.2 Proteine
 - 3.1.3 Lipidi
- 3.2 Dieta a basso indice glicemico
- 3.3 Dieta frazionata in 6 pasti al giorno e spuntino serale
- 3.4 Dieta a basso contenuto di zuccheri semplici
- 3.5 Fibre
 - 3.5.1 Integrazione di fibra solubile
- 3.6 Trattamento farmacologico
 - 3.6.1 Terapia insulinica
 - 3.6.2 Farmacoterapia orale
- 3.7 Esercizio fisico

CAPITOLO 4: LO STUDIO

- 4.1 Scopo dello studio

4.2 Materiali e metodi

4.2.1 Caratteristiche del campione e criteri di inclusione

4.2.2 Strumenti per la raccolta e l'analisi dei dati

4.3 Analisi statistica delle frequenze di iperglicemia prima e dopo integrazione di fibra solubile

4.4 Andamento della glicemia prima e dopo l'integrazione con la fibra solubile a colazione in tutte le pazienti

4.5 Risultati

CONCLUSIONI

ALLEGATI

BIBLIOGRAFIA

ABSTRACT

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è una condizione caratterizzata da una tolleranza anomala al glucosio, che si manifesta per la prima volta durante la gravidanza e rappresenta una delle complicazioni più comuni associate a questa fase della vita. Il GDM non solo comporta rischi immediati per la madre e il feto, come iperglicemia, macrosomia e complicanze ostetriche, ma è anche associato a un aumento del rischio di sviluppare diabete di tipo 2 sia per la madre che per il bambino in età successiva.

Questa tesi si propone di esaminare la frequenza delle iperglicemie nelle donne gravide affette da GDM e di analizzare l'impatto dell'integrazione di fibra solubile in una dieta a basso indice glicemico, frazionata in sei pasti giornalieri. La fibra solubile è nota per le sue proprietà benefiche nel controllo glicemico, poiché può modulare la risposta glicemica postprandiale, rallentare l'assorbimento degli zuccheri e migliorare la sensibilità all'insulina.

Lo studio è stato condotto su un campione di donne gravide diagnosticate con GDM, monitorando i loro livelli di glucosio nel sangue sia prima che dopo l'integrazione della fibra solubile. I risultati preliminari indicano che l'assunzione di fibra solubile può ridurre significativamente la frequenza delle iperglicemie, contribuendo a un miglioramento del controllo glicemico. Inoltre, l'analisi dei dati suggerisce che un regime alimentare basato su una dieta a basso indice glicemico e l'integrazione di fibra può essere una strategia efficace per gestire il GDM.

In conclusione, questa ricerca sottolinea l'importanza di interventi nutrizionali mirati nella gestione del diabete gestazionale e offre un approccio pratico e potenzialmente efficace per migliorare la salute materna e neonatale. I risultati di questo studio possono avere implicazioni significative per le linee guida nutrizionali e per la pratica clinica, suggerendo che l'integrazione di fibra solubile a colazione potrebbe rappresentare una strategia promettente per affrontare le sfide associate al GDM.

CAPITOLO 1: DIABETE GESTAZIONALE

1.1 Definizione

Il diabete mellito gestazionale (GDM), definito come diabete con insorgenza o primo riconoscimento durante la gravidanza, è la complicanza medica più comune della gravidanza e del parto. Il GDM è associato a un aumento del rischio di diabete di tipo 2 (T2D) futuro non solo per la madre, ma anche, decenni dopo, per il bambino (1). Il diabete mellito gestazionale (GDM) si riferisce tradizionalmente a una tolleranza anomala al glucosio con esordio o primo riconoscimento durante la gravidanza. Il GDM è stato a lungo associato a complicazioni ostetriche e neonatali principalmente correlate al peso alla nascita più elevato del neonato ed è sempre più riconosciuto come un fattore di rischio per future malattie cardiometaboliche materne e della prole (2). L'aumento della glicemia (livelli di zucchero nel sangue) a digiuno o dopo i pasti e che si osserva per la prima volta in gravidanza, nella maggioranza dei casi nel secondo trimestre (3).

1.2 Criteri diagnostici

L'aumento della glicemia in gravidanza non provoca in genere sintomi e per questo la diagnosi può essere fatta soltanto con un carico orale di glucosio eseguito tra la 24° e 28° settimana di gravidanza. In una minoranza di donne, le glicemie alte a digiuno sono già presenti nelle prime settimane di gravidanza, spesso per un diabete di tipo 2 non diagnosticato prima dell'inizio della gravidanza (3). Nella pratica clinica, l'obiettivo dello screening e della diagnosi del GDM è identificare le donne a rischio di un esito avverso della gravidanza. I primi criteri diagnostici per il GDM sono stati stabiliti nel 1964 da O'Sullivan e Mahan utilizzando un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) da 100 g e 3 ore per determinare i criteri diagnostici per il GDM in base al rischio di diabete materno. Questo approccio diagnostico per il GDM suggerito da O'Sullivan et al. è stato utilizzato fino ad oggi dopo che Carpenter e Coustan hanno apportato alcune modifiche ai valori di cutoff diagnostici. Nel 2010, l'International

Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) ha presentato un nuovo approccio diagnostico e criteri diagnostici per il GDM basati sui risultati dello studio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO). Tuttavia, la diagnosi di GDM tramite i criteri IADPSG ha più che raddoppiato l'incidenza del GDM e continua il dibattito su quali metodi diagnostici siano clinicamente efficaci. La diagnosi di GDM nelle donne incinte asintomatiche prevede un approccio one-step (un test diagnostico eseguito su tutte le donne incinte) o two-step (test di screening seguito da un test diagnostico) (Tabella 1). Attualmente, la Korean Diabetes Association raccomanda sia l'approccio one-step che two-step in egual misura per la diagnosi di GDM. Sono entrambi validi in egual misura (4).

Table 1.

Diagnosis of gestational diabetes mellitus

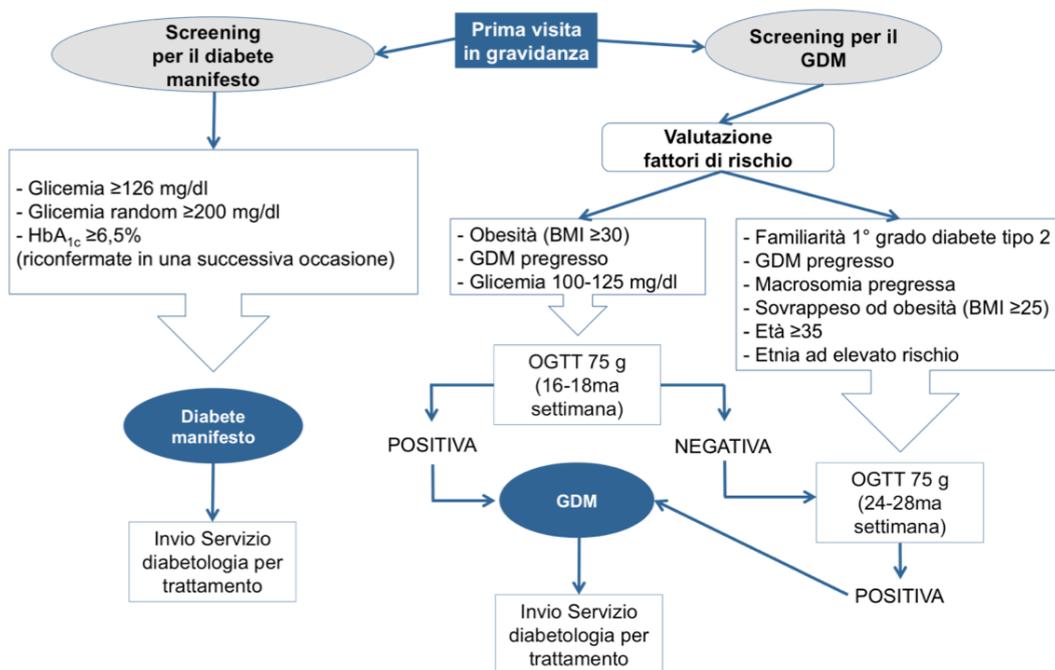
Screening methods		Glucose concentration, mg/dL			
		Fasting	1-hour	2-hour	3-hour
One-step	All women undergo a 75 g OGTT after fasting for ≥ 8 hours.				
	GDM is diagnosed when ≥ 1 value exceeds the criteria.				
	IADPSG (plasma) ^a	92	180	153	NA
Two-step	Initial screening: a 50 g GCT is done without fasting.				
	Women with a positive GCT whose 1-hour glucose ≥ 130 to 140 mg/dL undergo a 100 g OGTT after fasting for ≥ 8 hours.				
	GDM is diagnosed when ≥ 2 values exceed the criteria.				
	O' Sullivan (whole blood)	90	165	145	125
	NDDG (plasma)	105	190	165	145
	Carpenter and Coustan (plasma) ^a	95	180	155	140

OGTT, oral glucose tolerance test; GDM, gestational diabetes mellitus; IADPSG, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group; GCT, glucose challenge test; NDDG, National Diabetes Data Group.

^aCurrently recommended criteria from the Korean Diabetes Association for the diagnosis of gestational diabetes mellitus.

Nel 1973, O'Sullivan et al. (5) hanno introdotto un test di stimolo al glucosio (GCT) da 50 g, 1 ora per il test di screening, ed è stato utilizzato per determinare se un OGTT da 100 g, 3 ore dovesse essere eseguito per diagnosticare il GDM. Nella loro analisi, hanno scoperto che la soglia di screening di ≥ 130 mg/dL per il GCT aveva una sensibilità del 79% e una specificità dell'87% per il rilevamento delle donne con GDM. Il GCT ha

diversi vantaggi, tra cui il fatto che può essere eseguito indipendentemente dall'ora dell'ultimo pasto o dall'ora del giorno, e dal 70% all'80% delle donne incinte non richiederebbe ulteriori test di conferma del digiuno (ad esempio, l'OGTT da 100 g, 3 ore). Dall'inizio degli anni '80 a oggi, l'approccio in due fasi è diventato ampiamente utilizzato negli Stati Uniti e in altri paesi. In Corea, un approccio in due fasi è diventato popolare nella pratica clinica dalla metà degli anni '90.



Iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del GDM - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018

1.3 Fattori di rischio

Sono stati identificati diversi fattori di rischio modificabili e non modificabili per il GDM (Tabella 2) (2). Una storia di GDM in una precedente gravidanza è il fattore di rischio più forte per il GDM, con tassi di recidiva segnalati fino all'84% (6). Il rischio di recidiva varia notevolmente a seconda dell'etnia (6). Le etnie a maggior rischio di sviluppare diabete di tipo 2, come asiatici del sud e dell'est, ispanici, neri e nativi

americani, aborigeni e isolani dello Stretto di Torres e mediorientali sono anche associate a un maggior rischio di GDM (7, 8). Uno studio statunitense su oltre 123.000 donne ha riportato che la prevalenza di GDM utilizzando i criteri diagnostici ADA del 2000 era la più alta tra le filippine (10,9%) e le asiatiche (10,2%), seguite da ispanici (6,8%), bianchi non ispanici (4,5%) e neri americani (4,4%) (9). Le donne che hanno sofferto di diabete gestazionale presentano un rischio maggiore di sviluppare successivamente il diabete di tipo 2, mentre la storia familiare di diabete di tipo 2 in un parente di primo grado o in un fratello con diabete gestazionale è un importante fattore di rischio per il diabete gestazionale (7,10).

Anche l'aumento dell'età materna è un fattore di rischio per il GDM (7,11). Lo studio prospettico First and Second Trimester Evaluation of Risk (n = 36 056) ha dimostrato una relazione positiva continua tra l'aumento dell'età materna e il rischio di esiti avversi della gravidanza, incluso il GDM (12). L'età materna compresa tra 35 e 39 anni e ≥ 40 anni era associata a un odds ratio (OR) aggiustato per il GDM di 1,8 (95% CI 1,5-2,1) e 2,4 (95% CI 1,9-3,1), rispettivamente (12). Altri studi su coorti ad alto rischio hanno riportato un rischio minore tra l'aumento dell'età materna e il GDM dopo l'aggiustamento per altri fattori di rischio (13).

Il sovrappeso materno (BMI 25-29.99 kg/m²) o obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) sono fattori di rischio comuni per il GDM (7,8,11,13,14). Il rischio di GDM aumenta almeno 3 volte (95% CI 2.1-3.4) in donne con obesità classe I (BMI 30-34.99 kg/m²) e 4 volte (95% CI 3.1-5.2) in donne con obesità di II classe (BMI 35-39.99 kg/m²), in rapporto a donne con BMI < 30 kg/m² (15). Alto GWG, in particolare nel primo trimestre, è associato ad un aumentato rischio di GDM (9,16,17). Inoltre, le donne con obesità e GWG elevato hanno da 3 a 4 volte più probabilità di sviluppare una tolleranza al glucosio anomala rispetto alle donne che sono rimaste entro le raccomandazioni dell'Institute of Medicine (IOM) del 1990 per GWG (9,18). L'aumento di peso intergravidanza è anche un fattore di rischio per GDM e complicazioni perinatali in una gravidanza successiva (19) e può

essere un potenziale fattore confondente quando si considera il rischio di recidiva di GDM.

Studi hanno dimostrato un'associazione tra sindrome dell'ovaio policistico e GDM, sebbene questa sia significativamente attenuata dopo l'aggiustamento per BMI materno (20,21). Altri fattori di rischio per GDM includono multiparità (11), gravidanza gemellare (22,23), precedente macrosomia (24), una storia di complicazioni perinatali (25), materna piccola per età gestazionale (SGA) o LGA (25), inattività fisica (7,26,27), diete ad alto carico glicemico a basso contenuto di fibre (28), maggiore assunzione di grassi nella dieta e minore assunzione di carboidrati (29) e farmaci come glucocorticoidi e agenti antipsicotici (30,31). Anche l'ipertensione materna pre- e precoce in gravidanza è associata a un rischio aumentato di sviluppare GDM (32,33).

Table 2.

Key risk factors for gestational diabetes mellitus

Previous GDM
An ethnicity with a high prevalence of diabetes
Maternal age > 35 years
Family history of diabetes (first-degree relative with diabetes)
Obesity (BMI > 30 kg/m ²)
Previous macrosomia (birthweight > 4500 g)
Polycystic ovary syndrome
Iatrogenic: glucocorticoids and antipsychotic medication

Abbreviations: BMI, body mass index; GDM, gestational diabetes mellitus.

1.4 Epidemiologia

Il GDM è una delle complicazioni mediche più comuni della gravidanza (34). Nel 2019, l'International Diabetes Federation (IDF) ha stimato che 1 su 6 nati vivi in tutto il mondo è stato complicato dal GDM (35). Oltre il 90% dei casi di iperglicemia in gravidanza si verifica nei paesi a basso e medio reddito (36), dove la prevalenza e la gravità delle complicazioni materne e neonatali associate al GDM (37,38) contrastano

con gli esiti di gravidanza quasi normali della moderna gestione del GDM nei paesi sviluppati (39).

La prevalenza del GDM varia ampiamente, a seconda della popolazione, dello screening specifico e dei criteri diagnostici utilizzati. Una revisione sistematica del 2012 dei criteri diagnostici utilizzati per definire il GDM ha riportato una prevalenza mondiale del GDM dal 2% al 24,5% per i criteri OMS, dal 3,6% al 38% per i criteri Carpenter e Coustan, dall'1,4 al 50% per i criteri NDDG e dal 2% al 19% per i criteri IADPSG (40). Indipendentemente dai criteri diagnostici specifici o dalla popolazione, la prevalenza del GDM continua ad aumentare a livello internazionale, in base a fattori epidemiologici tra cui i tassi di base del diabete di tipo 2 e l'aumento dell'incidenza dell'obesità nelle donne in età fertile e l'aumento dell'età materna (41). L'implementazione dei criteri diagnostici IADPSG rivisti ha ulteriormente aumentato la percentuale di donne a cui è stato diagnosticato il GDM (42,43,44). L'incidenza di GDM nella coorte originale dello studio HAPO che applicava i criteri diagnostici IADPSG variava dal 9,3% al 25,5% a seconda del sito dello studio (45). I recenti dati sulla prevalenza internazionale dimostrano anche una marcata variabilità nel tasso di GDM, che va dal 6,6% in Giappone e Nepal al 45,3% delle gravidanze negli Emirati Arabi Uniti (46).

1.5 Eziopatologia

La gravidanza è associata a marcati cambiamenti nella fisiologia glicemica (47,48). C'è un progressivo aumento della resistenza all'insulina, dovuto principalmente all'aumento degli ormoni placentari circolanti, tra cui l'ormone della crescita, l'ormone di rilascio della corticotropina, il lattogeno placentare umano, la prolattina, l'estrogeno e il progesterone (49). L'aumento dell'adiposità materna, in particolare all'inizio della gravidanza, promuove anche la resistenza all'insulina, contribuendo a facilitare la lipolisi nella gravidanza avanzata (50,51). Il conseguente aumento dei livelli di acidi grassi liberi (FFA) materni esacerba la resistenza all'insulina materna inibendo l'assorbimento del glucosio materno e stimolando la gluconeogenesi epatica (51,52).

Entro la gravidanza avanzata, gli studi hanno riportato diminuzioni della sensibilità materna al glucosio tra il 40% e l'80% nelle donne con BMI normale o aumentato (53). L'aumentata resistenza all'insulina materna determina livelli di glucosio postprandiale materno più elevati e FFA per la crescita materna (50,54,55) e una maggiore diffusione facilitata attraverso la placenta, portando a una maggiore disponibilità di glucosio per la crescita fetale (49,56). Questo progressivo aumento della resistenza all'insulina materna è alla base dell'approccio di test ritardati per il GDM, che mira a massimizzare il rilevamento del GDM quando la resistenza all'insulina è al massimo tra la metà e la fine della gestazione (2).

Oltre all'aumentata resistenza all'insulina e all'elevata glicemia postprandiale, gli adattamenti in gravidanza normale includono una secrezione di insulina aumentata (48,57). I livelli di glucosio materni sono mantenuti a livelli inferiori rispetto alle donne sane non incinte (58,59) e l'euglicemia è mantenuta da un corrispondente aumento del 200%-250% della secrezione di insulina, più evidente all'inizio della gravidanza (49,50,60). Il lattogeno placentare umano, oltre alla prolattina e all'ormone della crescita, regola principalmente l'aumentata secrezione e proliferazione di insulina delle cellule β materne durante la gravidanza (61). Studi sui roditori hanno dimostrato un aumento da 3 a 4 volte della massa delle cellule β durante la gravidanza, mediato da ipertrofia, iperplasia, neogenesi e/o apoptosi ridotta (62,63).

Il GDM è caratterizzato da un deficit relativo di secrezione di insulina (60), in cui la secrezione di insulina delle cellule β materne non è in grado di compensare il progressivo aumento della resistenza all'insulina durante la gravidanza (64). Ciò porta a una riduzione dell'assorbimento di glucosio, a un aumento della gluconeogenesi epatica e a iperglicemia materna (50). Si ipotizza che ciò derivi dal fallimento dell'espansione della massa delle cellule β (63,65). L'iperlipidemia, caratterizzata prevalentemente da trigliceridi sierici più elevati, può anche causare danni lipotossici alle cellule β , compromettendo ulteriormente la secrezione di insulina (66). La patogenesi del GDM è quindi parallela a quella del diabete di tipo 2, caratterizzato sia da una maggiore

resistenza all'insulina che da una relativa carenza di insulina derivante da una riduzione della funzione e della massa delle cellule β (67,68).

1.6 Conseguenze e complicanze

Dati recenti dimostrano l'effetto dell'esposizione precoce in utero all'iperglicemia materna, con prove di crescita eccessiva fetale presente prima della diagnosi tradizionale di GDM dalla 24a settimana di gestazione, nonché l'impatto negativo duraturo dell'iperglicemia materna sul metabolismo infantile e adolescenziale. Il contributo importante del diabete gestazionale all'epidemia globale di malattie cardiometaboliche intergenerazionali evidenzia l'importanza di identificare il diabete gestazionale come fattore di rischio precoce per il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari, ampliando l'approccio clinico prevalente per affrontare le complicazioni materne e della prole a lungo termine conseguenti a una diagnosi di diabete gestazionale (2). Il GDM è associato a esiti avversi della gravidanza, tra cui parto prematuro, parto cesareo primario e preeclampsia (4). Le complicanze del GDM possono essere a breve e lungo termine, come riportato in figura (tabella 3) (2).

L'iperglicemia materna determina iperglicemia fetale tramite diffusione facilitata del glucosio da parte del trasportatore di glucosio 1 (GLUT1) (69). L'iperglicemia fetale determina iperinsulinemia fetale, promuovendo l'anabolismo fetale, eccessiva adiposità fetale e crescita accelerata, portando a LGA e macrosomia (70). L'iperlipidemia materna contribuisce anche alla crescita fetale eccessiva (71,72). Macrosomia e LGA aumentano il rischio di taglio cesareo, trauma alla nascita e complicazioni perinatali tra cui distocia di spalla, lesione e frattura del plesso brachiale e asfissia perinatale (73,34,74). Un rischio aumentato di asfissia perinatale è associato a morte fetale in utero, policitemia e iperbilirubinemia (75). L'iperinsulinemia fetale può anche aumentare il rischio di anomalie metaboliche tra cui ipoglicemia neonatale, iperbilirubinemia e sindrome da distress respiratorio postpartum (75). Il rischio sembra essere maggiore tra i bambini di donne con iperglicemia più grave (76).

Tabella 3

Maternal and neonatal complications of gestational diabetes mellitus

Complications	Maternal	Neonatal
Short term	Preeclampsia	Stillbirth
	Gestational hypertension	Neonatal death
	Hydramnios	Preterm birth
	Urinary tract/vaginal infections	Congenital malformations
	Instrumental delivery	Macrosomia
	Cesarean delivery	Cardiomyopathy
	Traumatic labor/perineal tears	Birth trauma:
	Postpartum hemorrhage	Shoulder dystocia
	Difficulty initiating and/or maintaining breastfeeding	Bone fracture
		Brachial plexus injury
Long term		Hypoglycemia
		Hyperbilirubinemia
		Respiratory distress syndrome
	Recurrence of GDM	Metabolic syndrome
	Type 2 diabetes mellitus	Hyperinsulinemia
	Hypertension	Childhood obesity
	Ischemic heart disease	Excess abdominal adiposity
	Nonalcoholic fatty liver disease	Higher blood pressure
	Dyslipidemia	Possible earlier onset cardiovascular disease
	Chronic kidney disease	Possible attention-deficit hyperactivity disorder
	Autism spectrum disorder	

1.7 Prevenzione

L'aumento della prevalenza del diabete gestazionale (GDM) in tutto il mondo ha sottolineato l'importanza della prevenzione. Un numero crescente di donne entra in gravidanza in condizioni di obesità o in età avanzata, contribuendo così all'incremento significativo dei casi di GDM. Gli interventi già dimostrati efficaci nella prevenzione del diabete di tipo 2 potrebbero risultare utili anche nella prevenzione del GDM.

Una recente metanalisi di trial clinici randomizzati condotta da Rogozinska e collaboratori nel 2015 ha identificato tre strategie preventive: interventi dietetici, approcci che combinano dieta e cambiamenti nello stile di vita, e supplementazioni nutrizionali, come mioinositolo e probiotici. Tuttavia, gli interventi basati esclusivamente sulla dieta o quelli combinati con modifiche dello stile di vita non hanno mostrato effetti significativi nella prevenzione del GDM.

In contrasto, i dati relativi ai supplementi nutrizionali contenenti mioinositolo sono promettenti. Due recenti metanalisi di trial randomizzati (Crawford 2015 e Zheng 2015) hanno dimostrato che il mioinositolo è efficace nel prevenire il GDM in donne non obese con glicemia ≥ 92 mg/dl nelle prime fasi della gravidanza, così come in donne in sovrappeso, obese o con una storia familiare di diabete mellito.

CAPITOLO 2: DIABETE GESTAZIONALE

2.1 Glicemia

Con il termine glicemia si intende la concentrazione di glucosio nel sangue. Il glucosio è un nutriente essenziale per il corpo umano, poiché rappresenta la principale fonte di energia per tutte le cellule, che lo prelevano direttamente dal sangue.

La principale fonte di glucosio proviene dagli alimenti, ma in misura minore, il corpo può anche sintetizzarlo ex novo a partire da proteine (protidi) e grassi (lipidi) all'interno dell'organismo. Per garantire che il glucosio sia disponibile in quantità adeguate, il corpo umano ha sviluppato un sistema di regolazione che mantiene la glicemia relativamente stabile durante il giorno. La regolazione della glicemia è controllata da ormoni specifici: gli ipoglicemizzanti, che abbassano la glicemia, e gli iperglicemizzanti, che la aumentano. Il principale ormone ipoglicemizzante è l'insulina, prodotta dal pancreas, ed è fondamentale per il corretto metabolismo degli zuccheri (77). In soggetti sani, che hanno una vita regolare e un'alimentazione corretta, generalmente nell'arco della giornata i valori della glicemia si mantengono tra i 60 e i 130 mg/dl.

A digiuno, i valori glicemici possono variare dai 70 ai 110 mg/dl; tra 100 e 125 mg/dl si tratta di condizione di alterata glicemia a digiuno (IFG), una condizione che dovrebbe invitare il paziente a porre maggior attenzione al suo stile di vita.

Valori di glicemia uguali o superiori a 126 mg/dl sono, secondo l'American Diabetes Association, da considerarsi probabili sintomi di diabete.

2.2 Strumenti per il controllo della glicemia

2.2.1 Parametri di compenso glicemico

I parametri di compenso glicemico sono indicatori utilizzati per valutare il controllo della glicemia nel tempo, specialmente nelle persone con diabete. Questi parametri aiutano i medici e i pazienti a monitorare quanto bene il glucosio nel sangue è

mantenuto entro intervalli desiderati. Nel caso specifico del diabete gestazionale abbiamo:

1. Glicemia a digiuno

- Descrizione: Misura i livelli di glucosio nel sangue dopo un digiuno di almeno 8 ore.
- Intervallo normale: Inferiore a 95 mg/dL. Le donne con diabete gestazionale dovrebbero mirare a mantenere i livelli di glicemia a digiuno sotto i 95 mg/dL.

2. Glicemia postprandiale

- Descrizione: Misura i livelli di glucosio nel sangue 1-2 ore dopo un pasto.
- Intervallo normale:
 - 1 ora dopo il pasto: meno di 130 mg/dL.
 - 2 ore dopo il pasto: meno di 120 mg/dL.

Monitorare questi parametri consente alle donne con diabete gestazionale e ai professionisti della salute di adattare le terapie e le strategie alimentari per migliorare il controllo glicemico e ridurre il rischio di complicanze associate alla gravidanza e al diabete

2.2.2 Emoglobina glicata (HbA1c):

L'esame dell'HbA1c consente di stimare la media della glicemia degli ultimi 2-3 mesi, rappresentando un indicatore fondamentale per valutare l'efficacia della terapia. Poiché l'HbA1c riflette la glicemia media, è importante eseguire misurazioni circa ogni 3 mesi per accertarsi che il controllo metabolico sia stato raggiunto e mantenuto all'interno degli obiettivi terapeutici. La regolare effettuazione dell'HbA1c permette, infatti, di rilevare tempestivamente eventuali deviazioni rispetto agli obiettivi prefissati.

La frequenza dell'esame dovrebbe essere personalizzata in base alla situazione clinica del paziente, al tipo di terapia in corso e al giudizio del medico curante. Per ottenere una valutazione più accurata del controllo glicemico, è consigliabile analizzare in modo

parallelo i risultati dell'automonitoraggio glicemico e i livelli di HbA1c. Questo approccio non solo consente di verificare l'adeguatezza del piano di automonitoraggio e la precisione del glucometro utilizzato, ma permette anche di identificare eventuali episodi di ipoglicemia o iperglicemia postprandiale e di valutare la variabilità glicemica.

2.3 Indice glicemico

L'Indice Glicemico (IG) è un parametro utilizzato per misurare l'effetto che un alimento a base di carboidrati ha sulla glicemia, con una classificazione che distingue tra alimenti ad alto IG (che causano un rapido aumento della glicemia) e alimenti a basso IG (che provocano un aumento più lento e graduale della glicemia) (78).

Le definizioni di base fornite aiutano a chiarire la terminologia utilizzata per descrivere la risposta glicemica e i parametri ad essa associati:

1. **Risposta Glicemica (GR):** Si riferisce alla variazione della concentrazione di glucosio nel sangue che si verifica dopo l'ingestione di un alimento o pasto contenente carboidrati.
2. **Carboidrati Disponibili:** Questi sono i carboidrati presenti negli alimenti che vengono digeriti, assorbiti e metabolizzati come carboidrati. A volte vengono definiti anche carboidrati netti o carboidrati glicemici, e per una comparabilità ottimale tra i vari tipi di carboidrati, vengono espressi come monosaccaridi equivalenti.
3. **Indice Glicemico (IG):** L'IG rappresenta la risposta glicemica (GR) provocata da una porzione di alimento contenente 50 g (o, in alcuni casi, 25 g) di carboidrati disponibili. L'IG è espresso come una percentuale della risposta glicemica causata da 50 g (o 25 g) di un carboidrato di riferimento, che di solito è una soluzione di glucosio o pane di grano bianco. Questi alimenti di riferimento sono definiti rispettivamente come la scala del glucosio o la scala del pane.

4. Definizione ISO dell'IG: L'IG è definito con precisione secondo il metodo ISO 26642:2010 (International Organization for Standardization), che stabilisce le modalità per misurare correttamente l'indice glicemico degli alimenti.
5. Caratteristiche dell'IG: L'IG rappresenta sia un GR standardizzato, in quanto si basa su una quantità uguale di carboidrati disponibili, sia un GR relativo, poiché è riferito a un alimento di riferimento specifico. L'IG è una proprietà intrinseca dell'alimento, un indice o percentuale che esprime una qualità degli alimenti a base di carboidrati.
6. Classificazione degli alimenti in base all'IG: Gli alimenti che contengono carboidrati che vengono rapidamente digeriti, assorbiti e metabolizzati tendono ad avere un IG elevato (≥ 70 sulla scala del glucosio), mentre gli alimenti che sono digeriti, assorbiti e metabolizzati più lentamente sono classificati come alimenti a basso IG (≤ 55 sulla scala del glucosio).

L'indice GI è un indice concepito come misura per valutare il potenziale di aumento della glicemia dei carboidrati disponibili negli alimenti ad alto contenuto di carboidrati e riconosce che quantità equivalenti di carboidrati da alimenti diversi provocano GR che variano in un intervallo di 4-5 volte (79).

2.4 Carico glicemico

Il GL (Carico Glicemico) è una misura che combina l'indice glicemico (IG) di un alimento con la quantità di carboidrati disponibili che esso fornisce, ed è utilizzato per valutare l'impatto di un alimento sulla glicemia. Si calcola come il prodotto tra l'IG dell'alimento e il contenuto di carboidrati disponibili in una porzione di cibo:

$$GL = IG \times \frac{\text{carboidrati disponibili}}{\text{quantità di alimento}}$$

Poiché il GL dipende dal contenuto di carboidrati disponibili e dall'IG, le sue unità variano in base al contesto in cui viene utilizzato. Le possibili unità per il GL sono:

- g per porzione: Indica il carico glicemico per una singola porzione di cibo.
- g per 100 g di alimento: Rappresenta il carico glicemico per 100 g di alimento.
- g per 1000 kJ o 1000 kcal: Rappresenta il carico glicemico normalizzato per l'energia fornita dall'alimento.

Il GL è quindi una misura che fornisce un'indicazione più completa rispetto all'IG, in quanto tiene conto sia della qualità (IG) che della quantità di carboidrati consumati, offrendo una valutazione più accurata dell'effetto complessivo di un alimento sulla glicemia (79).

CAPITOLO 3: GESTIONE DEL DIABETE GESTAZIONALE

3.1 Impatto dei macronutrienti sulla glicemia post-prandiale

3.1.1 Carboidrati

Nelle donne con diabete gestazionale (GDM), i carboidrati sono il macronutriente più rilevante. La digestione e l'assorbimento dei carboidrati determinano un aumento dei livelli di glucosio nel sangue, e l'iperglicemia postprandiale è principalmente influenzata dalla quantità di carboidrati consumati (80). Sia la quantità che il tipo di carboidrati assunti influenzano i livelli glicemici (81). Di conseguenza, un apporto elevato di carboidrati in un singolo pasto può portare a iperglicemia (80). Tuttavia, il glucosio rappresenta il principale substrato energetico per la placenta e il feto, ed è essenziale per una crescita e un metabolismo fetale adeguati (81). Le linee guida dell'IOM (Institute of Medicine) raccomandano che i carboidrati costituiscano dal 46% al 65% dell'apporto energetico giornaliero (E%), con un minimo di 175 g di carboidrati al giorno, per garantire una crescita fetale adeguata e un normale sviluppo cerebrale [2,8,10]. È importante evitare la chetonemia e/o la chetonuria, poiché sono state correlate a una ridotta funzionalità mentale e motoria nei bambini (82).

I carboidrati dovrebbero provenire principalmente da alimenti amidacei con basso indice glicemico e ricchi di fibre naturali, come verdure, legumi, frutta e cereali integrali (82,83,84). L'assunzione di zuccheri aggiunti dovrebbe essere limitata. Sebbene l'IOM non abbia stabilito un valore preciso per l'assunzione giornaliera di zuccheri aggiunti, raccomanda che tali zuccheri non superino il 25% dell'apporto energetico totale durante la gravidanza (85).

3.1.2 Proteine

Durante la gravidanza, il fabbisogno proteico aumenta a causa del ruolo fondamentale delle proteine nella sintesi dei tessuti materni (come sangue, utero e seni),

fetali e placentari (86). Le raccomandazioni nutrizionali per le donne con diabete gestazionale (GDM) sono simili a quelle per le gravidanze senza complicazioni. L'IOM (Institute of Medicine) suggerisce che le proteine rappresentino il 10-35% dell'apporto calorico totale durante la gravidanza, con un fabbisogno medio di 0,88 g di proteine per kg di peso corporeo al giorno e un apporto minimo raccomandato di 71 g al giorno (87).

Le NNR (Nordic Nutrition Recommendations) indicano che per le donne adulte non in gravidanza, l'assunzione proteica dovrebbe essere tra il 10% e il 20% delle calorie totali, corrispondente a circa 0,8-1,5 g di proteine per kg di peso corporeo al giorno, a seconda del livello di attività fisica (PAL). Durante la gravidanza, le NNR suggeriscono un incremento dell'assunzione proteica di 13,8 g al giorno nel primo trimestre, 9,6 g nel secondo e 31,2 g nel terzo trimestre, in relazione all'aumento di peso corporeo previsto. In generale, la maggior parte delle donne in gravidanza riesce a soddisfare il proprio fabbisogno proteico attraverso una dieta equilibrata che consente anche un aumento di peso conforme alle raccomandazioni, evitando carenze proteiche.

La perdita di azoto antepartum è inferiore rispetto a quella postpartum, il che suggerisce una riduzione del catabolismo proteico durante la gravidanza per favorire l'accumulo di azoto, necessario a supportare la crescita materna e fetale (88). La perdita di azoto appare simile nelle gravidanze con diabete gestazionale (GDM) e nelle gravidanze normali (89). Nel GDM precoce, quando le pazienti presentano una minore decompensazione metabolica, non sembra esserci alcuna differenza nella cinetica della leucina o nel tasso di turnover proteico (90). Tuttavia, più avanti nella gravidanza, quando la resistenza all'insulina è più marcata e il trattamento antidiabetico può essere intensificato con la dieta e, in alcuni casi, con insulina, si osserva un aumento del tasso di turnover proteico nelle donne con GDM trattato con insulina (89). Questo aumento del catabolismo proteico, insieme alla normale escrezione di urea, suggerisce un incremento del pool di aminoacidi (AA) disponibili per la placenta e, di conseguenza, per il feto. Tuttavia, la relazione tra l'aumento del pool di AA nel GDM e la macrosomia non è ancora chiara, poiché i risultati degli studi sono spesso contrastanti. Un'indagine non ha rilevato alcuna correlazione tra i livelli di AA e il peso alla nascita nel GDM

(89), mentre un altro studio ha osservato una correlazione tra leucina e peso alla nascita, sia per i controlli con GDM che per quelli con gravidanze normali (90).

Le proteine animali sono considerate "complete" in quanto contengono tutti e nove gli aminoacidi essenziali, mentre le proteine vegetali sono generalmente "incomplete", poiché possono risultare carenti di uno o più aminoacidi essenziali. Tuttavia, una dieta variata di proteine vegetali durante il giorno può fornire una quantità sufficiente di aminoacidi essenziali (91). Una revisione che ha esaminato gli effetti di diete vegetariane e vegane durante la gravidanza, con un adeguato apporto energetico e proteico in assenza di vincoli economici, ha concluso che tali diete sono sicure durante la gravidanza, a condizione che vengano integrate con ferro e vitamina B12 (92). Nonostante ciò, le donne vegane devono pianificare attentamente la loro alimentazione, poiché hanno un rischio maggiore di non assumere una quantità adeguata di proteine rispetto agli onnivori e ai vegetariani (93).

3.1.3 Lipidi

Nel trattamento dietetico del diabete gestazionale (GDM), la quantità di grassi raccomandata è simile a quella suggerita per le gravidanze normali. L'IOM (Institute of Medicine) raccomanda che i grassi rappresentino il 20-35% dell'apporto calorico totale (84), mentre le NNR (Nordic Nutrition Recommendations) indicano una percentuale compresa tra il 25% e il 40% per le donne adulte non in gravidanza (86). Tuttavia, è importante evitare un apporto eccessivo di grassi, poiché è stato associato a diversi effetti negativi, tra cui un aumento dell'adiposità infantile, un incremento dell'infiammazione materna, stress ossidativo e una ridotta capacità di assorbimento del glucosio da parte dei muscoli. Inoltre, le diete ad alto contenuto di grassi potrebbero favorire la disfunzione placentare (94).

L'IOM (Institute of Medicine) raccomanda di ridurre al minimo l'assunzione di acidi grassi trans e saturi, privilegiando una dieta nutrizionalmente equilibrata durante la gravidanza (85). Le NNR (Nordic Nutrition Recommendations), per gli adulti, suggeriscono che l'apporto di grassi saturi non superi il 10% delle calorie totali (86). Per

rispettare queste linee guida, le donne con diabete gestazionale (GDM) possono essere istruite a scegliere carni e prodotti a base di carne con un contenuto di grassi massimo del 10%, optare per latticini a basso contenuto di grassi (inclusi prodotti a base di latte fermentato con un massimo dell'1,5% di grassi) e limitare il consumo di latticini ricchi di grassi, come panna e burro.

Gli acidi grassi polinsaturi a catena lunga (PUFA), in particolare quelli delle serie n-3 (acido α -linolenico) e n-6 (acido linoleico), sono cruciali per la crescita e lo sviluppo fetale (95,96). Questi acidi grassi sono componenti essenziali delle membrane cellulari e precursori per la sintesi di eicosanoidi, che svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo del sistema nervoso, immunitario, visivo e vascolare del feto (97,98,99). La carenza di PUFA a catena lunga nei tessuti fetali è stata associata a problemi comportamentali, cognitivi e visivi in età adulta nell'NGTP (95). Inoltre, bassi livelli di acidi grassi n-3 e n-6 durante la gravidanza sono correlati con un aumento del rischio di parto pretermine o di ritardo nella crescita fetale nell'NGTP (100).

Le NNR (Nordic Nutrition Recommendations) raccomandano che i PUFA rappresentino il 5-10% delle calorie totali, con almeno l'1% delle calorie provenienti da acidi grassi n-3 per gli adulti in generale. Durante la gravidanza, l'IOM (Institute of Medicine) consiglia che il 5-10% dell'apporto calorico totale provenga da n-6 e che il 0,6-1,2% provenga da n-3, con un'assunzione minima di 13 g al giorno di acidi grassi n-6 e almeno 1,4 g di n-3 (87).

3.2 Dieta a basso indice glicemico

Gli studi clinici hanno evidenziato che le diete a basso indice glicemico (IG) sono efficaci nel migliorare il controllo glicemico nelle persone con diabete, contribuendo anche a migliorare i lipidi sierici e altri fattori di rischio cardiovascolare. Inoltre, queste diete potrebbero favorire la perdita di peso (101,102,103).

In ampi studi epidemiologici, il consumo di diete a basso IG è stato associato a un rischio ridotto di diabete, di malattia coronarica (CHD) e di alcuni tipi di tumore (104). Recenti studi clinici hanno fornito ulteriore supporto all'efficacia dell'IG e del GL (carico glicemico) nel migliorare la gestione di condizioni metaboliche. In questi studi,

è stato osservato che una dieta a basso IG ha portato a miglioramenti significativi nel controllo glicemico e ha ridotto i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (CVD) nel diabete di tipo 2. È emerso che tale dieta non solo migliora la glicemia, ma agisce positivamente anche sui lipidi nel sangue (105).

Questi risultati suggeriscono che l'inclusione di alimenti con un basso IG nella dieta quotidiana possa essere una strategia efficace per la gestione del diabete, per la riduzione dei rischi cardiovascolari e per il miglioramento generale della salute metabolica.

Gli alimenti che contengono carboidrati possono essere classificati in base al loro effetto sulla glicemia postprandiale, che viene espressa come una percentuale rispetto alla risposta glicemica di un alimento di riferimento, come la soluzione di glucosio o il pane bianco. L'indice glicemico (IG) è un valore che va da 0 a 100 e viene assegnato agli alimenti, con il glucosio puro che ha un valore arbitrario di 100. Questo indice rappresenta l'aumento relativo del livello di glucosio nel sangue due ore dopo il consumo dell'alimento (106).

I carboidrati che vengono assorbiti rapidamente e che presentano un IG superiore a 70 sono classificati come alimenti ad alto IG, mentre quelli che vengono assorbiti lentamente e che hanno un IG pari o inferiore a 55 sono considerati a basso IG (96). Un trial clinico randomizzato (RCT) condotto da Moses et al. ha dimostrato che le donne con GDM che seguivano una dieta a basso IG avevano bisogno di meno insulina. Sebbene lo studio confrontasse anche una dieta ricca di fibre e povera di zuccheri, i risultati suggeriscono che una dieta a basso IG può ridurre significativamente il fabbisogno di insulina nelle donne con GDM (107). Inoltre, una meta-analisi di sei RCT che ha coinvolto 532 donne con GDM ha trovato che una dieta a basso IG riduceva significativamente i livelli di glucosio postprandiale a 2 ore, senza però influire sulla glicemia a digiuno (FPG), sul peso alla nascita, sui livelli di HbA1c, sulla macrosomia o sui requisiti di insulina (108). Una revisione sistematica Cochrane recente, che ha

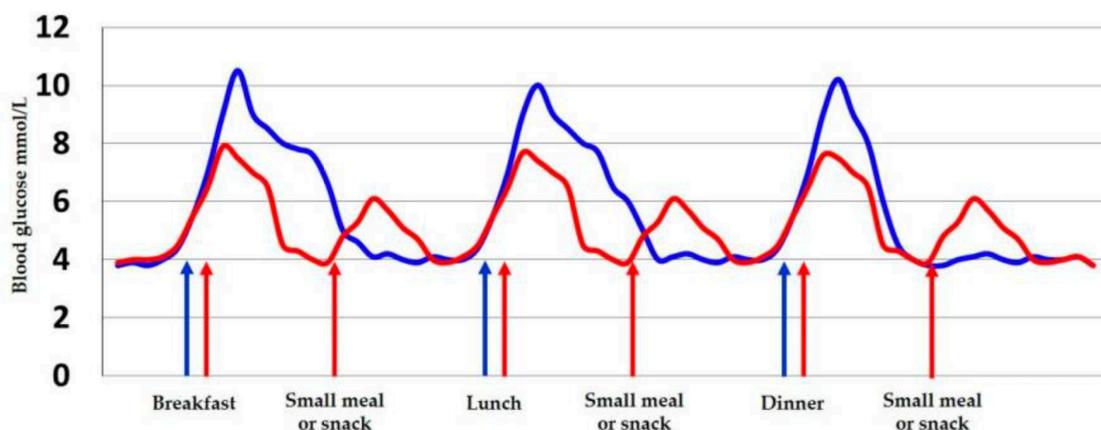
incluso 19 studi randomizzati con 1389 donne con GDM, non ha riscontrato effetti significativi di una dieta a basso IG su LGA o su altri esiti neonatali principali (109).

Un aspetto importante del GI è che non considera la quantità di carboidrati consumati, che comunque influisce sulla risposta glicemica postprandiale. Il carico glicemico (GL), invece, tiene conto sia della qualità (GI) che della quantità di carboidrati presenti in una porzione di cibo, ed è quindi un indicatore più completo della risposta glicemica (92). È stato dimostrato che una dieta a basso GL migliora il controllo glicemico nel diabete di tipo 2 (100), e i risultati potrebbero essere rilevanti anche per il GDM, poiché entrambi i disturbi sono caratterizzati da resistenza all'insulina (111). In uno studio di Bao et al., condotto su adulti sani, il GL si è rivelato un predittore più potente della glicemia postprandiale e dell'insulinemia rispetto al semplice contenuto di carboidrati (112). Un altro studio recente di Lv et al. ha assegnato in modo casuale 134 donne con GDM a un intervento nutrizionale convenzionale o a uno basato sul GL. I risultati hanno mostrato differenze significative nei livelli di glicemia a digiuno e postprandiale a 2 ore tra i due gruppi, con livelli più bassi nel gruppo che ha seguito l'intervento basato sul GL (113). Sebbene non siano state osservate differenze statisticamente significative negli esiti avversi della gravidanza, come il parto pretermine, la macrosomia fetale e la sofferenza fetale, il gruppo con l'intervento basato sul GL ha mostrato una minore incidenza di parto prematuro, eclampsia, sindrome da ipertensione gravidica e macrosomia fetale (113).

3.3 Dieta frazionata in 6 pasti al giorno e spuntino serale

Si consiglia di distribuire l'assunzione di cibo su tre pasti principali e 2-3 spuntini o piccoli pasti al giorno, al fine di evitare il consumo eccessivo di cibo in un'unica volta. Questa strategia è particolarmente utile per limitare l'assunzione di grandi quantità di carboidrati, contribuendo così a ridurre i picchi di glicemia postprandiale, come illustrato nella (Figura 4) (114,115,116,117).

Figura 4



Livelli di glicemia in base a diverse strategie per l'assunzione giornaliera di cibo.

La curva blu illustra il normale schema alimentare e la curva rossa illustra lo schema alimentare nelle donne con diabete mellito gestazionale (GDM) per evitare eccessive fluttuazioni della glicemia e preservare il numero pianificato di calorie da ingerire. Frece blu: tre pasti principali. Frece rosse: tre pasti principali e tre spuntini.

È stato suggerito che la colazione dovrebbe contenere solo piccole quantità di carboidrati ad assorbimento lento, poiché al mattino si osserva generalmente un aumento più marcato della glicemia postprandiale (116). Alcune linee guida consigliano di limitare l'assunzione di carboidrati a un massimo di 30 g a colazione (117). Tuttavia, queste raccomandazioni si basano principalmente su esperienze individuali, mentre le evidenze scientifiche in merito sono ancora limitate.

In uno studio randomizzato crossover condotto su 12 donne con GDM, Rasmussen et al. hanno osservato che una dieta con un apporto elevato di carboidrati al mattino portava a livelli medi di glicemia e glicemia a digiuno significativamente più bassi rispetto a una dieta con un basso apporto di carboidrati al mattino. In entrambi i periodi di intervento (alto e basso apporto di carboidrati), l'apporto totale di carboidrati consigliato era pari al 46% delle calorie giornaliere \pm 2%. Inoltre, nello stesso studio, la resistenza all'insulina (misurata tramite il modello omeostatico di resistenza all'insulina, HOMA-IR) è

diminuita significativamente durante il periodo in cui le donne avevano un elevato apporto di carboidrati al mattino. Tuttavia, è stato anche osservato che il gruppo con un maggiore apporto di carboidrati al mattino aveva una maggiore ampiezza delle escursioni glicemiche e un coefficiente di variazione più elevato rispetto al gruppo con un apporto ridotto di carboidrati (118).

3.4 Dieta a basso contenuto di zuccheri semplici

Un elevato consumo di zuccheri aggiunti durante la gravidanza è una delle variabili dietetiche più frequentemente associate allo sviluppo del diabete mellito gestazionale (GDM). Uno studio che ha utilizzato i dati del National Health and Nutrition Examination Survey per esaminare i modelli dietetici delle donne in gravidanza e il rischio di GDM ha rilevato che un'alimentazione caratterizzata da un elevato consumo di zuccheri aggiunti e frattaglie, ma povera di frutta, verdura e frutti di mare, era associata al rischio più elevato di sviluppare il diabete gestazionale (119). Gli autori dello studio hanno concluso che il rischio elevato era principalmente spiegato dall'alta assunzione di zuccheri aggiunti e dalla bassa assunzione di frutta e verdura.

Un altro studio, che ha utilizzato i dati del Nurses' Health Study II, ha evidenziato che il consumo di bevande zuccherate prima della gravidanza era correlato allo sviluppo del GDM (120). Più precisamente, il consumo di oltre 5 bevande alla cola zuccherate alla settimana aumentava del 22% il rischio di diabete gestazionale. È importante notare che questo studio non ha esaminato i succhi di frutta nell'analisi, e i risultati erano specifici per le bevande alla cola zuccherate.

Inoltre, un ulteriore studio ha esplorato la relazione tra il consumo di bevande analcoliche zuccherate prima della gravidanza e il rischio di GDM, trovando un'associazione positiva. Questo legame è rimasto significativo anche dopo aver tenuto conto di potenziali fattori confondenti, come la storia familiare di diabete, l'indice di massa corporea (BMI), l'assunzione totale di calorie e di fibre (121).

I possibili meccanismi alla base degli effetti osservati delle bevande zuccherate sulle complicazioni della gravidanza potrebbero coinvolgere percorsi legati alla sensibilità all'insulina e all'infiammazione. La gravidanza normale è caratterizzata da una ridotta sensibilità all'insulina nei tessuti periferici, un fenomeno che risulta particolarmente pronunciato nelle donne in sovrappeso o in quelle affette da diabete gestazionale (GDM) (122). Questi effetti possono essere aggravati da una dieta ricca di zuccheri. Una minore sensibilità all'insulina può portare a intolleranza al glucosio, che è un noto fattore di rischio per preeclampsia e parto pretermine, ed è anche una delle caratteristiche distintive del GDM (123,124). Inoltre, un maggiore consumo di zucchero è associato ad aumentate concentrazioni circolanti di citochine pro-infiammatorie, in particolare nelle persone con ridotta tolleranza al glucosio (125). Le elevate concentrazioni di queste citochine sono, a loro volta, correlate con GDM, preeclampsia e parto pretermine (126).

3.5 Fibre

Le fibre sono una componente importante di una dieta sana per il trattamento del diabete. Una meta-analisi su studi relativi al diabete ha evidenziato che una dieta ricca di fibre è essenziale per una gestione efficace della malattia, contribuendo a migliorare il controllo glicemico, i lipidi, il peso corporeo e i marcatori infiammatori, e riducendo la mortalità prematura. Gli effetti positivi sono stati osservati per qualsiasi tipo di fibra, a qualsiasi dose e per qualsiasi tipo di diabete. Si suggerisce che un aumento dell'assunzione di fibre di 15-35 g al giorno possa rappresentare un obiettivo ragionevole (127). L'assunzione di fibre alimentari provenienti da diversi tipi di alimenti durante la metà della gravidanza è risultata associata a un ridotto rischio di GDM. In particolare, una dieta ricca di fibre totali e fibre da frutta può contribuire a migliorare i livelli di glicemia (128). Inoltre, uno studio randomizzato controllato ha evidenziato che il consumo di mirtilidietetici e l'assunzione di fibra solubile hanno ridotto il rischio di GDM nelle donne obese (129). Gli effetti preventivi e migliorativi delle fibre alimentari sul diabete gestazionale sono stati ampiamente documentati in numerosi studi. Tuttavia,

gli studi sugli effetti di integratori di fibre aggiuntive e sui diversi tipi e dosi di fibre alimentari sul diabete gestazionale sono ancora relativamente pochi. Per colmare questa lacuna, questo studio ha condotto una meta-analisi basata su una ricerca sistematica di studi clinici randomizzati, con l'obiettivo di valutare gli effetti dell'arricchimento di fibre sugli indicatori di controllo glicemico, lipidico, sugli esiti della gravidanza e sugli esiti neonatali nel contesto del diabete gestazionale. Inoltre, sono state effettuate analisi di sottogruppi per esplorare le differenze derivanti dal tipo di fibre alimentari e dalla quantità di arricchimento in relazione a questi esiti (130).

La fibra alimentare svolge un ruolo fondamentale nel controllo del glucosio postprandiale e nella risposta insulinica nei pazienti diabetici. È stato dimostrato che l'assunzione di fibre rallenta lo svuotamento gastrico nei soggetti sani e, in modo simile, l'effetto delle fibre solubili nel migliorare la glicemia postprandiale nei pazienti con diabete di tipo 2 è associato a uno svuotamento gastrico più lento (131). Durante un intervento a breve termine, l'aumento dell'assunzione di fibre solubili ha portato a un miglioramento significativo dei livelli di glucosio nel sangue, della resistenza all'insulina e dei profili metabolici nei diabetici, ma non ha avuto effetto sulla secrezione insulinica (132).

Anche la fibra insolubile di avena può influenzare efficacemente il metabolismo del glucosio, con l'effetto più pronunciato nei soggetti con glucosio a digiuno alterato, anche quando assunta da sola (133). I diversi tipi di fibra alimentare possono variare nell'assorbimento e nel metabolismo dei carboidrati (134). In Cina, un'analisi prospettica ha esaminato l'associazione tra l'assunzione di fibre alimentari e il rischio di sviluppare prediabete. I risultati hanno mostrato che la fibra proveniente dalla frutta, ma non quella dai cereali, dai legumi o dalle verdure, era inversamente associata al rischio di prediabete. L'assunzione di fibre totali, solubili e provenienti dalla frutta è risultata associata a un rischio inferiore di sviluppare il prediabete (135). Tradizionalmente, si ritiene che la viscosità e la solubilità siano le principali ragioni per cui le fibre alimentari migliorano il controllo glicemico. Tuttavia, uno studio che ha utilizzato l'estrazione

enzimatica di fibre insolubili (BIF) e solubili (BSF) da orzo ha confrontato gli effetti antidiabetici e ha scoperto che entrambe avevano effetti ipoglicemici e lipidemici, ma agivano probabilmente attraverso meccanismi differenti nella flora intestinale (136).

3.5.1 Integrazione di fibra

Studi hanno mostrato che l'arricchimento di fibre alimentari ha migliorato significativamente la glicemia a digiuno, la glicemia postprandiale e l'emoglobina glicata nei pazienti con diabete gestazionale. Inoltre, le fibre insolubili si sono rivelate più efficaci nel migliorare la glicemia a digiuno, in linea con i risultati di uno studio precedente di Kabisch (137), suggerendo che ci sono altri fattori, oltre alla viscosità e alla solubilità, che influenzano il miglioramento glicemico indotto da diversi tipi di fibra.

3.6 Terapia farmacologica

3.6.1 Terapia insulinica

L'insulina è da sempre il trattamento di scelta per il diabete gestazionale (GDM) quando i livelli di glucosio nel sangue della madre restano elevati nonostante il trattamento nutrizionale (138). Circa il 50% delle donne con GDM necessita di terapia insulinica per mantenere i livelli di glucosio nella norma (139,140), utilizzando una combinazione di insulina a lunga durata d'azione la sera, per controllare i livelli di glucosio a digiuno, e insulina a rapida azione durante i pasti, quando necessario. In alcuni casi, può essere richiesto anche l'uso di insulina a lunga durata d'azione durante il giorno per gestire l'iperglicemia prima dei pasti principali.

Nel terzo trimestre di gravidanza, potrebbe rendersi necessaria una riduzione delle dosi di insulina, riflettendo probabilmente un miglioramento della sensibilità insulinica materna che si verifica fisiologicamente in questa fase (141,142). Tuttavia, una riduzione significativa della dose di insulina, associata a episodi ricorrenti di ipoglicemia materna, rallentamento della crescita fetale o preeclampsia, potrebbe

indicare una compromissione della funzione placentare (143), con implicazioni sui tempi del parto e sulla necessità di un monitoraggio ostetrico più intensivo.

I principali fattori di rischio per la necessità di terapia insulinica includono una diagnosi precoce di GDM (144), l'entità e la modalità di innalzamento delle soglie diagnostiche nel test da carico con glucosio (OGTT) a 2 ore dopo 75 g di glucosio (145), nonché l'etnia (145). Altri fattori di rischio, come l'età gestazionale, i livelli di HbA1c al momento della diagnosi, l'indice di massa corporea (BMI) e la storia familiare di diabete, contribuiscono solo in minima parte al rischio di dover ricorrere alla terapia insulinica, che rappresenta solo il 9% del rischio totale (146). Un recente studio australiano ha identificato i seguenti fattori predittivi indipendenti per l'uso di insulina: età materna superiore ai 30 anni, storia familiare di diabete, obesità pregravidica, precedente GDM, diagnosi precoce di GDM, glicemia a digiuno $\geq 5,3$ mmol/L (96 mg/dL) e HbA1c $\geq 5,5\%$ (37 mmol/mol) (147). Inoltre, l'uso di insulina sembra correlato al numero di fattori predittivi presenti: fino al 93% delle donne con 6-7 fattori di rischio necessita di terapia insulinica, rispetto a meno del 15% di quelle con 0-1 fattore di rischio (147).

3.6.2 Farmacoterapia orale

Le opzioni farmacologiche orali per il trattamento del diabete gestazionale (GDM) comprendono gliburide e metformina. Rispetto alla terapia insulinica, i farmaci orali offrono vantaggi in termini di costo-efficacia, aderenza al trattamento e accettabilità (148). Tuttavia, permangono dubbi riguardo alla loro efficacia e sicurezza, soprattutto a lungo termine, motivo per cui l'insulina rimane generalmente il trattamento di prima linea, previa modifica dello stile di vita.

L'uso della metformina durante la gravidanza sta crescendo (145), sebbene rimanga controverso. Ciò è dovuto alle preoccupazioni relative agli effetti a lungo termine del farmaco, inclusi i potenziali impatti sulla programmazione metabolica del feto, dato che

alcuni studi suggeriscono che le concentrazioni di metformina nella circolazione materna e fetale siano simili (146).

3.7 Attività fisica

Gli episodi acuti di attività fisica sembrano avere un impatto sui livelli di glucosio materno a breve termine, contribuendo a ridurre i livelli di glucosio nel sangue e insulina nelle donne incinte. Ad esempio, 30 minuti di esercizio sul tapis roulant hanno portato a una riduzione significativa dei livelli di glucosio e insulina nelle donne incinte sane (149). In donne a rischio di diabete gestazionale (GDM), 20 minuti di ciclismo a intensità moderata dopo un test di tolleranza al glucosio orale hanno ridotto le escursioni glicemiche e i livelli di insulina entro una o due ore dall'ingestione di glucosio (150). Tuttavia, non è stato osservato un effetto a lungo termine sui livelli di glucosio, quando le misurazioni continue sono state eseguite fino a 48 ore dopo l'attività fisica (150).

Risultati simili sono stati osservati dopo il cammino: le donne a rischio di GDM hanno mostrato una riduzione dei livelli di glucosio nel sangue, che era correlata alla durata e all'intensità dell'esercizio, con i livelli di glucosio che si allineavano entro poche ore dall'attività fisica (151). Tra le donne con GDM, una camminata a bassa intensità subito dopo un pasto ha ridotto i livelli di glucosio a 1 ora, ma non a 2 ore (152). Camminare a intensità moderata dopo il pasto ha avuto effetti più duraturi, con una riduzione visibile dei livelli di glucosio per due o tre ore, dopo le quali i livelli di glucosio sono tornati a livelli simili a quelli di riposo (153). Anche andare in bicicletta a intensità leggera e moderata ha prodotto effetti simili a quelli del cammino, con un effetto decrescente sui livelli di glucosio nel sangue, sempre in modo "dose-dipendente", cioè con effetti più evidenti a intensità maggiore (154).

In sintesi, l'attività fisica sembra avere effetti temporanei ma significativi sui livelli di glucosio nel sangue, con una riduzione che dura per alcune ore, ma senza effetti a lungo termine, come dimostrato dai vari studi. Pertanto, l'attività fisica di breve durata sembra

avere il potenziale per gestire acutamente la glicemia nelle donne incinte, anche se non è un sostituto per un controllo glicemico a lungo termine.

Gli effetti a lungo termine dell'attività fisica durante la gravidanza, in particolare nelle donne con diabete gestazionale (GDM), sono ancora oggetto di studio, poiché gli effetti potrebbero essere direttamente correlati al metabolismo del glucosio o influenzare esiti della gravidanza per i quali il metabolismo del glucosio gioca un ruolo, come ad esempio peso alla nascita e complicazioni come disturbi ipertensivi, macrosomia, distocia delle spalle, ipoglicemia neonatale e ittero.

L'esercizio di resistenza è stato dimostrato efficace nel ridurre la necessità di insulina nelle donne con GDM (155). Inoltre, un regime di ciclismo a intensità moderata tre volte alla settimana, combinato con una dieta sana, ha prodotto livelli di glucosio nel sangue settimanali che risultavano simili a quelli ottenuti con insulina combinata con la dieta (146). In questo contesto, le donne che praticavano esercizio fisico erano riuscite a gestire i livelli glicemici senza necessità di insulina (156). Tuttavia, uno studio in cui l'esercizio fisico combinava ciclismo a intensità moderata e camminata tre o quattro volte alla settimana non ha mostrato effetti significativi sui livelli di glucosio giornalieri o sui valori di HbA1c (157).

Per quanto riguarda gli esiti della gravidanza legati al GDM, gli effetti dell'esercizio fisico sono meno chiari. I protocolli di ricerca spesso combinano attività fisica con altri interventi sullo stile di vita, come la dieta o il monitoraggio della glicemia, rendendo difficile attribuire gli effetti esclusivamente all'esercizio fisico. Una revisione Cochrane del 2018 ha concluso che gli effetti dell'esercizio fisico come intervento singolo nel GDM erano limitati. La documentazione più forte riguardava la combinazione di alimentazione sana, attività fisica e automonitoraggio dei livelli glicemici. Questi interventi combinati hanno mostrato un potenziale per ridurre il rischio di bambini LGA (grande per l'età gestazionale), ma a costo di induzioni del travaglio più frequenti (18).

CAPITOLO 4: LO STUDIO

4.1 Scopo dello studio

Nelle donne con diabete gestazionale sono frequenti le iperglicemie. Lo scopo dello studio è proprio quello di andare a verificare la frequenza con cui queste si verificano, e analizzare se tale frequenza diminuisce con l'integrazione di fibra solubile in associazione ad una dieta a basso indice glicemico frazionata in sei pasti al giorno (3 principali + 3 spuntini). Come riportato nei capitoli precedenti, la fibra ha un ruolo fondamentale nel controllo glicemico, In particolare, la fibra solubile è nota per la sua capacità di modulare la risposta glicemica postprandiale, ridurre l'assorbimento di zuccheri e migliorare la sensibilità all'insulina.

Lo studio andrà a valutare gli effetti benefici della fibra solubile sulla gestione dei livelli glicemici e sul benessere metabolico durante la gravidanza.

L'obiettivo è quello di ridurre la variabilità glicemica: la fibra solubile può rallentare l'assorbimento dei carboidrati e quindi ridurre i picchi glicemici dopo i pasti, contribuendo a un miglior controllo della glicemia nelle donne con diabete gestazionale, evitando quindi, iperglicemie post-prandiali.

4.2 Materiali e metodi

Per condurre lo studio, è stata utilizzata fibra solubile derivata principalmente da polpa di arancia (pectina), e altre fonti di fibra solubile. La pectina è un polisaccaride che si trova principalmente nelle pareti cellulari di frutta come mele, agrumi e pere, ed è conosciuta per sua capacità di formare un gel in presenza di acqua. Questo, può rallentare lo svuotamento dello stomaco e ridurre la velocità di assorbimento degli zuccheri nel sangue, aiutando a migliorare i livelli glicemici postprandiali. L'integratore di fibra solubile utilizzato, ha potenziali effetti benefici per il controllo della glicemia e la gestione del peso, particolarmente utile nelle persone con diabete gestazionale.

La somministrazione di fibra solubile avviene per via orale.

Lo studio ha durata di un mese, suddiviso in due parti: i primi 15 giorni le pazienti seguono un'alimentazione attentamente studiata per contrastare il diabete gestazionale, mentre i successivi 15 giorni alla dieta viene aggiunta la fibra solubile.

In sintesi, lo studio avrebbe l'obiettivo di esplorare se l'integrazione di fibra solubile alla dieta possa essere una strategia nutrizionale utile per migliorare la gestione del diabete gestazionale e ridurre i rischi sia per la madre che per il bambino.

Per la misurazione delle glicemia le pazienti hanno utilizzato un glucometro portatile, tenendo traccia delle varie misurazioni attraverso un diario glicemico in cui vengono scritti i valori durante la giornata. Tali misurazioni sono state richieste alle pazienti sia durante la sola dieta, sia dopo l'integrazione con la fibra solubile.

Le partecipanti sono state monitorate attentamente per il controllo dei livelli glicemici.

Design dello studio: studio pre-post in cui vengono confrontati i livelli glicemici delle partecipanti prima e dopo l'integrazione di fibra solubile.

4.2.1 Caratteristiche del campione e criteri di inclusione

Genere: solo donne, poiché il diabete gestazione è una condizione esclusiva delle donne in gravidanza;

Età: le partecipanti rientrano nella fascia di età specifica 18-40 anni;

Diagnosi di diabete gestazionale: le donne devono avere una diagnosi documentata di diabete gestazionale, che deve essere basata su un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Tale diagnosi è avvenuta in tutte le pazienti, prima dell'inizio dell'intervento.

Le pazienti incluse nello studio sono clinicamente stabili, e non presentano altre condizioni che potrebbero interferire con i risultati dello studio.

Trattamento concomitante: nello studio sono state incluse solo donne che non stanno assumendo insulina ne farmaci ipoglicemizzanti orali.

Sono state escluse del campione:

- donne con diabete di tipo 1 o diabete pre-gestazionale

- Gravidanza multipla (gemellare o superiore) in quanto può influenzare la gestione glicemica e non rispecchierebbe la popolazione target di studio
- Uso di insulina per evitare fattori confondenti; sarebbe poi complesso definire se gli eventuali benefici sarebbero dovuti al farmaco o alla fibra solubile e dieta.

4.2.2 Strumenti per la raccolta e l'analisi dei dati

Per la raccolta dei dati sono stati utilizzati i diari glicemici per pazienti con diabete gestazionale, ne viene riportato il modello (Allegato 1). Il diario glicemico viene fatto compilare ad ogni paziente per un mese, per tenere traccia dell'andamento glicemico durante tutto il trial. Il diario glicemico è strutturato in modo da riportare le glicemie durante i momenti principali della giornata: a digiuno, dopo la colazione, dopo pranzo e dopo cena, mentre per l'analisi dei dati è stato utilizzato il software Excel.

Per l'analisi statistica dei dati è stato utilizzato il test di McNemar per confrontare dati appaiati e verificare se vi è una differenza significativa tra le due condizioni.

Un p-value < 0,01 sarà considerato statisticamente significativo.

Per l'analisi della variabilità dei valori di glicemia prima e dopo l'integrazione è stato utilizzato il test t di student per campioni appaiati. Un p-value inferiore a 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

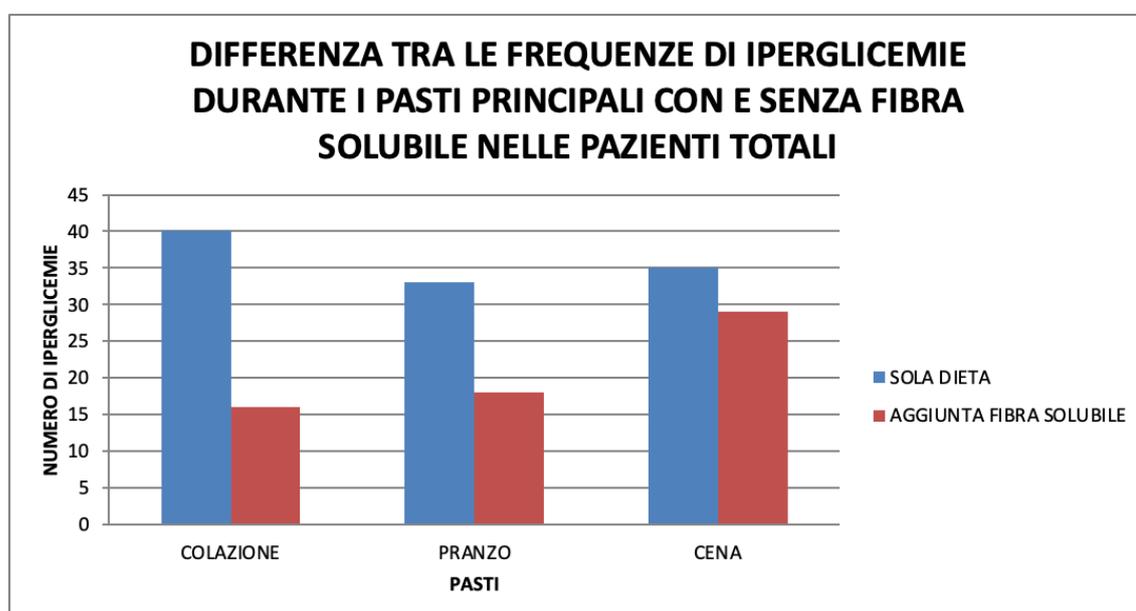
4.3 Analisi statistica delle frequenze di iperglicemia prima e dopo integrazione di fibra solubile in tutte le pazienti

Come riportato dalla seguente tabella, la frequenza delle iperglicemie post prandiali (glicemia superiore a 129 mg/L dopo i pasti principali), è molto differente prima e dopo l'integrazione con la fibra solubile.

	SOLA DIETA	AGGIUNTA DI FIBRA
COLAZIONE	40	16
PRANZO	33	18
CENA	33	29

frequenze delle iperglicemie dopo i pasti principali prima e dopo l'assunzione di fibra solubile

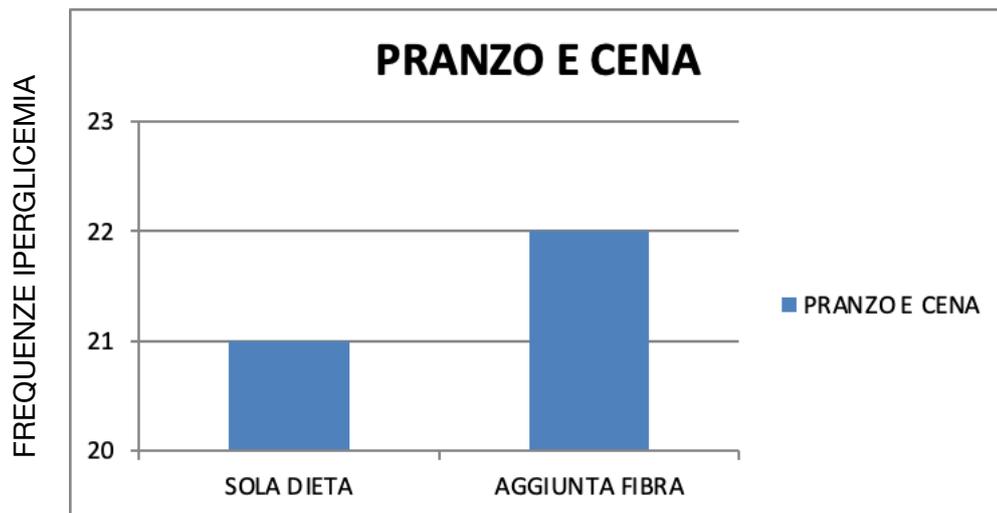
Per rendere più chiara la differenza tra la sola dieta e l'aggiunta dell'integrazione, viene riportato un istogramma a blocchi, in cui si vedono riportati i tre pasti principali in relazione con la frequenza delle iperglicemie.

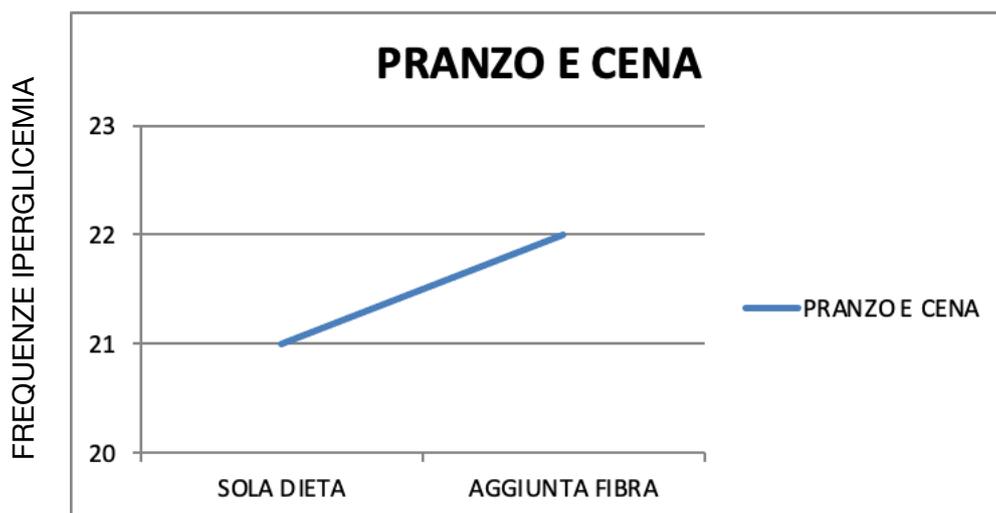


Il grafico mostra come durante il periodo di sola dieta, la frequenza delle iperglicemie è più alta rispetto al periodo in cui alle pazienti viene fatta aggiungere la fibra solubile. Tale differenza è evidente soprattutto dopo la colazione, in quanto è il pasto in cui vengono introdotte meno fibre alimentari rispetto agli altri due. Durante il pranzo e la cena vengono comunemente ingerite più fibre, con verdura e legumi e prodotti integrali, mentre a colazione il fabbisogno di fibra è più difficile da soddisfare. Non solo, è importante considerare che la colazione tradizionalmente consumata in Italia è di tipo

dolce, per cui nonostante vengano utilizzati prodotti senza zuccheri aggiunti o dolcificanti artificiali, mantenere stabile la glicemia con la sola alimentazione resta più complesso. Di fatto, la frequenza delle iperglicemie senza integrazione di fibra, è in assoluto più alta dopo la colazione rispetto agli altri pasti della giornata. Va anche considerato, che non tutte le pazienti assumono la fibra solubile nello stesso momento della giornata, e che la maggior parte di esse lo assume proprio a colazione, per cui è necessario fare un discorso più approfondito, in modo da verificare senza fattori confondenti quando la fibra solubile influisce sulla stabilità della glicemia.

Scorporando soltanto le donne che assumono la fibra solubile a pranzo e a cena, otteniamo tali risultati.



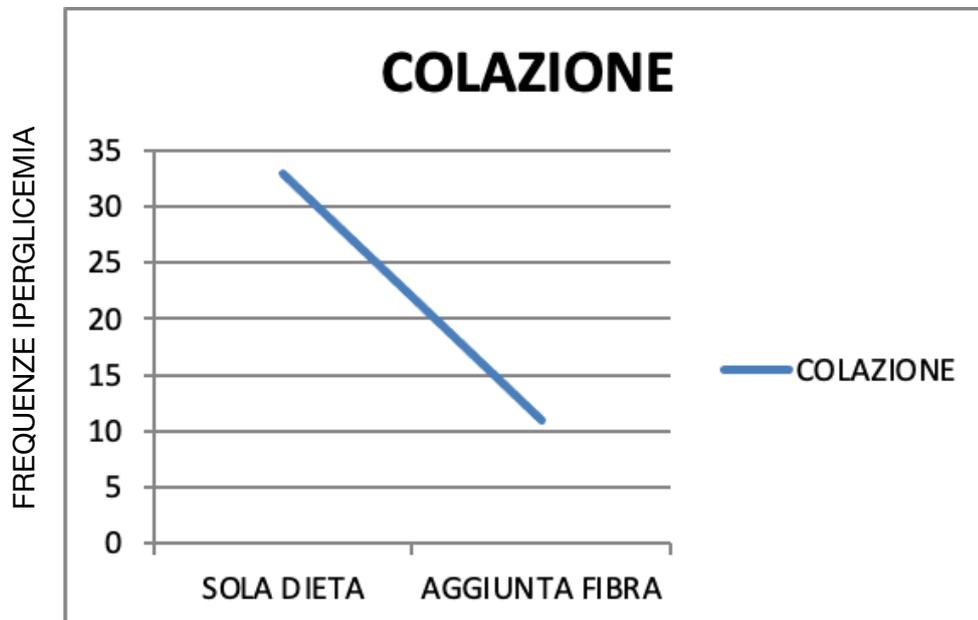
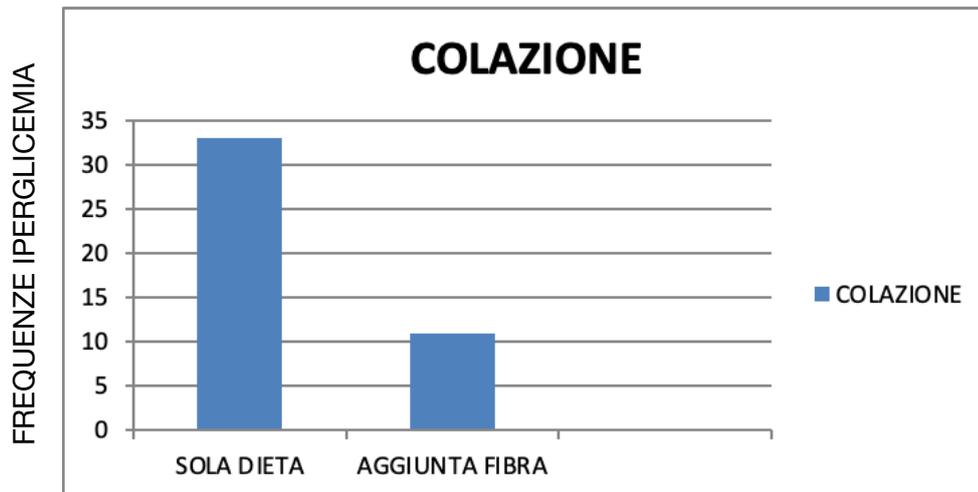


In questi grafici si può notare come, nelle pazienti che assumono la fibra solubile a pranzo e cena, non vi è un forte impatto nella diminuzione della frequenza delle iperglicemie rispetto a quanto viene fatto dalla sola dieta. Questo conferma quanto detto sopra, ovvero che il pranzo e la cena sono già ricchi di fibra, e un supplemento, nel nostro studio, non ha prodotto significativi vantaggi.

L'analisi statistica condotta sui dati combinati di pranzo e cena in tutte le pazienti, ha prodotto i seguenti risultati: le iperglicemie con la sola dieta sono in totale leggermente più alte rispetto alle iperglicemie dopo l'aggiunta della fibra solubile, nel totale delle pazienti. Sebbene la frequenza delle iperglicemie sia diminuita con l'integrazione di fibra (57 vs 44), il p-value di 0,1048 è superiore alla soglia di significatività di 0,05. Pertanto, non possiamo rifiutare l'ipotesi nulla, e la differenza nella frequenza delle iperglicemie tra i due periodi (solo dieta e dieta con aggiunta di fibra solubile) non è statisticamente significativa.

L'integrazione di fibra sembra aver ridotto il numero totale di episodi di iperglicemia durante il pranzo e la cena, ma questa riduzione non risulta significativa dal punto di vista statistico.

Andando a scorporare invece solo le pazienti che assumono la fibra solubile a colazione, otteniamo dei risultati decisamente più interessanti. Si nota infatti come la fibra solubile in aggiunta all'alimentazione offre ottimi vantaggi in termini di calo della frequenza con cui si verificano le iperglicemie.



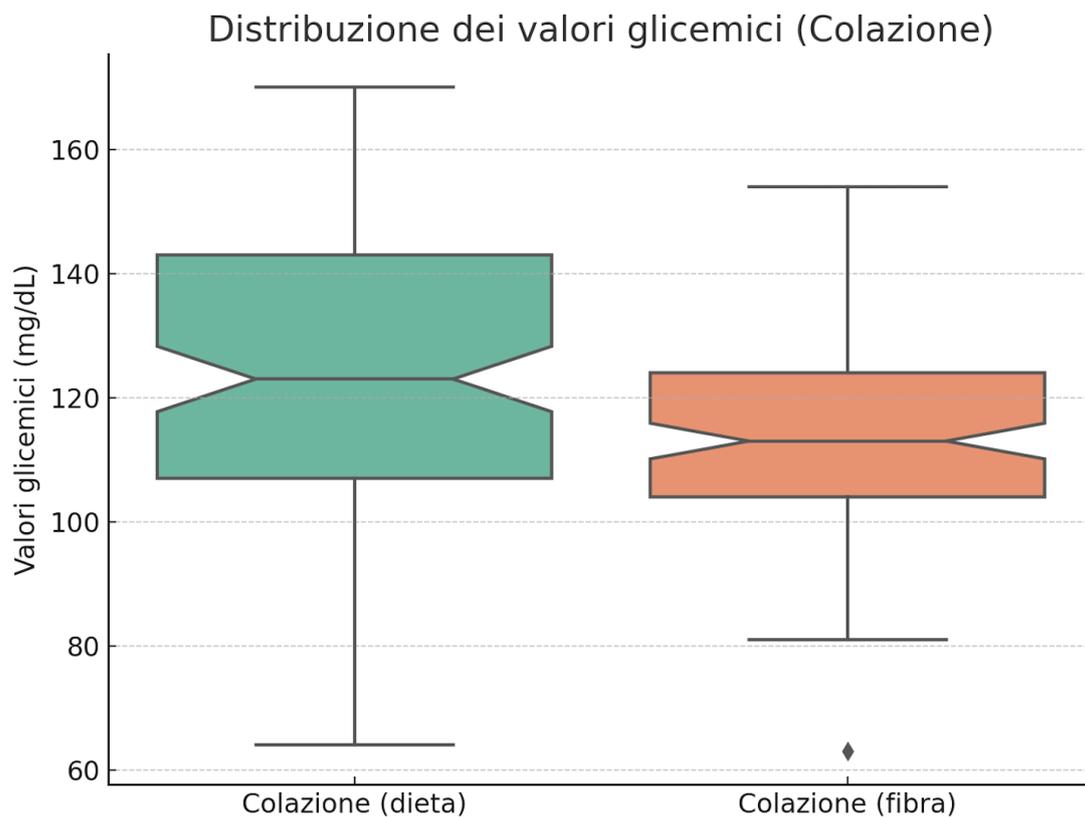
L'analisi statistica viene effettuata con un test delle proporzioni, prima con la sola dieta e successivamente con la supplementazione di fibra solubile, per valutare se la differenza è significativa.

Le iperglicemie sono state raccolte come segue:

- Con sola dieta: 40 iperglicemie su 120 misurazioni
- Con dieta + integrazione di fibra solubile: 16 iperglicemie su 120 misurazioni

Poiché i dati si riferiscono a misurazioni sulle stesse donne prima e dopo l'integrazione di fibra (dati appaiati), abbiamo applicato il test di McNemar per valutare la significatività statistica delle differenze osservate. Questo test è particolarmente indicato per confrontare risultati dicotomici (iperglicemia sì/no) in studi appaiati.

Il box plot della colazione confronta la distribuzione dei valori glicemici tra la sola dieta e la dieta con l'integrazione di fibra.



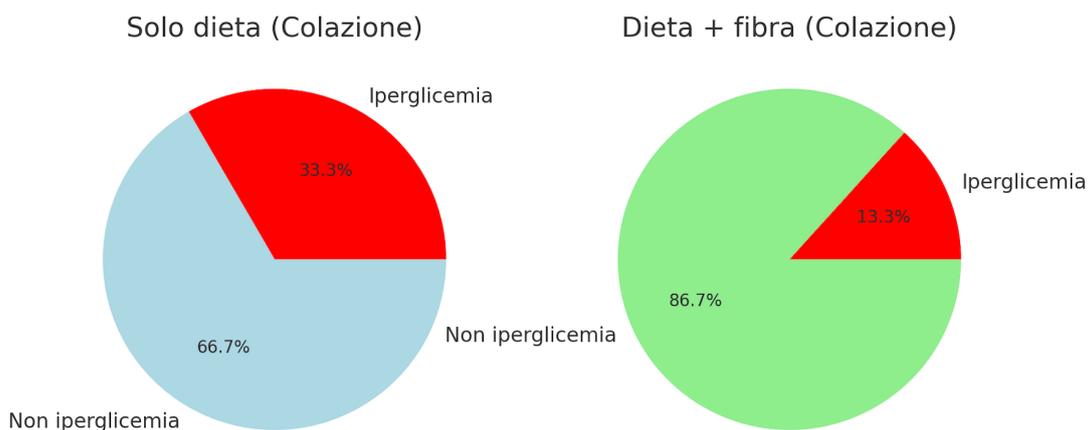
Mediana: La mediana, rappresentata dalla linea all'interno del box, sembra essere leggermente più bassa per la dieta con fibra rispetto alla sola dieta. Questo suggerisce che i valori glicemici centrali sono più bassi con l'integrazione di fibra.

Intervallo interquartile (IQR): La larghezza del box, che rappresenta l'intervallo interquartile (cioè, la differenza tra il 1° e il 3° quartile), è più stretta per la dieta con fibra. Questo indica che la variabilità dei valori glicemici è minore con l'integrazione di fibra, segnalando un miglior controllo glicemico.

Outlier: Il numero di valori anomali (outlier) sembra essere maggiore nella sola dieta rispetto alla dieta con fibra. Questo suggerisce che ci sono più episodi di valori glicemici estremamente alti con la sola dieta, segnalando potenziali iperglicemie.

L'integrazione di fibra sembra aver avuto un effetto positivo nel ridurre sia i livelli glicemici medi che la loro variabilità, suggerendo un miglior controllo della glicemia durante la colazione rispetto alla sola dieta. Il box plot dimostra chiaramente che l'aggiunta di fibra non solo abbassa i valori glicemici centrali, ma li rende anche più stabili.

Il grafico a torta rappresenta la proporzione di episodi di iperglicemia rispetto al totale delle misurazioni durante la colazione, confrontando la sola dieta e la dieta con integrazione di fibra.



Solo dieta:

- Una porzione significativa della torta è rappresentata dagli episodi di iperglicemia, indicando una frequenza maggiore di valori glicemici superiori a 129 mg/dL.
- La proporzione di non iperglicemie (misurazioni entro i limiti normali) è inferiore rispetto alla dieta con fibra.

Dieta con fibra:

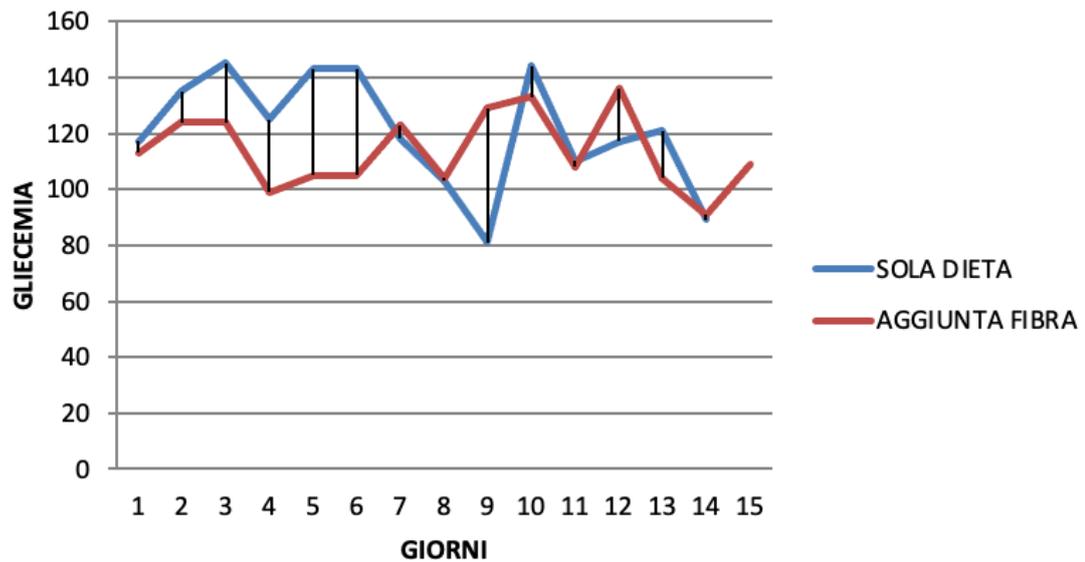
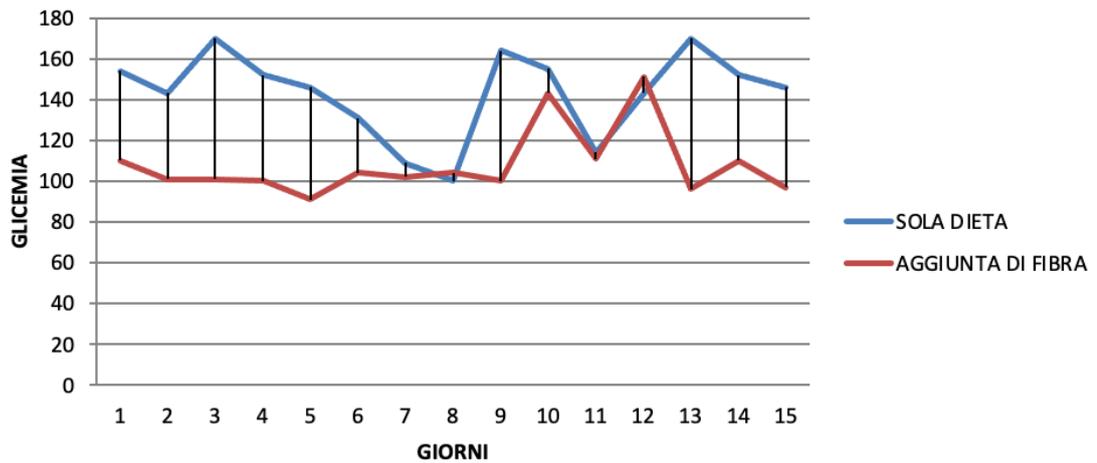
- La porzione di iperglicemie è chiaramente ridotta rispetto alla sola dieta, mostrando un miglioramento nel controllo glicemico.
- La proporzione di non iperglicemie è aumentata, suggerendo che la maggior parte delle misurazioni con l'integrazione di fibra si sono mantenute entro i valori normali.

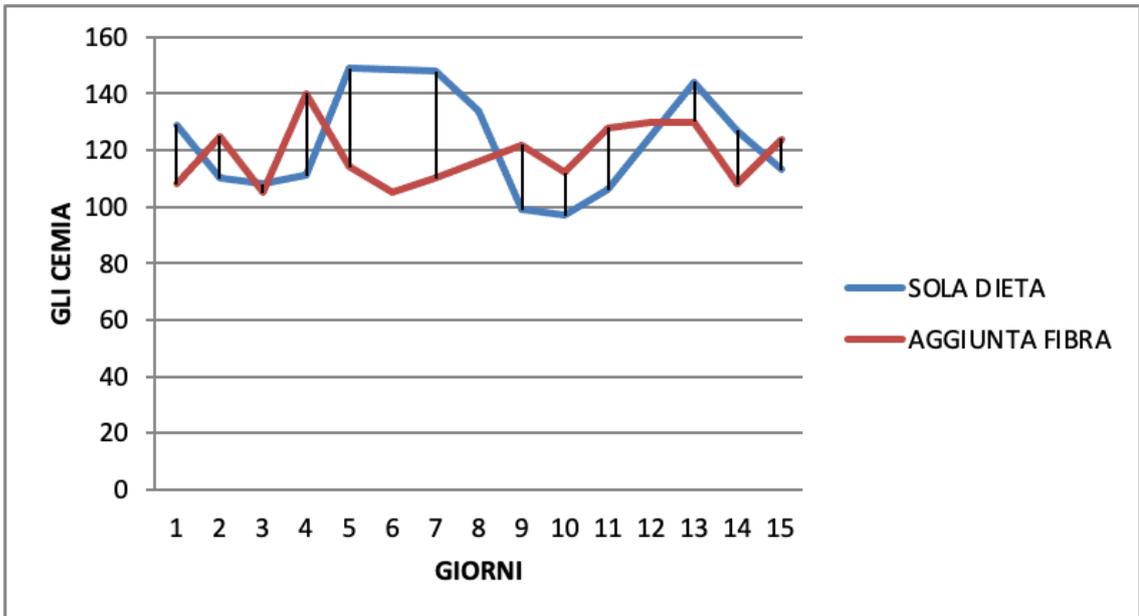
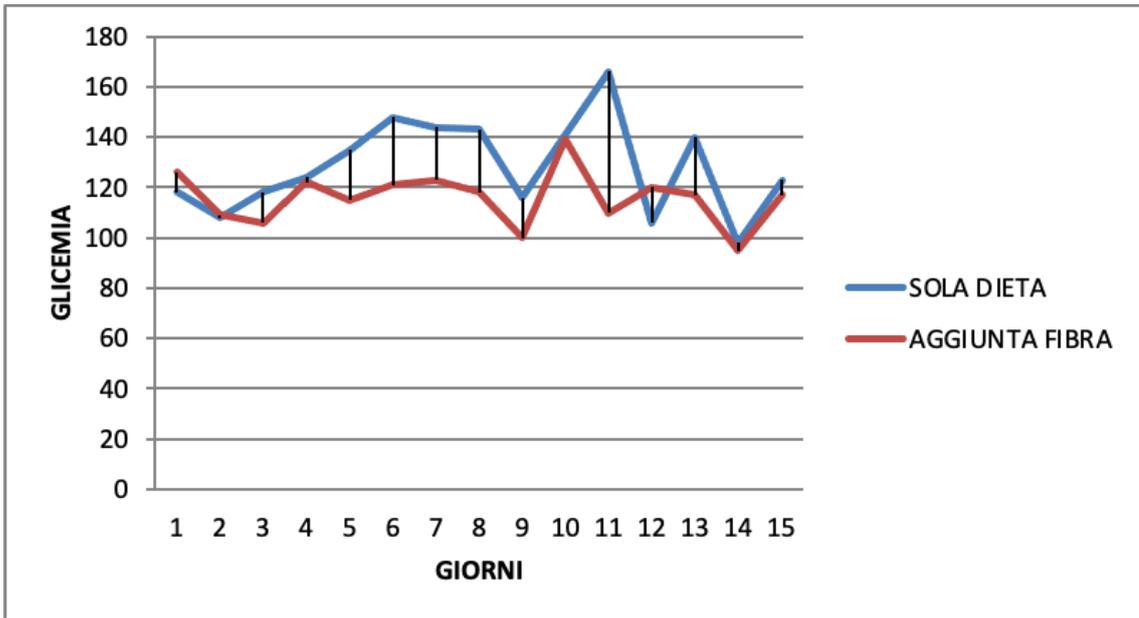
Il grafico a torta evidenzia un miglioramento significativo nel controllo glicemico con l'integrazione di fibra. L'aggiunta di fibra ha portato a una riduzione della frequenza degli episodi di iperglicemia, dimostrando che l'integrazione ha contribuito a mantenere la glicemia più stabile e a prevenire picchi glicemici elevati durante la colazione. Questo conferma l'efficacia dell'integrazione di fibra nel migliorare il controllo metabolico rispetto alla sola dieta.

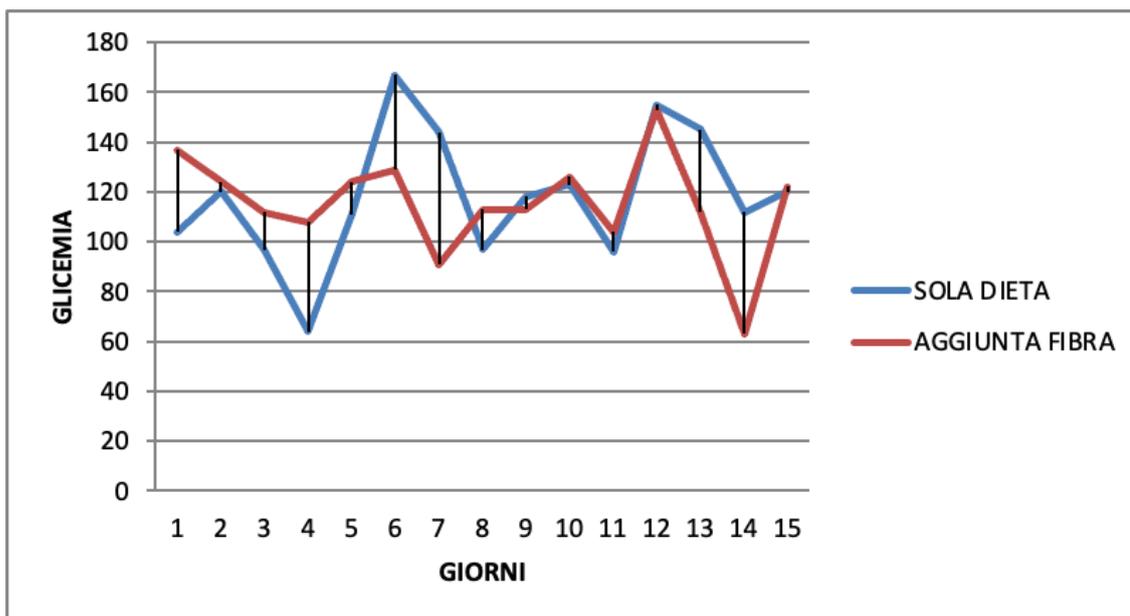
4.4 Andamento della glicemia prima e dopo l'integrazione con la fibra solubile a colazione in tutte le pazienti

Analizzando i dati, risulta opportuno verificare se l'andamento della glicemia durante il periodo di sola dieta, risulta essere meno lineare rispetto all'andamento che si va ad osservare durante il periodo di integrazione con la fibra solubile. Graficamente, possiamo osservare tale differenza per ogni paziente:

ANDAMENTO DELLA GLICEMIA DOPO COLAZIONE CON E SENZA FIBRA SOLUBILE NEI GIORNI DI TRATTAMENTO NELLE SINGOLE PAZIENTI



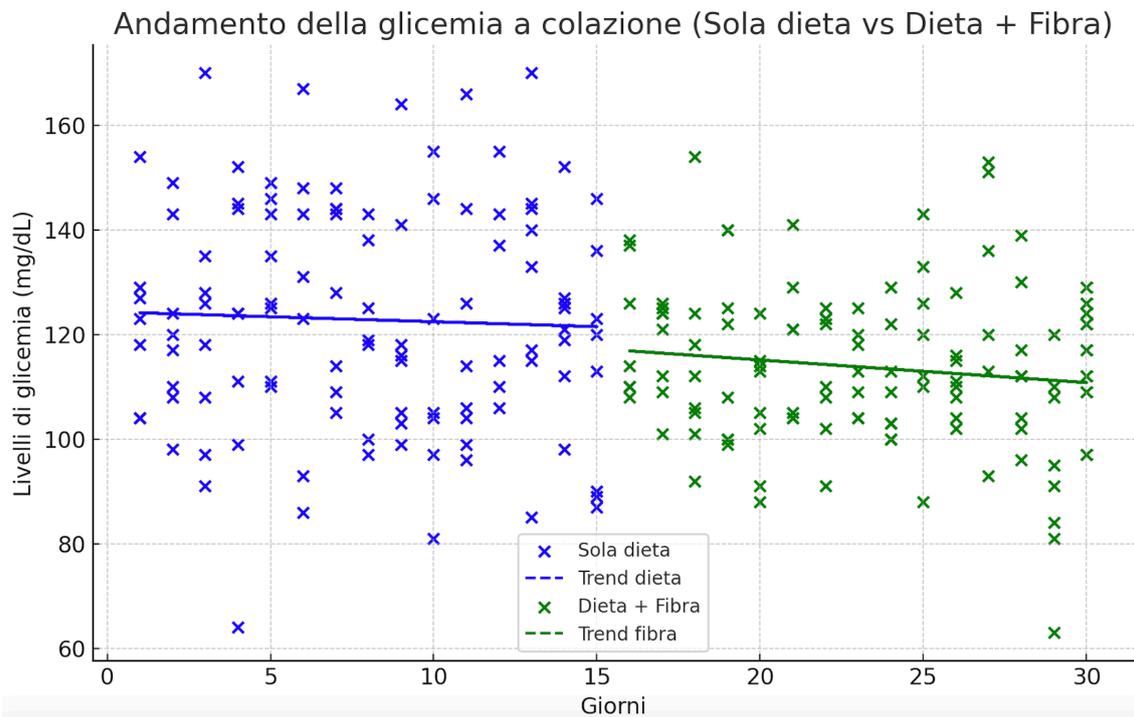




In tutte le pazienti che assumono la fibra solubile solamente a colazione, è evidente come la glicemia tende a essere più stabile, più controllata dopo la colazione. Dai grafici sopra riportati possiamo infatti notare come la linea azzurra, ovvero quella rappresentata la sola dieta, sia molto più disomogenea rispetto alla riga rossa. In oltre, la linea blu tende a toccare valori molto più alti rispetto a alla linea rossa.

Tuttavia, dai grafici sopra riportati sembra emergere che la fibra solubile lavora sul singolo pasto in cui viene introdotta, e la sua assunzione nel tempo non ne potenzia gli effetti. In altre parole, i valori dopo 10 giorni di assunzione di fibra solubile, non sono migliori o più promettenti dei valori registrati al secondo giorni di assunzione. Questo indica che la fibra solubile ha potere ipoglicemizzante nel pasto in cui viene assunta, in questo caso la colazione.

Nel seguente grafico si riesce a visualizzare l'andamento della glicemia di tutte le pazienti, prima con la sola dieta e successivamente con l'integrazione della fibra solubile.



4.5 Risultati

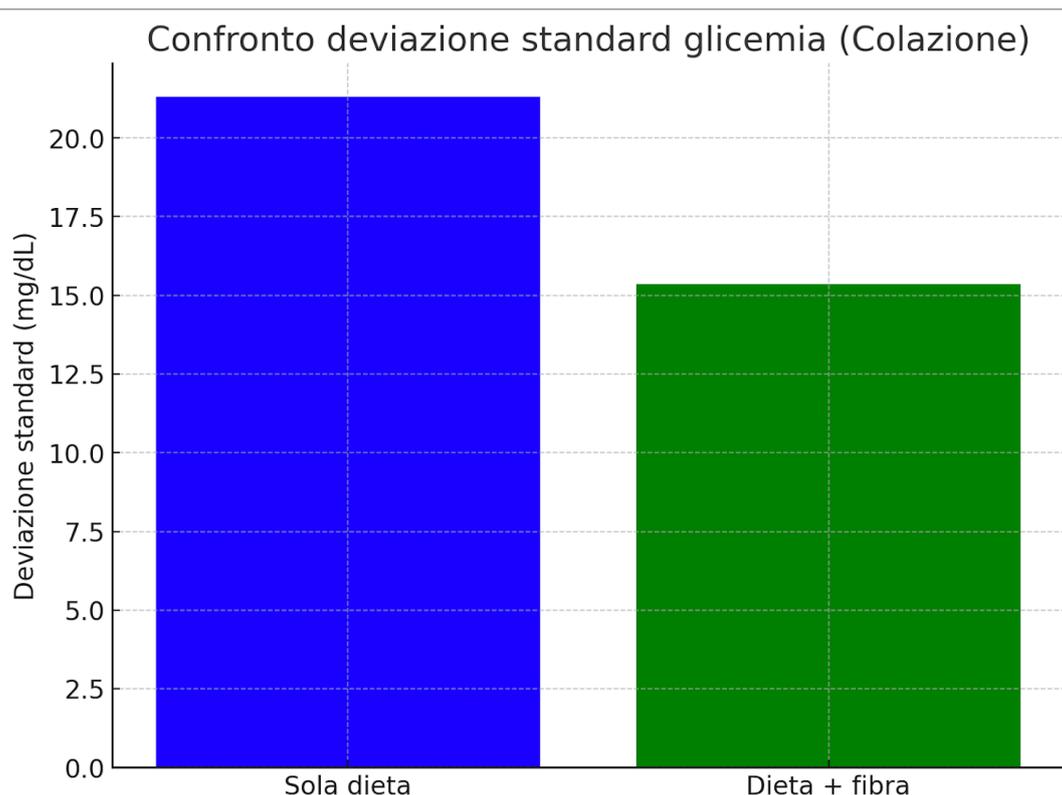
Per quanto riguarda l'analisi statistica della valutazione della diminuzione della frequenza delle iperglicemie prima e dopo l'integrazione con la fibra solubile, il test di McNemar ha restituito un p-value di 0,00072, che è inferiore al livello di significatività di 0,01. Questo ci consente di rifiutare l'ipotesi nulla e affermare che l'integrazione di fibra a colazione riduce significativamente la frequenza delle iperglicemie rispetto alla sola dieta. L'analisi indica quindi che l'aggiunta di fibra ha un effetto positivo nel controllo glicemico delle pazienti.

Analizzando i dati per capire se l'andamento glicemico fosse più lineare nelle pazienti con l'integrazione rispetto alle pazienti senza, abbiamo i seguenti risultati:

- la deviazione standard, indicatore della variabilità glicemica, presenta un valore di 21,38mg/dL nel periodo di sola dieta, mentre presenta un valore di 15,27 mg/dL nel

periodo in cui viene aggiunta la fibra solubile. Questo significa che l'integrazione di fibra sembra ridurre la variabilità glicemica rispetto alla sola dieta.

- La media dei livelli glicemici è più bassa con l'aggiunta della fibra (113,82 mg/dL), contro i 122,82 mg/dL della sola dieta.



Il grafico a barre che confronta la deviazione standard dei valori glicemici a colazione per la sola dieta e la dieta con integrazione di fibra evidenzia la variabilità dei livelli di glicemia nei due regimi alimentari.

Sola dieta: La barra relativa alla sola dieta mostra una deviazione standard più elevata, il che significa che i valori glicemici tendono a variare di più rispetto alla media. Questo indica una maggiore instabilità nei livelli di glicemia durante la colazione quando viene seguita solo la dieta.

Dieta con fibra: La barra relativa alla dieta con fibra mostra una deviazione standard più bassa, indicando una minore variabilità glicemica. Questo suggerisce che l'aggiunta di fibra ha contribuito a mantenere i valori glicemici più stabili, con meno fluttuazioni rispetto alla sola dieta.

La riduzione della deviazione standard nella dieta con integrazione di fibra indica che l'aggiunta di fibra ha reso i livelli glicemici più prevedibili e stabili. Questo è particolarmente importante per la gestione del diabete, poiché la stabilità glicemica riduce il rischio di episodi iperglicemici o ipoglicemici. Un controllo più stabile della glicemia può contribuire a un migliore stato di salute generale per le pazienti con diabete gestazionale.

Test t per campioni appaiati: considerando statisticamente significativo un p-value inferiore a 0,05, il test ha un p-value molto inferiore (0,00058), indicando così che la differenza tra le medie glicemiche nei due gruppi è statisticamente significativa. Ciò significa che l'integrazione di fibra ha un impatto significativo nel ridurre i livelli di glicemia rispetto alla sola dieta.

CONCLUSIONI

L'analisi statistica condotta per confrontare la frequenza delle iperglicemie durante la colazione nei periodi di sola dieta e dieta con integrazione di fibra ha rivelato risultati significativi, che supportano l'ipotesi che l'integrazione di fibra riduca la frequenza degli episodi iperglicemici nelle donne con diabete gestazionale.

Durante il periodo di sola dieta, si sono registrati 40 episodi di iperglicemia (valori di glicemia >129 mg/dL), mentre con l'integrazione di fibra la frequenza è scesa a 16 episodi. Questa marcata riduzione indica che l'aggiunta di fibra alla dieta ha avuto un effetto positivo nel migliorare il controllo glicemico.

Il test di McNemar, utilizzato per confrontare i dati appaiati (stesse pazienti prima e dopo l'integrazione), ha restituito un p-value di 0,00072, nettamente inferiore alla soglia di significatività di 0,01. Questo risultato ci permette di rifiutare l'ipotesi nulla, concludendo che l'integrazione di fibra solubile a colazione ha portato a una riduzione significativa della frequenza di iperglicemie rispetto alla sola dieta.

Questi risultati indicano che l'integrazione a colazione di fibra solubile nella dieta delle donne con diabete gestazionale può contribuire a un miglior controllo glicemico, riducendo il numero di episodi di iperglicemia postprandiale. La riduzione delle iperglicemie è particolarmente importante per minimizzare i rischi associati al diabete gestazionale, sia per la madre che per il bambino. Un controllo più efficace dei livelli di glicemia può ridurre il rischio di complicanze durante la gravidanza, favorendo un decorso più regolare e sicuro.

L'integrazione di fibra solubile a colazione si dimostra quindi una strategia efficace per ridurre la frequenza degli episodi di iperglicemia in donne con diabete gestazionale. Il risultato suggerisce che l'aggiunta di fibra potrebbe essere considerata come parte integrante delle raccomandazioni dietetiche per migliorare il controllo glicemico in questa popolazione, contribuendo così alla prevenzione di complicazioni legate al diabete gestazionale.

L'analisi statistica condotta sui dati glicemici relativi alla colazione, sia durante il periodo di sola dieta che durante il periodo di integrazione di fibra, ha evidenziato differenze significative in termini di andamento e controllo glicemico.

I risultati mostrano una riduzione significativa dei livelli medi di glicemia durante la colazione quando viene aggiunta la fibra solubile rispetto alla sola dieta. In particolare:

- La glicemia media con la sola dieta è stata di 122,82 mg/dL, mentre con l'integrazione di fibra è scesa a 113,82 mg/dL.
- Il test t per campioni appaiati ha confermato che questa differenza è statisticamente significativa (p-value = 0,00058). Questo indica che l'aggiunta di fibra ha un effetto rilevante sulla riduzione dei livelli glicemici postprandiali durante la colazione, migliorando così il controllo glicemico.

Un altro aspetto importante emerso dall'analisi è la diminuzione della variabilità glicemica con l'integrazione di fibra. La deviazione standard dei valori di glicemia è diminuita da 21,38 mg/dL con la sola dieta a 15,27 mg/dL con la fibra. Questo indica che l'integrazione di fibra non solo abbassa la glicemia media, ma la rende anche più stabile, riducendo le fluttuazioni glicemiche.

- La riduzione della variabilità glicemica è particolarmente importante per prevenire episodi di iperglicemia o ipoglicemia, favorendo un controllo più prevedibile e regolare della glicemia.

L'analisi della regressione lineare ha mostrato che l'integrazione di fibra solubile tende a migliorare la linearità dell'andamento glicemico nel tempo rispetto alla sola dieta.

Questi risultati supportano l'ipotesi che l'integrazione di fibra solubile a colazione nella dieta delle donne con diabete gestazionale può migliorare significativamente il controllo glicemico, sia riducendo i livelli medi di glicemia postprandiale sia stabilizzando

l'andamento glicemico. Questo può avere importanti implicazioni nella gestione del diabete gestazionale, riducendo il rischio di complicazioni legate a episodi di iperglicemia.

L'integrazione di fibra a colazione, può dunque rappresentare una strategia semplice ma efficace per ottimizzare il controllo glicemico nelle pazienti con diabete gestazionale, in aggiunta a un'alimentazione equilibrata e alle altre misure terapeutiche adottate.

ALLEGATI

Allegato 1. Diario glicemico per diabete gestazionale utilizzato per la raccolta dei dati delle pazienti.

MESE DI _____

Giorno	Glicemia digiuno	Glicemia 1 ora dopo colazione	Glicemia 1 ora dopo pranzo	Glicemia 1 ora dopo cena
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				

1. Dietary Blueberry and Soluble Fiber Supplementation Reduces Risk of Gestational Diabetes in Women with Obesity in a Randomized Controlled Trial
2. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus **Ariane Sweeting, Jencia Wong, Helen R Murphy, and Glynis P Ross**
3. I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele
4. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications
5. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients J B O'Sullivan, C M Mahan, D Charles, R V Dandrow
6. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1314-1319.
7. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al.. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA*. 1997;278(13):1078-1083.
8. Chamberlain C, McNamara B, Williams ED, et al.. Diabetes in pregnancy among indigenous women in Australia, Canada, New Zealand and the United States. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(4):241-256.
9. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):597-604.
10. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1749-1756.
11. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, et al.. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;62(2):131-137.
12. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, et al.. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 1):983-990.
13. Yang H, Wei Y, Gao X, et al.. Risk factors for gestational diabetes mellitus in Chinese women: a prospective study of 16,286 pregnant women in China. *Diabet Med*. 2009;26(11):1099-1104.
14. Morisset AS, St-Yves A, Veillette J, et al.. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(1):17-25.
15. Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al.. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1091-1097.
16. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2012;119(3):560-565.
17. Morisset AS, Tchernof A, Dube MC, et al.. Weight gain measures in women with gestational diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(3):375-380.
18. Tovar A, Must A, Bermudez OI, et al.. The impact of gestational weight gain and diet on abnormal glucose tolerance during pregnancy in Hispanic women. *Matern Child Health J*. 2009;13(4):520-530.
19. Teulings N, Masconi KL, Ozanne SE, et al.. Effect of interpregnancy weight change on perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):386.
20. Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, et al.. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1915-1917.
21. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, et al.. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16(2):226-229.
22. Dinham GK, Henry A, Lowe SA, et al.. Twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre cohort study. *Diabet Med*. 2016;33(12):1659-1667.
23. Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, et al.. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(4):293-299.
24. Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *Br J Nutr*. 2010;104(6):775-787.
25. Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, et al.. Gestational diabetes mellitus—an analysis of risk factors. *Endokrynol Pol*. 2008;59(5):393-397.
26. Chasan-Taber L, Schmidt MD, Pekow P, et al.. Physical activity and gestational diabetes mellitus among Hispanic women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(6):999-1008.
27. Mottola MF. The role of exercise in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2008;8(4):299-304.
28. Zhang C, Liu S, Solomon CG, et al.. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2223-2230.
29. Morisset AS, St-Yves A, Veillette J, et al.. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(1):17-25.
30. Kucukgoncu S, Guloksuz S, Celik K, et al.. Antipsychotic exposure in pregnancy and the risk of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020;46(2):311-318.
31. Galbally M, Frayne J, Watson SJ, et al.. The association between gestational diabetes mellitus, antipsychotics and severe mental illness in pregnancy: a multicentre study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020;60(1):63-69.
32. Hedderson MM, Ferrara A. High blood pressure before and during early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2362-2367.
33. Lao TT, Ho LF. First-trimester blood pressure and gestational diabetes in high-risk Chinese women. *J Soc Gynecol Investig*. 2003;10(2):94-98.
34. Weiss PA, Haeusler M, Tamussino K, et al.. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism? *BJOG*. 2000;107(12):1480-1485.
35. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2592-2593.
36. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, et al.. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):176-185.
37. McIntyre HD, Oats JJ, Kihara AB, et al.. Update on diagnosis of hyperglycemia in pregnancy and gestational diabetes mellitus from FIGO's Pregnancy & Communicable Diseases Committee. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;154(2):189-194.
38. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. 2019.
39. Prentice PM, Olga L, Petry CJ, et al.. Reduced size at birth and persisting reductions in adiposity in recent, compared with earlier, cohorts of infants born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2019;62(11):1977-1987.
40. Hartling L, Dryden DM. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012;210:1-327.
41. Bottalico JN. Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. *Semin Perinatol*. 2007;31(3):176-184.
42. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al.. 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*. 2012;35(3):526-528.
43. Agarwal MM, Dhath GS, Shah SM. Gestational diabetes mellitus: simplifying the international association of diabetes and pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2018-2020.
44. Moses RG, Morris GJ, Petocz P, et al.. The impact of potential new diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in Australia. *Med J Aust*. 2011;194(7):338-340.
45. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al.. 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*. 2012;35(3):526-528.
46. Brown FM, Wyckoff J. Application of one-step IADPSG versus two-step diagnostic criteria for gestational diabetes in the real world: impact on health services, clinical care, and outcomes. *Curr Diab Rep*. 2017;17(10):85.
47. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(3):273-281.
48. Catalano PM. Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol*. 1994;37(1):25-38.
49. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):938-948.
50. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(suppl 2):S112-S119.

51. Bomba-Opon D, Wielgos M, Szymanska M, et al.. Effects of free fatty acids on the course of gestational diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006;27(1-2):277-280.
52. Boden G, Chen X, Ruiz J, et al.. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest.* 1994;93(6):2438-2446.
53. Catalano PM, Huston L, Amini SB, et al.. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):903-916.
54. Leturque A, Hauguel S, Sutter Dub MT, et al.. Effects of placental lactogen and progesterone on insulin stimulated glucose metabolism in rat muscles in vitro. *Diabete Metab.* 1989;15(4):176-181.
55. Caro JF, Dohm LG, Pories WJ, et al.. Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1989;5(8):665-689.
56. Freinkel N, Metzger BE, Nitzan M, et al.. Facilitated anabolism in late pregnancy: some novel maternal compensations for accelerated starvation. In: Malaise WJ, Pirart J, Vallence-Own J, eds. *International Congress Series 312.* Excerpta Medica; 1974:474-488.
57. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):341-347.
58. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al.. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):949-953.
59. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, et al.. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care.* 2011;34(7):1660-1668.
60. Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21(suppl 2):B19-B26.
61. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology.* 1992;130(3):1459-1466.
62. Parsons JA, Bartke A, Sorenson RL. Number and size of islets of Langerhans in pregnant, human growth hormone-expressing transgenic, and pituitary dwarf mice: effect of lactogenic hormones. *Endocrinology.* 1995;136(5):2013-2021.
63. Rieck S, White P, Schug J, et al.. The transcriptional response of the islet to pregnancy in mice. *Mol Endocrinol.* 2009;23(10):1702-1712.
64. Buchanan TA, Kitzmiller JL. Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annu Rev Med.* 1994;45:245-260.
65. Nolan CJ. Controversies in gestational diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(1):37-49.
66. Koukkou E, Watts GF, Lowy C. Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clin Pathol.* 1996;49(8):634-637.
67. Talchai C, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure. *Cell.* 2012;150(6):1223-1234.
68. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, et al.. beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1751-1758.
69. Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta.* 2000;21(1):14-22.
70. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1954;16(4):330-342.
71. Vrijkotte TG, Krukowski N, Hutten BA, et al.. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3917-3925.
72. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, et al.. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015;122(5):643-651.
73. Langer O, Yogev Y, Most O, et al.. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):989-997.
74. Weiss PA, Haeusler M, Tamussino K, et al.. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism? *BJOG.* 2000;107(12):1480-1485.
75. Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286(20):2516-2518.
76. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet.* 2009;373(9677):1789-1797.
77. Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM, et al.. Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labour. *Diabetes Nutr Metab.* 2000;13(5):257-262.
78. Ascensia Diabetes Care Italy srl
79. FAO Food energy – methods of analysis and conversion factors Food and Agriculture Organisation, Rome, 2003 Food and nutrition paper 77
80. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC)
81. Peterson C.M., Jovanovic-Peterson L. Percentage of Carbohydrate and glycemic Response to Breakfast, Lunch, and Dinner in Women with Gestational Diabetes. *Diabetes.* 1991;40:172–174. doi: 10.2337/diab.40.2.S172.
82. American Diabetes Association 13 Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care.* 2017;40:S114–S119. doi: 10.2337/dc17-S016.
83. McIntyre H.D., Catalano P., Zhang C., Desoye G., Mathiesen E.R., Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019;5:47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.
84. American Diabetes Association. Bantle J.P., Wylie-Rosett J., Albright A.L., Apovian C.M., Clark N.G., Franz M.J., Hoogwerf B.J., Lichtenstein A.H., Mayer-Davis E., et al. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2007;31(Suppl. 1):S61–S78. doi: 10.2337/dc08-s061.
85. Nutrition Subcommittee of the Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK The implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabet. Med.* 2003;20(Suppl. 2):786–807. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01104.x
86. Yaktine A.L., Rasmussen K.M., Youth F., National Research Council. Institute of Medicine. Board on Children. Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines . In: *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines (2009)* Rasmussen K.M., Yaktine A.L., editors. The National Academies Press; Washington, DC, USA: 2009.
87. Nordic Nutrition of Ministers . Nordic Nutrition Recommendations 2012. 5th ed. Norden; Copenhagen, Denmark: 2014. pp. 1–629.
88. Yaktine A.L., Rasmussen K.M., Youth F., National Research Council. Institute of Medicine. Board on Children. Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines . In: *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines (2009)* Rasmussen K.M., Yaktine A.L., editors. The National Academies Press; Washington, DC, USA: 2009.
89. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia.* 2017;60(9):1612-1619.
90. Kalhan S.C., Denne S.C., Patel D.M., Nuamah I.F., Savin S.M. Leucine kinetics during a brief fast in diabetes in pregnancy. *Metabolism.* 1994;43:378–384. doi: 10.1016/0026-0495(94)90108-2.
91. Zimmer D.M., Golichowski A.M., Karn C.A., Brechtel G., Baron A.D., Denne S.C. Glucose and Amino Acid Turnover in Untreated Gestational Diabetes. *Diabetes Care.* 1996;19:591–596. doi: 10.2337/diacare.19.6.591.
92. Melina V., Craig W., Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2016;116:1970–1980. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.025.
93. Piccoli G.B., Clari R., Vigotti F., Leone F., Attini R., Cabiddu G., Mauro G., Castelluccia N., Colombi N., Capizzi I., et al. Vegan-vegetarian diets in pregnancy: Danger or panacea? A systematic narrative review. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2015;122:623–633. doi: 10.1111/1471-0528.13280.
94. Sebastiani G., Barbero A.H., Borràs-Novell C., Casanova M.A., Aldecoa-Bilbao V., Andreu-Fernández V., Tutusaus M.P., Ferrero S., Gómez-Roig M.D., García-Algar Ó. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients.* 2019;11:557. doi: 10.3390/nu11030557.
95. Hernandez T.L., Van Pelt R.E., Anderson M.A., Daniels L.J., West N.A., Donahoo W.T., Friedman J.E., Barbour L.A. A Higher-Complex Carbohydrate Diet in Gestational Diabetes Mellitus Achieves Glucose Targets and Lowers Postprandial Lipids: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Care.* 2014;37:1254–1262. doi: 10.2337/dc13-2411.
96. Innis S. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta.* 2005;26:S70–S75. doi: 10.1016/j.placenta.2005.01.005.

96. Koletzko B., Lien E., Agostoni C., Böhles H., Campoy C., Cetin I., Decsi T., Dudenhausen J.W., Dupont C., Forsyth S., et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: Review of current knowledge and consensus recommendations. *J. Périnat. Med.* 2008;36:5–14. doi: 10.1515/JPM.2008.001.
97. Haggarty P. Fatty Acid Supply to the Human Fetus. *Annu. Rev. Nutr.* 2010;21:237–255. doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104742.
98. Cunningham P., McDermott L.C. Long Chain PUFA Transport in Human Term Placenta. *J. Nutr.* 2009;139:636–639. doi: 10.3945/jn.108.098608.
99. Duttaroy A.K. Transport of fatty acids across the human placenta: A review. *Prog. Lipid Res.* 2009;48:52–61. doi: 10.1016/j.plipres.2008.11.001.
100. Cetin I., Giovannini N., Alvino G., Agostoni C., Riva E., Giovannini M., Pardi G. Intrauterine Growth Restriction Is Associated with Changes in Polyunsaturated Fatty Acid Fetal-Maternal Relationships. *Pediatr. Res.* 2002;52:750–755. doi: 10.1203/00006450-200211000-00023.
101. Jenkins, D.J. · Kendall, C.W. · McKeown-Eyssen, G. ...Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial *JAMA.* Dec 17 2008; 300:2742-2753
102. Brand-Miller, J. · Hayne, S. · Petocz, P. ... Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials *Diabetes Care.* Aug 2003; 26:2261-2267
103. Jenkins, D.J. · Kendall, C.W. · Augustin, L.S. ... Effect of legumes as part of a low glycemic index diet on glycemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial *Arch Intern Med.* Nov 26 2012; 172:1653-1660
104. Barclay, A.W. · Petocz, P. · McMillan-Price, J. ... Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk – a meta-analysis of observational studies *Am J Clin Nutr.* Mar 2008; 87:627-637
105. Jenkins, D.J. · Kendall, C.W. · Vuksan, V. ... Effect of lowering the glycemic load with canola oil on glycemic control and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial *Diabetes Care.* Jul 2014; 37:1806-1814
106. Augustin L.S., Kendall C., Jenkins D., Willett W., Astrup A., Barclay A., Björck I., Brand-Miller J., Brighenti F., Buyken A., et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC) *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015;25:795–815. doi: 10.1016/j.numecd.2015.05.005.
107. Moses R.G., Barker M., Winter M., Petocz P., Brand-Miller J.C. Can a Low-Glycemic Index Diet Reduce the Need for Insulin in Gestational Diabetes Mellitus? *Diabetes Care.* 2009;32:996–1000. doi: 10.2337/dc09-0007.
108. Xu J., Ye S. Influence of low-glycemic index diet for gestational diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Matern. Neonatal Med.* 2018;33:1–6. doi: 10.1080/14767058.2018.1497595.
109. Han S., Middleton P., Shepherd E., Van Ryswyk E., Crowther A.C. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;2017:CD009275.
110. Jenkins D.J., Kendall C.W., Vuksan V., Faulkner D., Augustin L.S., Mitchell S., Ireland C., Srichaikul K., Mirrahimi A., Chiavaroli L., et al. Effect of Lowering the Glycemic Load With Canola Oil on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2014;37:1806–1814. doi: 10.2337/dc13-2990
111. Herath H.P., Herath R.P., Wickremasinghe R. Gestational diabetes mellitus and risk of type 2 diabetes 10 years after the index pregnancy in Sri Lankan women—A community based retrospective cohort study. *PLoS ONE.* 2017;12:e0179647. doi: 10.1371/journal.pone.0179647.
112. Bao J., Atkinson F., Petocz P., Willett W.C., Brand-Miller J.C. Prediction of postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults: Glycemic load compared with carbohydrate content alone. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93:984–996. doi: 10.3945/ajcn.110.005033.
113. Lv S., Yu S., Chi R., Wang D. Effects of nutritional nursing intervention based on glycemic load for patient with gestational diabetes mellitus. *Ginekol. Polska.* 2019;90:46–49. doi: 10.5603/GP.2019.0007.
114. McIntyre H.D., Catalano P., Zhang C., Desoye G., Mathiesen E.R., Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019;5:47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.
115. Ovesen P., Fuglsang J., Andersen M.B., Wolff C., Petersen O.B., McIntyre H.D. Temporal Trends in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment, and Outcomes at Aarhus University Hospital, Skejby, between 2004 and 2016. *J. Diabetes Res.* 2018;2018:1–6. doi: 10.1155/2018/5937059.
116. Tamás G., Kerényi Z. Gestational diabetes: Current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2001;109:400–411. doi: 10.1055/s-2001-18598.
117. Ovesen P., Damm P., Renault K., Holm A.M., Wolff C., Knold B., Pagh Jensen B., Møller M., Svare J., Bødker B., et al. Sandbjerg 2007—GUIDELINE. *Behandling af Gestationel Diabetes Mellitus.* [accessed on 17 July 2020]
118. Rasmussen L., Christensen M.L., Poulsen C.W., Rud C., Christensen A.S., Andersen J., Kampmann U., Ovesen P. Effect of High Versus Low Carbohydrate Intake in the Morning on Glycemic Variability and Glycemic Control Measured by Continuous Blood Glucose Monitoring in Women with Gestational Diabetes Mellitus—A Randomized Crossover Study. *Nutrients.* 2020;12:475. doi: 10.3390/nu12020475
119. Shin D, Lee KW & Song WO (2015) Dietary patterns during pregnancy are associated with risk of gestational diabetes mellitus. *Nutrients* 7, 9369–9382.
120. Chen L, Hu FB, Yeung E et al. (2009) Prospective study of pre-gravid sugar-sweetened beverage consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 32, 2236–2241.
121. Donazar-Ezcurra M, Lopez-Del Burgo C, Martinez-Gonzalez MA et al. (2017) Soft drink consumption and gestational diabetes risk in the sun project. *Clin Nutr* 37, 638–645.
122. Catalano PM, Huston L, Amini SB et al. (1999) Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 180, 903–916.
123. Lao TT & Ho LF (2003) Does maternal glucose intolerance affect the length of gestation in singleton pregnancies? *J Soc Gynecol Investig* 10, 366–371.
124. (2014) Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a world health organization guideline. *Diabetes Res Clin Pract* 103, 341–363
125. Esposito K, Nappo F, Marfella R et al. (2002) Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress
126. Wenstrom KD, Andrews WW, Hauth JC et al. (1998) Elevated second-trimester amniotic fluid interleukin-6 levels predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 178, 546–550
127. Reynolds A.N., Akerman A.P., Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med.* 2020;17:e1003053. doi: 10.1371/journal.pmed.1003053.
128. Xu Q., Tao Y., Zhang Y., Zhang X., Xue C., Liu Y. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk of gestational diabetes. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2021;30:477–486.
129. Basu A., Feng D., Planinic P., Ebersole J.L., Lyons T.J., Alexander J.M. Dietary Blueberry and Soluble Fiber Supplementation Reduces Risk of Gestational. *J. Nutr.* 2021;151:1128–1138. doi: 10.1093/jn/nxaa435.
130. Effects of Additional Dietary Fiber Supplements on Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies *Jihan Sun, 1 Jinjing Wang, 1 Wenqing Ma, 1 Miao Miao, 1,2 and Guiju Sun, 1*
131. Yu K., Ke M.Y., Li W.H., Zhang S.Q., Fang X.C. The impact of soluble dietary fibre on gastric emptying, postprandial blood. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2014;23:210–218.
132. Chen C., Zeng Y., Xu J., Zheng H., Liu J., Fan R., Zhu W., Yuan L., Qin Y., Chen S., et al. Therapeutic effects of soluble dietary fiber consumption on type 2 diabetes. *Exp. Ther. Med.* 2016;12:1232–1242. doi: 10.3892/etm.2016.3377.
133. Kabisch S., Meyer N.M., Honsek C., Gerbracht C., Dambeck U., Kemper M., Osterhoff M.A., Birkenfeld A.L., Arafat A.M., Hjorth M.F., et al. Fasting Glucose State Determines Metabolic Response to Supplementation with Insoluble Cereal Fibre: A Secondary Analysis of the OptiFit Trial (OptiFit) *Nutrients.* 2019;11:2385. doi: 10.3390/nu11102385.
134. Pontifex M.G., Mushtaq A., Le Gall G., Rodriguez-Ramiro I., Blokker B.A., Hoogteijling M.E., Ricci M., Pellizzon M., Vauzour D., Müller M. Differential Influence of Soluble Dietary Fibres on Intestinal and Hepatic. *Nutrients.* 2021;13:4278. doi: 10.3390/nu13124278.

135. Zhang S., Meng G., Zhang Q., Liu L., Yao Z., Wu H., Gu Y., Wang Y., Zhang T., Wang X., et al. Dietary fiber intake and risk of prediabetes in China: Results from the TCLSIH. *Br. J. Nutr.* 2021;12:1–20.
136. Li L., Pan M., Pan S., Li W., Zhong Y., Hu J., Nie S. Effects of insoluble and soluble fibers isolated from barley on blood glucose. *Food Chem. Toxicol.* 2020;135:110937. doi: 10.1016/j.fct.2019.110937
137. Kabisch S., Meyer N.M., Honek C., Gerbracht C., Dambeck U., Kemper M., Osterhoff M.A., Birkenfeld A.L., Arafat A.M., Hjorth M.F., et al. Fasting Glucose State Determines Metabolic Response to Supplementation with insoluble cereal fibre: A secondary analysis of the optimal fibre trial (OptiFIT) Nutrients. 2019;11:2385. doi: 10.3390/nu11102385.
138. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care.* 1998;21(suppl 2):B161-B167.
139. Pertot T, Molyneaux L, Tan K, et al.. Can common clinical parameters be used to identify patients who will need insulin treatment in gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care.* 2011;34(10):2214-2216.
140. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al.. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003-2015.
141. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, et al.. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care.* 2011;34(7):1660-1668.
142. Murphy HR, Rayman G, Duffield K, et al.. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care.* 2007;30(11):2785-2791.
143. Padmanabhan S, McLean M, Cheung NW. Falling insulin requirements are associated with adverse obstetric outcomes in women with preexisting diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2685-2692.
144. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, et al.. Gestational diabetes mellitus in early pregnancy: evidence for poor pregnancy outcomes despite treatment. *Diabetes Care.* 2016;39(1):75-81.
145. Wong VW. Gestational diabetes mellitus in five ethnic groups: a comparison of their clinical characteristics. *Diabet Med.* 2012;29(3):366-371.
146. Pertot T, Molyneaux L, Tan K, et al.. Can common clinical parameters be used to identify patients who will need insulin treatment in gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care.* 2011;34(10):2214-2216.
147. Barnes RA, Wong T, Ross GP, et al.. A novel validated model for the prediction of insulin therapy initiation and adverse perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2016;59(11):2331-2338.
148. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol.* 2014;38(8):508-515.
149. Bessinger R.C., McMurray R.G., Hackney A.C. Substrate utilization and hormonal responses to moderate intensity exercise during pregnancy and after delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;186:757–764. doi: 10.1067/mob.2002.122093.
150. Andersen M.B., Ovesen P.G., Dagaard M., Ostefeld E.B., Fuglsang J. Cycling reduces blood glucose excursions after an oral glucose tolerance test in pregnant women: A randomized crossover trial. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2020 doi: 10.1139/apnm-2020-0020.
151. Ruchat S.-M., Davenport M.H., Giroux I., Hillier M., Batada A., Sopper M.M., McManus R., Hammond J.-A., Mottola M.F. Effect of exercise intensity and duration on capillary glucose responses in pregnant women at low and high risk for gestational diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012;28:669–678. doi: 10.1002/dmrr.2324.
152. Garcia-Robles R., Martín E., Ubeda J., María M.A., De Leiva A., Corcoy R. Evaluation of light exercise in the treatment of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:2006–2007. doi: 10.2337/diacare.24.11.2006.
153. Coe D.P., Conger S.A., Kendrick J.M., Howard B.C., Thompson D.L., Bassett D.R., White J.D. Postprandial walking reduces glucose levels in women with gestational diabetes mellitus. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2018;43:531–534. doi: 10.1139/apnm-2017-0494.
154. Avery M.D., Walker A.J. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J. Matern. Fetal Med.* 2001;10:52–58. doi: 10.1080/jmf.10.1.52.58-4.
155. De Barros M.C., Lopes M.A., Francisco R.P., Sapienza A.D., Zugaib M. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010;203:e1–e6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.015.
156. Bung P., Artal R., Khodiguan N., Kjos S. Exercise in Gestational Diabetes: An Optional Therapeutic Approach? *Diabetes.* 1991;40(Suppl. 2):182–185. doi: 10.2337/diab.40.2.S182.
157. Avery M.D., Leon A.S., Kopher R.A. Effects of a Partially Home-Based Exercise Program for Women with Gestational Diabetes. *Obstet. Gynecol.* 1997;89:10–15. doi: 10.1016/S0029-7844(97)84256-1.
158. Martis R., Crowther C.A., Shepherd E., Alsweiler J.M., Downie M.R., Brown J. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: An overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;8:CD012327. doi: 10.1002/14651858.CD012327.pub2.

