



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

Corso di Dottorato di ricerca in Scienze Biomediche

Coordinatrice del Corso: Chiar.ma Prof.ssa Margherita Maioli

Responsabile Indirizzo in Medicina di genere, dell'Uomo, della Donna e del

Bambino: Chiar.mo Prof. Giampiero Capobianco

XXXVII ciclo

**Pazienti gravide con diabete pregestazionale: analisi delle
differenze di genere del feto e del nascituro, nella valutazione degli
outcomes della gravidanza, del parto, fetali e neonatali.**

Tutor e Relatore:

Chiar.mo Prof. Giampiero Capobianco

Tesi della Dottoranda:

Dott.ssa Alessandra Gulotta

Anno Accademico 2023 2024

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO 1: IL DIABETE MELLITO.....	6
1.1 Definizione e classificazione.....	6
1.2 Diabete mellito tipo 1.....	7
1.3 Diabete mellito tipo 2.....	8
1.4 Diagnosi.....	10
CAPITOLO 2: COMPLICANZE INDOTTE DAL DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA.....	13
2.1 Complicanze della gravidanza.....	13
2.2 Complicanze fetali.....	17
2.3 Complicanze neonatali.....	20
CAPITOLO 3: ASSISTENZA ALLA PAZIENTE AFFETTA DA DIABETE PREGESTAZIONALE.....	22
3.1 Counselling pre-concezionale.....	22
3.2 Management durante la gravidanza.....	24
3.3 Modalità di espletamento del parto	29
3.4 Management durante il travaglio, il parto e il puerperio.....	31
CAPITOLO 4: STUDIO SPERIMENTALE.....	33
4.1 Obiettivo dello studio.....	33
4.2 Materiali e metodi.....	33
4.3 Analisi statistica.....	35
4.4 Risultati.....	36
4.5 Discussione.....	47
CAPITOLO 5: CONCLUSIONI.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	54

INTRODUZIONE

La gravidanza è una condizione fisiologica che può essere complicata da condizioni patologiche ostetriche o patologie preesistenti quali il diabete mellito pregestazionale, sia esso di tipo 1 che di tipo 2. Sulla base dei dati di prevalenza nazionali ed europei si stima che circa il 6-7% di tutte le gravidanze siano complicate da diabete (97,5% diabete gestazionale, 2,5% diabete pregravidico)¹. In particolare, negli ultimi anni si è osservato un significativo incremento del numero delle gravidanze in donne con diabete mellito pregestazionale sia di tipo 1 ma soprattutto di tipo 2. Le cause sono da ricercare nell'abbassamento dell'età di esordio del diabete mellito di tipo 2, nell'aumento delle gravidanze nella terza decade di vita² e dal fenomeno dell'immigrazione, con aumento delle donne provenienti da paesi in cui l'incidenza del diabete di tipo 2 è elevata¹.

La gravidanza nelle donne con diabete pregestazionale è associata ad un'umentata incidenza di complicanze materne e fetali e ad un maggior rischio di mortalità neonatale e malformazioni congenite, con effetti variabili in funzione del tipo di alterazione metabolica materna, della tempestività ed efficacia della terapia, nonché della qualità della sorveglianza fetale e dell'assistenza neonatale^{1;3}. Tra le complicanze più frequenti ricordiamo l'aborto, la MEF, la preeclampsia, l'ipoglicemia e l'iperbilirubinemia neonatale, la macrosomia fetale, la prematurità e l'aumento del ricorso al taglio cesareo come modalità di espletamento del parto.

Fondamentale per ridurre al minimo la possibilità di insorgenza di queste complicanze è la programmazione multidisciplinare della gravidanza nelle donne con diabete mellito¹.

Medicina di genere e sue implicazioni

La medicina di genere si occupa delle differenze biologiche e socioculturali tra i sessi, evidenziando come queste influiscano sulla salute e sugli outcome clinici. Nel 2000 l'OMS inserisce la medicina di genere nel documento "Equity Act", nel tentativo di incrementare adeguatezza e appropriatezza di diagnosi e cura in base al genere. Essa rappresenta un approccio innovativo nella pratica clinica e nella ricerca, che può essere particolarmente rilevante in ostetricia, dove le differenze biologiche tra feti maschi e femmine possono influenzare gli esiti ostetrici e fetoneonatali, sia in gravidanze fisiologiche che nel contesto di patologie vascolari o metaboliche come il diabete. La comprensione di queste differenze non solo arricchisce la nostra conoscenza scientifica, ma potrebbe anche guidare interventi clinici più personalizzati e migliorare gli esiti per le madri e i neonati.

Lo studio degli outcome neonatali e delle complicanze in gravidanza in relazione al sesso fetale è un campo di ricerca attivo da decenni^{4,5}. Tra le varie scoperte, si è osservato ad esempio che il sesso del feto influisce sulla crescita fetale, con un peso tendenzialmente maggiore negli individui di sesso maschile⁶. Anche altre complicazioni, come la tendenza alla macrosomia, alla distocia di spalla, e le disfunzioni del cordone ombelicale con punteggi Apgar bassi, sono più comuni nei maschi^{5,6}. Stesso discorso vale per alcuni outcomes ostetrici come il diabete gestazionale, il distacco di placenta e il parto prematuro, che tendono anch'essi ad essere più frequenti in caso di feti maschili^{4,5}.

I meccanismi fisiopatologici che guidano questi esiti sessualmente dimorfici non sono ancora ben compresi. La placenta, essendo il principale organo di comunicazione tra il feto e la madre, potrebbe avere un ruolo cruciale in questi risultati, poiché la sua struttura cellulare e il genoma derivano dal feto⁷.

Le differenze legate al sesso fetale potrebbero derivare dall'espressione genica, che è sessualmente dimorfica nella placenta, un fenomeno già identificato ben studiato in questo organo^{8,9}. Le modifiche epigenetiche, comprese le regolazioni post-

trascrizionali, svolgono un ruolo fondamentale nel controllare l'espressione genica e, di conseguenza, il fenotipo; a tal proposito, citiamo il ruolo che potrebbero ricoprire alcuni miRNA. Un recente studio ha infatti dimostrato come esista un numero maggiore di miRNA “esclusivi” nelle placenti di feti femmine rispetto ai maschi, con maggiori differenze nel primo trimestre rispetto al terzo, con anche importanti differenze nei pathway immunitari associati a tali miRNA. Sembrerebbe quindi che i cambiamenti di espressione dei miRNA durante la gestazione siano influenzati dal sesso, aspetto che offre importanti spunti per future ricerche su malattie placentari, potenzialmente utilizzando questi miRNA come biomarcatori precoci¹⁰.

Sembra quindi che le differenze nell'espressione genica possano influenzare vari aspetti della gravidanza e dello sviluppo fetale, contribuendo a differenti risultati neonatali e materni genere-specifici.

Questa tesi si propone di esplorare le variabili ostetriche e feto-neonatali in un gruppo di gravide con diabete pregestazionale, analizzando come il sesso del prodotto del concepimento influisca sugli outcome clinici.

CAPITOLO 1: IL DIABETE MELLITO

1.1 Definizione e classificazione

Per diabete mellito si intende un gruppo eterogeneo di endocrinopatie caratterizzate da una cronica alterata tolleranza al glucosio, conseguente ad un difetto assoluto o relativo di insulina derivante da difetti nella secrezione, da un suo inadeguato o anomalo utilizzo a livello tissutale o da entrambi¹¹. L'aspetto comune a tutte le forme di diabete mellito è la presenza di iperglicemia a digiuno e/o postprandiale. L'insulina è un ormone peptidico prodotto dalle cellule beta delle isole di Langherans del pancreas, formata da due catene unite da due ponti solfuro: catena A di 21 aminoacidi e catena B di 30 aminoacidi. La sua funzione principale è quella di regolare i livelli di glucosio ematico stimolandone l'ingresso nelle cellule e il suo conseguente utilizzo come fonte energetica; ha inoltre un essenziale ruolo nella proteosintesi e nella lipogenesi¹². Sono state riconosciute diverse forme di diabete mellito; una delle classificazioni universalmente riconosciute è quella pubblicata dall'American Diabetes Association del 2014, ripresa anche nell'ultima edizione del 2024¹³:

1) Diabete mellito di tipo 1:

- immuno-mediato;
- idiopatico

2) Diabete mellito di tipo 2:

dovuto a una progressiva perdita, di natura non autoimmune, della secrezione insulinica da parte delle cellule pancreatiche, che spesso si inserisce in un contesto di insulino-resistenza e sindrome metabolica.

3) Altre forme di diabete:

- da difetti genetici delle β -cellule (MODY: maturity onset diabetes of the young);
- da difetti genetici nell'azione dell'insulina;
- da malattie del pancreas esocrino;

- da endocrinopatie;
- indotto da farmaci o sostanze chimiche;
- post infettivo;
- forme non comuni di diabete immuno-mediata;
- altre sindromi genetiche a volte associate al diabete;

4) Diabete mellito gestazionale:

Diabete diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza che non era già presente prima della gestazione. Le forme di diabete presenti prima del concepimento, a prescindere dalla loro origine, possono essere definite come diabete pregestazionale.

1.2 Diabete mellito tipo 1 (DM1)

Il diabete mellito di tipo 1 (DM1), definito precedentemente diabete insulino-dipendente o diabete giovanile, è una malattia caratterizzata da uno stato di iperglicemia cronica con conseguente carenza di insulina^{11,14}, dovuta nella maggior parte dei casi ad una distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche (tipo 1a); ad una distruzione idiopatica o al fallimento delle cellule beta (tipo 1b)¹⁵. Il DM1 rappresenta il 5-10% dei casi totali di diabete, ed è una malattia endocrina predominante nell'infanzia e nell'adolescenza¹⁶. I tassi medi di incidenza del DM1 variano notevolmente a seconda della regione geografica: l'incidenza più bassa è stata registrata in Cina e Venezuela (0,1/100.000), le più alte in Finlandia (36,5/100.000) e Sardegna (36,8/100.000)¹⁵. L'altissima incidenza di DM1 in Sardegna è dovuta alle peculiarità della popolazione sarda, caratterizzata da un lungo isolamento e da una lunga storia di insediamenti che, unitamente alla pressione di fattori selettivi (come la malaria), ha reso il luogo un'isola genetica con una distribuzione stabile degli alleli^{16,17}.

Il DM1 è una malattia multifattoriale, determinata da molteplici fattori: genetici e ambientali, i quali sono ancora poco definiti. Il principale locus di suscettibilità del DM1 è mappato nei loci di classe II HLA-DRB1 e HLA-DQB1 sul cromosoma 6.

GliplotipiDR/DQ a più alto rischio per DM1 sono DR3 eDR4, i quali rappresentano il 30% -50% del rischio genetico di DM1¹⁸. Altri loci non-HLA in combinazione hanno effetti minori sul rischio di insorgenza della malattia rispetto all'HLA, i più rilevanti sono il gene dell'insulina (INS), l'antigene citotossico dei linfociti T4 (geneCTLA4) e il gene che codifica per la proteina fosfatasi tirosinasi linfoide (PTPN22)¹⁹. Nonostante si ritenga che i fattori genetici spieghino parte della variabilità geografica nell'insorgenza del DM1, non possono spiegare la sua frequenza in rapido aumento, attribuita ai fattori ambientali²⁰. Tra i fattori ambientali si ritiene che i principali responsabili infettivi nello sviluppo del DM1 siano virali, in particolare enterovirus, sebbene l'infezione batterica possa svolgere un ruolo nello sviluppo dell'infiammazione pancreatica²¹. Dal punto di vista patogenetico, alla base dello sviluppo del DM1 è presente un processo autoimmune (insulite) che porta alla distruzione delle cellule β del pancreas, condizione determinata non solo dagli autoanticorpi ma anche dalla compartecipazione di metaboliti dell'NO, delle cellule TCD8+ e da fenomeni di apoptosi. Tra i marcatori immunitari sono stati individuati autoanticorpi anti-isole pancreatiche, anticorpi contro l'insulina, la decarbossilasi dell'acido glutammico e la tirosin fosfatasi. In un primo momento la tolleranza al glucosio rimane invariata, ma quando si raggiunge una distruzione cellulare pari all'80-90% essa crolla e la patologia diventa clinicamente evidente²².

1.3 Diabete Mellito di tipo 2 (DM2)

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2), definito in precedenza diabete non insulino-dipendente o diabete dell'età adulta, è una patologia metabolica caratterizzata da un'eccessiva quantità di glucosio nel sangue conseguente ad una alterata secrezione di insulina da parte del pancreas e ad uno stato di insulino-resistenza da parte dei tessuti insulino-sensibili²³. Il DM2 rappresenta circa il 90-95% dei casi di diabete²². Si tratta di una patologia che insorge più frequentemente nella popolazione adulta anche se, negli ultimi anni, si è assistito ad un aumento del numero dei casi nei

bambini e adolescenti, parallelamente all'aumento della prevalenza mondiale dell'obesità²³. I meccanismi alla base della patogenesi sono rappresentati da:

- una condizione di insulino-resistenza: tale condizione determina effetti metabolici in diversi organi a livello del tessuto adiposo viene meno l'inibizione della lipolisi e aumenta la dismissione nel circolo di acidi grassi liberi che, captati dal fegato, sono in grado di promuovere la gluconeogenesi e indurre la soppressione della glicogeno-sintesi indotta dall'insulina, ne consegue un'aumentata produzione epatica di glucosio e iperglicemia. Tale fenomeno causa dapprima iperplasia delle β -cellule con ipersecrezione insulinica reattiva e successiva apoptosi cellulare. Questo, insieme alla disfunzione delle cellule β , determina la progressiva riduzione della secrezione insulinica e quindi l'incapacità della β -cellula di fronteggiare l'aumentata produzione epatica di glucosio²⁴.
- Una disfunzione delle cellule β del pancreas che determina una riduzione nella secrezione insulinica, limitando la capacità del corpo di mantenere stabile la concentrazione glucidica. La disfunzione delle cellule beta è dovuta a processi infiammatori, stress metabolico/ossidativo, stress amiloide e del reticolo endoplasmatico, meccanismi che nel tempo causano un depauperamento della massa cellulare e perdita della capacità di secernere insulina sino alla loro morte cellulare^{24,25}.

Anche se entrambi i processi avvengono all'inizio della patogenesi e contribuiscono allo sviluppo della malattia, la disfunzione delle cellule beta è solitamente più grave dell'insulino-resistenza; tuttavia, quando sono presenti entrambi i fattori, l'iperglicemia è amplificata portando alla progressione del DM2²⁵. Alla base dello sviluppo del DM2 è stata individuata una combinazione di fattori genetici, metabolici e ambientali, questi ultimi sono fattori modificabili, infatti, migliorando lo stile di vita è possibile ridurre la possibilità di sviluppo del DM2. L'attività fisica migliora l'assorbimento del glucosio e la sensibilità all'insulina, riduce il grasso intra-addominale, che promuove l'insulino-resistenza ma può anche migliorare o

addirittura invertire l'infiammazione e lo stress ossidativo²⁵. Tra i fattori di rischio all'insorgenza di DM2 ricordiamo: una dieta malsana con apporto calorico elevato e ridotta assunzione di fibre, l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI), lo stile di vita sedentario, la predisposizione genetica/storia familiare, l'etnia ispanica, afroamericana, asiatica americana, un precedente diabete mellito gestazionale²⁵.

1.4 Diagnosi

Secondo le linee guida ADA del 2024¹³, la diagnosi di diabete al di fuori del contesto gestazionale può essere eseguita valutando la concentrazione di glucosio plasmatico mediante:

- valore di glicemia a digiuno (FPG) da almeno 8 ore: ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L);
- valore della glicemia a 2 ore (2h PG) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) dopo test di tolleranza al glucosio OGTT da 75 g;
- HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol);
- riscontro di un singolo valore di glicemia ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) in pazienti con sintomi da iperglicemia a prescindere dallo stato di digiuno.

Le stesse linee guida stabiliscono i target per la definizione di “prediabete”, al fine di individuare nella popolazione generale quei soggetti che presentano un aumentato rischio di insorgenza di tale patologia. In questi individui, i livelli di glucosio non soddisfano ancora i criteri per il diabete, ma sono comunque troppo alti per essere considerati normali:

- FPG tra 100 e 125 mg/dL (tra 5,6 e 6,9 mmol/L);
- OGTT con valore a 2 ore tra 140 e 199 mg/dL (tra 7,8 e 11,0 mmol/L);
- HbA1c compresa tra 5,7% e 6,4% (39-47 mmol/mol).

I test diagnostici devono essere eseguiti nelle donne adulte in sovrappeso o obese (BMI ≥ 25 kg / m² o ≥ 23 kg / m² negli asiatici americani) che presentano uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- Parente di primo grado con diabete;
- Etnia ad alto rischio (afroamericane, latinoamericane, native americane, asiatiche americane, isolane del Pacifico);
- Ipertensione ($\geq 140/90$ mmHg o in terapia per l'ipertensione);
- Livello di colesterolo HDL < 35 mg/dL (0,90 mmol/L) e / o livello di trigliceridi > 250 mg/dL (2,82 mmol/L);
- Donne con sindrome dell'ovaio policistico;
- Inattività fisica;
- Altre condizioni cliniche associate alla resistenza all'insulina (obesità grave, acanthosis nigricans).

Le pazienti con una condizione suggestiva di prediabete (Hb A1c $\geq 5,7\%$ [39 mmol/mol], IGT o IFG) devono essere testate annualmente. Le donne a cui è stato diagnostico il GDM dovrebbero sottoporsi a test OGTT a 6 settimane dal parto e per tutta la vita almeno ogni 3 anni.

Il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2 lo sono malattie eterogenee in cui la presentazione clinica e la progressione della malattia possono variare considerevolmente. Tipicamente, il paziente affetto da diabete di tipo 1 all'esordio è un bambino con sintomi distintivi di poliuria/polidipsia, sviluppando in circa la metà dei casi una chetoacidosi²⁶. La presentazione clinica del diabete di tipo 1 al suo esordio può invece variare negli adulti, i quali potrebbero avere una sintomatologia più sfumata e possono talvolta sperimentare una ridotta e temporanea "indipendenza" dall'insulina nel corso naturale della patologia²⁷. Le caratteristiche più utili nella discriminazione del diabete di tipo 1 includono la giovane età alla diagnosi (< 35 anni) con valori di BMI < 25 kg/m², perdita di peso involontaria, chetoacidosi e glucosio plasmatico

>360 mg/dL all'esordio²⁸. La chetoacidosi può però occasionalmente presentarsi anche in pazienti affetti da diabete di tipo 2, in particolare nei membri di determinati gruppi razziali ed etnici (soprattutto tra gli afro-americani)²⁹.

La classificazione è importante per determinare una terapia personalizzata, ma è bene sapere che alcuni individui non possono essere classificati in modo univoco come affetti da una specifica forma di diabete al momento della diagnosi. Il tradizionale paradigma del diabete di tipo 2 che si verifica solo negli adulti, mentre il diabete di tipo 1 solo nei bambini è ormai superato, poiché entrambe le malattie si verificano in tutte le fasce di età.

CAPITOLO 2: COMPLICANZE INDOTTE DAL DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA

2.1 Complicanze della gravidanza

Diverse sono le complicanze che possono insorgere durante la gravidanza di una paziente affetta da diabete pregestazionale. Di seguito prenderemo in considerazione solo quelle più diffuse.

Aborto spontaneo e morte endouterina fetale

L'OMS definisce l'aborto spontaneo come l'interruzione di gravidanza sotto la 22^o settimana di età gestazionale o l'espulsione di un feto morto di peso inferiore ai 500 gr. Per morte endouterina fetale, invece, si definisce l'espulsione di un feto morto di peso superiore ai 500 gr dopo la 22^o settimana³⁰. Uno studio del 2007 ha dimostrato come il tasso di interruzione della gravidanza fosse simile nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, ma le cause differivano in modo significativo. Nel diabete mellito di tipo 1, i principali fattori determinanti erano le anomalie congenite, nel diabete di tipo 2, invece, erano l'asfissia perinatale e la corioamnionite. Si è visto, inoltre, come il rischio di natimortalità e morte neonatale sia correlato con l'obesità materna: rischio raddoppiato nelle donne con un BMI medio $> 30 \text{ kg} / \text{m}^3$ ¹. Per quanto riguarda le cause che sono alla base della morte endouterina fetale sono state descritte: un prolungato stato asfittico da deficit di ossigenazione e accumulo di PCO_2 , l'acidemia fetale determinata dall'aumento della chetonemia, l'alterato metabolismo materno-fetale. Queste situazioni dismetaboliche possono verificarsi attraverso uno stato iperinsulinemico con conseguente riduzione di O_2 , riduzione dello stesso nel sistema arterioso e innesco di un metabolismo anaerobio²².

Parto pretermine

Si definisce parto pretermine l'espulsione o estrazione di un feto prima della 37^o settimana di gravidanza. Rispetto alla popolazione generale, l'incidenza del parto

pretermine è quattro volte maggiore nelle donne con diabete pregestazionale, potendo interessare fino al 40% di queste gravidanze³². Nei due terzi dei casi si tratta di una complicanza iatrogena, in cui l'anticipazione dell'espletamento del parto si rende necessaria per salvaguardare il benessere materno e/o fetale a causa di problematiche insorte a seguito della patologia diabetica. Citiamo a tal proposito alcuni altri fattori di rischio come la preeclampsia, il ritardo di crescita intrauterino (IUGR), il distacco di placenta e le malformazioni fetali²², che possono richiedere una pianificazione anticipata della nascita. Nel restante terzo dei casi il parto pretermine si verifica invece spontaneamente. L'attivazione anticipata della maturazione cervicale è una complicanza il cui rischio può essere aumentato dall'insorgenza di polidramnios, che può causare una rottura prematura delle membrane amniocoriali con successiva infezione corioamniotica, uno dei fattori eziologici più rilevanti.

Polidramnios

Il volume del liquido amniotico (LA) in condizioni normali è compreso tra gli 80 e i 240 mm. La stima del LA può essere valutata mediante rilevazione ecografica della tasca massima verticale, espressa in mm, o mediante la valutazione dell'indice di volume amniotico (AFI) ottenuto sommando i valori delle tasche più grandi, identificate ciascuna in un quadrante³³. Si parla di polidramnios quando la quantità di LA è superiore ai 250 mm o la falda massima di LA supera gli 80 mm. Secondo quanto riportato in letteratura, nelle gravide affette da diabete mellito la percentuale di polidramnios associato alla gravidanza può raggiungere picchi del 20%. In contrasto con questi risultati sono i dati emersi da uno studio pubblicato nel 2017³³ che riporta una incidenza di tale complicanza dell'8.5%, a dimostrazione di come, negli ultimi anni, vi sia un miglior controllo glicemico durante la gravidanza rispetto al passato. Tra le complicanze che può causare il polidramnios ricordiamo: le distocie dinamiche e meccaniche del primo e secondo stadio del travaglio, il prolasso e la procidenza di funicolo, il distacco di placenta normalmente inserita,

l'atonia uterina, la rottura prematura delle membrane amniocoriali ed il parto pretermine²².

Disordini ipertensivi in gravidanza

La classificazione raccomandata per i disturbi ipertensivi della gravidanza, ripresa anche dalle più recenti raccomandazioni dell'AIPE, è la seguente³⁴:

- 1) Ipertensione conosciuta prima della gravidanza o presente < 20 settimane
 - Ipertensione cronica (essenziale o secondaria)
 - Ipertensione da camice bianco
 - Ipertensione mascherata
- 2) Ipertensione insorta de novo > 20 settimane
 - Ipertensione gestazionale transitoria
 - Ipertensione gestazionale (PIH)
 - Preeclampsia (de novo o sovrapposta a ipertensione cronica)

Secondo le linee guida italiane dell'AIPE³⁵:

Si definisce ipertensione cronica una condizione di ipertensione arteriosa diagnosticata già prima della gravidanza o ai controlli ambulatoriali nelle prime 20 settimane di gestazione o, nel caso queste due condizioni non si siano potute dimostrare, quando la forma di ipertensione permane oltre le 12 settimane (3 mesi) dal parto.

L'ipertensione gestazionale è una forma di ipertensione "persistente", insorta de novo dopo la 20^a settimana di gravidanza, in assenza delle disfunzioni associate tipiche della preeclampsia.

La preeclampsia è definita come l'insorgenza ex novo di uno stato ipertensivo dopo la 20^o settimana di gestazione (PAS: ≥ 140 mmHg e/o PAD: ≥ 90 mmHg) in associazione a proteinuria precedentemente assente (≥ 300 mg nelle urine delle 24h) o danno d'organo o restrizione della crescita fetale intrauterina³⁶. Secondo l'AIPE, i segni di danno d'organo che concorrono alla sua diagnosi sono i seguenti:

- Proteinuria;
- Segni di danno renale acuto (creatininemia > 1mg/dl);
- Segni di coinvolgimento epatico quali un 40 UI) con o ≥ aumento delle transaminasi (senza dolore in ipocondrio destro o epigastrio (“dolore a barra”));
- Segni e sintomi di interessamento del sistema neurologico quali alterazione dello stato mentale, scotomi persistenti, amaurosi, cefalea grave, convulsioni o segni di emorragia cerebrale; o Indici di laboratorio di coinvolgimento del microcircolo quali piastrinopenia (inferiore a 150.000) di emolisi (calo della emoglobina, aumento LDH e bilirubina indiretta) e di coagulazione intravascolare disseminata;
- Indici di disfunzione utero-placentare quali restrizione della crescita fetale, alterazioni della velocimetria Doppler delle arterie uterine e ombelicali;
- Morte fetale endouterina.

Si ritiene che la preeclampsia origini da un'ischemia e ipossia placentare causata da un'insufficiente invasione citotrofoblastica con successiva disfunzione endoteliale sistemica e ipertensione²². L'alterata perfusione utero-placentare è influenzata negativamente dalla disfunzione metabolica tipica del diabete con danno vascolare, che si pensa possa influire negativamente sulla placentazione. Studi in vitro hanno mostrato che alte concentrazioni di glucosio inibiscono l'invasione del trofoblasto extravilloso; studi in vivo su scimmie hanno sottolineato che la disfunzione placentare nell'obesità si verificava in associazione con la resistenza materna all'insulina³⁷.

L'individuazione dei fattori di rischio legati alla preeclampsia è di fondamentale importanza, in quanto esiste oggi un meccanismo di prevenzione fondamentale: la somministrazione di aspirina a basso dosaggio nella prevenzione della preeclampsia è stata oggetto di numerosi studi che hanno dimostrato come tale approccio abbia un effetto sull'incidenza di tale patologia, soprattutto pretermine.

Il razionale alla base dell'efficacia dell'effetto dell'aspirina a basso dosaggio è da ricercare sia nella sintesi piastrinica di trombossani, che viene ridotta, e sulla promozione della sintesi di prostacicline da parte dell'endotelio vascolare³⁸, sia sull'effetto immunomodulatore dei salicilati sullo stato infiammatorio materno, che è aumentato nelle donne che sviluppano preeclampsia³⁹.

Riportiamo le indicazioni a tale terapia profilattica secondo le linee guida NICE e ACOG:

Linee Guida NICE	Linee Guida ACOG
Fattori di rischio alto (1 fattore sufficiente)	Fattori di rischio alto (1 fattore sufficiente)

Ipertensione in precedenti gravidanze Ipertensione Cornica Diabete Storia familiare di Preeclampsia Malattia renale cronica	Preeclampsia precoce in precedenti gravidanze con esito severo Gravidanza multifetale Ipertensione Cornica Diabete tipo 1 o 2 Storia familiare di Preeclampsia Malattia renale cronica Patologie autoimmuni
Fattori di rischio moderato (almeno 2 fattori)	Fattori di rischio moderato (almeno 2 fattori)
Prima gravidanza Età >40 anni BMI >35 Intervallo dalla precedente gravidanza >10 anni Storia familiare di preeclampsia	Prima gravidanza BMI >30 Storia familiare di preeclampsia Origini Afro Americane Basso livello socioeconomico Età >35 anni Intervallo dalla precedente gravidanza >10 anni Precedente gravidanza con esito sfavorevole Basso peso alla nascita

Risulta evidente come in entrambe le linee guida, l'esistenza di diabete pregestazionale sia, da solo, già un fattore di rischio elevato per lo sviluppo di preeclampsia e richieda quindi sempre la terapia profilattica con acido acetilsalicilico.

2.2 Complicanze fetali

Difetti di crescita intrauterina

I difetti di crescita sono tra le complicanze fetali più diffuse causate dal diabete, l'adeguato sviluppo del feto rispetto all'epoca gestazionale è di un buono stato di salute. Alterazioni della crescita fetale sono da attribuire ad un'inadeguata funzionalità placentare, che può determinare uno sviluppo fetale eccessivo o in difetto, con insorgenza rispettivamente di macrosomia fetale o ritardo di crescita intrauterino (IUGR). Tra le due complicanze, la prima presenta un'incidenza maggiore. La macrosomia fetale è definita come il riscontro di un eccessivo peso fetale in rapporto all'epoca gestazionale > 95° percentile o un peso alla nascita >

4500 gr. L'aumento del volume fetale nelle pazienti diabetiche interessa principalmente il tronco e le spalle ed è caratterizzato da organomegalia e da un aumento del tessuto muscolare e adiposo, infatti, circa il 70% dei nati da madre diabetica hanno lo spessore della plica cutanea aumentato rispetto ai figli di madre non diabetica²². Secondo uno studio pubblicato nel 2011 da Murphy, su *Diabetic Medicine*, esiste un forte rapporto tra macrosomia e concentrazione glucidica materna, soprattutto durante il terzo trimestre, periodo durante il quale, a causa dell'iperinsulinemia si ha un maggior apporto di glucosio al feto. Infatti, per far fronte all'aumentato apporto glucidico quest'ultimo produce più insulina aumentando i depositi di grasso corporeo⁴⁰. Contribuiscono all'aumento ponderale del feto anche: l'incremento del peso materno, l'elevata parità, storia di precedenti nati macrosomici, un fabbisogno insulinico maggiore di 80 unità giornaliere²².

In contrasto con i risultati pubblicati da Murphy, Balsells non ha trovato differenze significative del numero di neonati macrosomi per età gestazionale, tra le due forme di diabete. Al contrario, lo studio di Murphy riporta un incremento del numero di feti grandi per l'epoca gestazionale maggiore nelle donne con diabete di tipo 1 rispetto a quelle con diabete di tipo 2. In relazione con quanto riportato sopra, un monitoraggio più attento del glucosio durante il terzo trimestre potrebbe migliorare gli esiti perinatali nel diabete di tipo 1⁴⁰. Un'altra scoperta interessante è stata l'associazione tra svantaggio sociale materno e nati grandi per età gestazionale, indipendentemente dal controllo glicemico e dall'obesità: si ipotizza che le donne socialmente svantaggiate possano mangiare carboidrati più economici e raffinati, forse contribuendo alle escursioni iperglicemiche e all'aumento della crescita fetale⁴⁰. La macrosomia è correlata ad un aumentato rischio di: sindrome da distress respiratorio neonatale (RDS), ipoglicemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia, traumi ostetrici, distocia di spalla con frattura della clavicola e danni ai nervi del plesso brachiale. Tra gli esiti neonatali a lungo termine ricordiamo l'aumentato rischio di insorgenza di obesità, ipertensione, intolleranza al glucosio, diabete di tipo II²².

Outcomes maggiormente sfavorevoli presentano invece i feti caratterizzati da un difetto della crescita in senso opposto alla macrosomia. Con il termine FGR (Fetal Growth Restriction) si intende un rallentamento della crescita fetale intrauterina, precoce o tardivo, che può essere più precisamente definito come segue, secondo un importante consensus Delphi concepito dall'ACOG nel 2019⁴¹:

Early FGR: GA < 32 weeks, in absence of congenital anomalies	Late FGR: GA ≥ 32 weeks, in absence of congenital anomalies
AC/EFW < 3 rd centile <i>or</i> UA-AEDF	AC/EFW < 3 rd centile
<i>Or</i>	<i>Or at least two out of three of the following</i>
1. AC/EFW < 10 th centile <i>combined with</i>	1. AC/EFW < 10 th centile
2. UA-PI > 95 th centile <i>and/or</i>	2. AC/EFW crossing centiles >2 quartiles on growth centiles*
3. UA-PI > 95 th centile	3. CPR < 5 th centile <i>or</i> UA-PI > 95 th centile

Le complicanze vascolari del diabete non ben compensato determinano un'insufficienza utero-placentare con successivo ridotto apporto di nutrienti al feto, rallentamento della crescita ed alterazioni della flussimetria Doppler fetale²². Questo spiega la maggiore incidenza (fino al 20%) di tale condizione in gravide affette da diabete pregestazionale, rispetto alle pazienti senza tale patologia⁴².

Malformazioni congenite

Il diabete mellito è stato a lungo associato all'insorgenza di malformazioni congenite fetali, con una prevalenza due/tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale. I difetti strutturali si sviluppano durante l'organogenesi, prima della 7^o settimana di gestazione, e possono interessare qualsiasi organo tra cui: il sistema nervoso centrale, cardiovascolare, gastrointestinale, genitourinario e scheletrico. Le malformazioni cardiache e la regressione caudale sono tra le anomalie congenite più diffuse. Non è ben noto il meccanismo teratogenico del diabete, si è ipotizzato che l'iperglicemia possa avere un ruolo determinante sullo sviluppo di malformazioni fetali, per questo è necessario uno stretto controllo

glicemico, non solo durante le prime settimane di gravidanza ma anche in epoca preconcezionale⁴³.

2.3 Complicanze neonatali

Ipoglicemia neonatale

L'ipoglicemia neonatale è definita come la concentrazione sierica di glucosio < 40 mg/dL (2.2 mmol/L) nelle prime 24 ore di vita. L'ipoglicemia neonatale si verifica in seguito ad un inadeguato controllo glicemico durante il travaglio ed il parto, poiché l'iperglicemia materna determina iperinsulinemia fetale che, persistendo dopo la nascita, in conseguenza della brusca interruzione dell'apporto glucidico, induce ipoglicemia neonatale⁴⁴. L'ipoglicemia neonatale, se persistente o ricorrente, può portare più tardi nella vita, ad un deficit dello sviluppo neurologico⁴⁵, ed è un evento di riscontro più frequente nei neonati LGA nati da madri con diabete di tipo 1⁴⁶. In presenza di ipoglicemia alla nascita è fondamentale intervenire per far fronte al ridotto apporto glucidico promuovendo l'allattamento precoce al seno poiché, il latte materno presenta concentrazioni di substrato gluconeogenico totale più elevato rispetto al latte artificiale. Nel caso in cui il neonato presenti valori glicemici molto bassi (1,1–1,4 mmol / litro) è indicata un'infusione di glucosio per via endovenosa per aumentare il suo livello oltre 2,5 mmol/L⁴⁵.

Iperbilirubinemia neonatale

Nei primi giorni di vita la bilirubina, pigmento prodotto dal catabolismo dell'emoglobina, aumenta a causa dell'incapacità del fegato fetale di eliminarla, determinando, in tal modo, un'iperbilirubinemia fisiologica. Una certa quota di bilirubina coniugata ed escreta con la bile nell'intestino subisce l'azione della β -glicuronidasi intestinale e viene riassorbita in circolo, contribuendo ulteriormente allo sviluppo della complicanza. La patogenesi è dovuta, oltre alla coniugazione epatica immatura e all'aumentata produzione di bilirubina. L'aumentata

deposizione di bilirubina determina lo sviluppo dell'ittero neonatale che può essere fisiologico o patologico. Il primo (bilirubina generalmente inferiore ai 12-13 mg/dl) si manifesta nel 60% dei casi e non necessita di nessun trattamento; al contrario, nel secondo (bilirubinemia >15 mg/dL) è necessario intervenire mediante fototerapia⁴⁷.

Sindrome da distress respiratorio (RDS)

La sindrome da distress respiratorio è caratterizzata da un'insufficiente secrezione di surfactante, tensioattivo fondamentale per lo sviluppo polmonare, la sua carenza determina un collasso alveolare che si manifesta con distress respiratorio nelle prime ore di vita⁴⁸. Generalmente si tratta di una complicanza che interessa i neonati pretermine ma numerosi studi dimostrano che colpisce anche i nati a termine di madri diabetiche. I motivi sono da ricercare nell'eccesso di insulina che interferisce con il metabolismo dei glucocorticoidi, fondamentali per la maturazione polmonare fetale^{22,44}. Tra le complicanze neonatali citate si è visto che l'ipoglicemia e la sindrome da distress respiratorio rappresentano tra le indicazioni più frequenti al ricovero in terapia intensiva neonatale, studi osservazionali hanno riportato che la prevalenza di queste complicanze sia maggiore con l'aumentare della durata del diabete⁴⁵.

CAPITOLO 3: ASSISTENZA ALLA PAZIENTEAFFETTA DA DIABETE PREGESTAZIONALE

3.1 Counselling preconcezionale

La programmazione multidisciplinare della gravidanza e l'adeguato controllo glicemico sono importanti per ottimizzare gli esiti materno-fetali e renderli simili a quelli di una gravidanza fisiologica³; in questo senso giocano un ruolo fondamentale il counselling preconcezionale ed un serio impegno collaborativo da parte della paziente, sia per quanto riguarda l'adesione alle prescrizioni dietetico-terapeutiche, che per l'automonitoraggio glicemico¹. Le linee guida ADA 2019 raccomandano di iniziare il counselling preconcezionale nel periodo puberale in tutte le pazienti diabetiche.

La paziente deve essere informata riguardo^{1,3,49}:

- l'importanza della programmazione della gravidanza per il rischio di malformazioni che possono verificarsi in presenza di uno scarso controllo glicemico;
- una contraccezione efficace da attuare fino a quando la paziente non è preparata e pronta per una gravidanza;
- la gestione glicemica e il mantenimento di valore dell'HbA1c < 6,5% (48 mmol / mol);
- il counseling sul rischio genetico, poiché la probabilità per una donna con diabete di tipo 1 di avere un figlio che potrà sviluppare il diabete nel corso della sua vita è tra l'1 ed il 4%; per una donna con diabete di tipo 2 la probabilità è doppia.

Una volta effettuato il percorso di consapevolezza, raggiunto il target glicemico, stabilizzate le eventuali complicanze presenti e presa la decisione di programmare una gravidanza, è consigliato attuare diversi interventi comportamentali:

- sospensione dell'abitudine tabagica;

- riduzione e successiva sospensione del consumo di alcolici all'inizio del concepimento;
- supplementazione di 400 microgrammi/die di acido folico da almeno 3 mesi prima del concepimento per ridurre il rischio di difetti del tubo neurale;
- controllo del peso corporeo e raggiungimento di un BMI < 25 kg/m²;
- esecuzione di attività fisica per migliorare la sensibilità insulinica, controllare il peso corporeo e mantenere lo stato di benessere;
- ottimizzazione dello stile di vita e alimentare con apporto di fibre e carboidrati con un basso indice glicemico.

In questa fase vengono eseguite anche una serie di indagini per valutare non solo l'insorgenza di complicanze del diabete ma anche di condizioni che potrebbero richiedere un'assistenza diversificata⁴⁹:

- valutazione del fondo oculare: in presenza di retinopatia sarà necessario attendere la stabilizzazione del quadro clinico prima del concepimento;
- valutazione della funzionalità renale: la gravidanza è sconsigliata in caso di insufficienza renale;
- screening per la cardiopatia ischemica;
- dosaggio del TSH e anticorpi antitransglutaminasi per escludere il rischio di malassorbimento in caso di celiachia;
- dosaggio degli anticorpi anti rosolia, test per la sifilide, virus dell'epatite B e HIV;
- pap test;
- colture cervicali;
- determinazione del gruppo sanguigno;
- anamnesi farmacologia per la sospensione di farmaci potenzialmente teratogeni.

3.2 Management durante la gravidanza

Provvedimenti durante la gravidanza

Nelle donne con diabete preesistente è raccomandato un adeguato autocontrollo glicemico a digiuno e postprandiale, i target glicemici da raggiungere secondo l'ADA sono i seguenti⁴⁹:

- Digiuno <95 mg / dL (5,3 mmol / L)
- Un'ora postprandiale <140 mg / dL (7,8 mmol / L)
- Due ore postprandiali <120 mg / dL (6,7 mmol / L)

Nel caso in cui le donne con diabete di tipo 1 non riuscissero a raggiungere questi obiettivi senza incorrere in uno stato ipoglicemico, l'ADA suggerisce target meno rigorosi. La determinazione dei valori di HbA1c < 6-6,5% (42-48 mmol / mol) nelle prime fasi di gestazione sono associati a bassi esiti fetali avversi⁴⁹.

Il mantenimento di adeguati livelli glicemici si realizza grazie alla combinazione di tre elementi fondamentali: trattamento insulinico, dieta e attività fisica.

➤ *Terapia insulinica*²²

Il fabbisogno insulinico giornaliero in gravidanza varia in base al tipo di diabete e all'epoca gestazionale, la somministrazione di ipoglicemizzanti orale deve essere interrotta per la mancanza di dati sufficienti che garantiscano l'innocuità sul feto. Nel diabete di tipo 1, l'inizio della gravidanza è caratterizzato da un'aumentata sensibilità all'insulina che, dopo la 16° settimana, va a ridursi a causa dell'incremento dell'insulino-resistenza, condizione che richiede aumenti settimanali della dose di insulina di circa il 5% a settimana. Successivamente, il fabbisogno insulinico aumenta progressivamente, raggiungendo un plateau intorno alla 36° settimana. La resistenza all'insulina, diminuendo rapidamente dopo il secondamento, porta ad una maggior sensibilità della stessa e ad una sua minore somministrazione. In generale, una percentuale minore della dose giornaliera totale

deve essere somministrata come insulina basale (<50%) e una percentuale maggiore (> 50%) come insulina prandiale.

Nelle donne con diabete di tipo 2 la resistenza insulinica dovuto sia alla patologia, sia allo stato gravidico è maggiore, quindi, il fabbisogno insulinico è aumentato.

➤ *Dieta*

Durante la gravidanza, una corretta alimentazione è importante per un'adeguata crescita fetale ed una riduzione delle complicanze avverse, per questo la donna deve essere seguita da uno specialista che le fornisca un piano nutrizionale personalizzato, adeguato a promuovere la salute fetale e materna, raggiungere obiettivi glicemici e promuovere un appropriato aumento di peso. Il fabbisogno calorico giornaliero varia in relazione al BMI pregravidico, considerando 30-40 Kcal nelle donne sottopeso (BMI < 20 Kg/m²), 30 Kcal per le donne normo-peso (BMI 20-25 Kg/m²), 24 Kcal in quelle obese (BMI > 30 Kg/m²); inoltre, un supplemento di 200-300 Kcal/die è necessario a partire dal secondo trimestre.

Il controllo glicemico risulta influenzato principalmente dalla quantità, dal tipo e dalla distribuzione dei carboidrati assunti nella giornata; è consigliata l'assunzione di carboidrati a basso indice glicemico per evitare un innalzamento della glicemia postprandiale. La percentuale di alimenti da assumere quotidianamente deve essere la seguente: non meno del 45% di carboidrati, 20% di proteine, 35% di lipidi, una quantità di fibre pari a 28 gr/die. In particolare, il contenuto ottimale di carboidrati in gravidanza dovrebbe essere pari a 175 grammi giornalieri (140 g per lo stato normale più una supplementazione di 35 g necessari per il metabolismo cerebrale fetale)^{1,49}.

Le linee guida della Società Italiana di Diabetologia del 2011 consigliano di suddividere le calorie nel seguente modo:

- Prima colazione: 10-15%
- Pranzo: 20-30%
- Cena: 30-40%

- Tre spuntini (metà mattina, metà pomeriggio, prima del riposo notturno): 5-10%, lo spuntino serale dovrebbe contenere 25 gr di carboidrati e 10 gr di proteine al fine di prevenire l'ipoglicemia notturna.

Per mantenere una glicemia accettabile è spesso necessario evitare a colazione frutta, succhi di frutta e cereali altamente raffinati. Lo spuntino a metà mattina, che comprende sia proteine sia carboidrati, è utile per prevenire l'eccessivo appetito a pranzo, vista la scarsa percentuale di calorie della colazione.

Il fabbisogno di oligoelementi (calcio, ferro, iodio) in gravidanza raddoppia, si consiglia alle donne che non assumono latte o derivati, la supplementazione farmacologica o elementi fortificati²².

➤ **Esercizio fisico^{1,22}**

L'attività fisica durante la gravidanza ha un effetto positivo per il benessere psicofisico della donna ma, soprattutto se praticata nel primo trimestre, migliora il naturale andamento della gravidanza aumentando la capacità di trasporto dell'ossigeno e di sostanze nutritive indispensabili per la crescita fetale. Inoltre, un movimento regolare migliora la circolazione negli arti inferiori, con una riduzione del senso di gonfiore, degli episodi di dolore, di crampi e affaticamento, contiene l'aumento del peso corporeo e gli episodi di lombalgia, favorendo un miglioramento del tono muscolare e in generale della postura.

L'attività fisica viene raccomandata per ogni donna in gravidanza, senza particolari problemi ostetrici o severe patologie che compromettano la sicurezza della madre e del feto.

Per avere benefici sul controllo della glicemia e del peso è sufficiente eseguire un esercizio di lieve entità di tipo aerobico (camminata, cyclette, nuoto, esercizi per braccia senza l'uso di pesi) svolto con regolarità (3-4 volte per settimana), della durata di almeno mezz'ora.

Monitoraggio del benessere fetale^{22;50}

Durante il corso della gravidanza, la valutazione del benessere fetale è molto importante per decidere se far nascere prematuramente il feto, evitando la morte endouterina o danni neurologici gravi che possono essere determinati da patologie materne, con il rischio di influenzare negativamente il feto. Lo stato di salute fetale viene monitorato utilizzando diverse metodiche in relazione all'epoca gestazionale:

➤ *Ecografia ostetrica^{22,50,51}*

Nel corso della prima metà della gravidanza, entro la 11°-13° settimana è suggerita una prima ecografia per datare la gravidanza.

Durante la seconda metà della gravidanza, in particolare tra la 19° e la 22° settimana deve essere eseguita l'ecografia di screening del II trimestre che permette di valutare precocemente le malformazioni fetali, valutare l'AFI, studiare la localizzazione e il grado di maturità della placenta. In modo particolare il monitoraggio ecografico della crescita fetale e del volume del liquido amniotico sono parametri che devono essere valutati ogni 4 settimane dalla 28° alla 36°. Il diabete mellito materno è un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatie fetali, per tale ragione è indicata l'esecuzione di un ecocardio fetale tra la 20° e la 22° settimana di gravidanza.

➤ *Profilo biofisico fetale⁵⁰*

Nel terzo trimestre di gravidanza la valutazione del profilo biofisico permette di valutare il benessere e il grado di maturità fetali. I parametri da valutare per il calcolo dello score biofisico fetale sono:

- Movimenti respiratori fetali
- Movimenti attivi fetali
- Tono fetale
- Reattività del NST
- Volume del liquido amniotico

➤ *Flussimetria doppler*

La flussimetria Doppler permette di valutare il flusso di sangue feto-placentare e uteroplacentare. Alterazioni del flusso ematico possono portare ad una sofferenza fetale cronica con successiva riduzione della crescita endouterina o morte fetale. L'associazione della flussimetria con il controllo ecotomografico e il NST permettono di valutare in maniera più accurata il rischio di insorgenza di complicanze perinatali⁵⁰.

➤ *Conteggio dei movimenti attivi fetali (MAF)*

I movimenti attivi fetali rappresentano le manifestazioni più evidenti di vitalità del feto, che possono essere rilevati mediante apparecchiature ad ultrasuoni o con la semplice conta degli stessi da parte della paziente. La frequenza media dei movimenti fetali tende a stabilizzarsi alla fine della 32 settimana di gravidanza e viene considerata fisiologica la percezione soggettiva di almeno 10 movimenti fetali nell'arco di 12 ore⁵⁰.

➤ *Non stress test*

Il non stress test (NST) è il miglior test di valutazione del benessere fetale nelle pazienti non in travaglio di parto e permette, attraverso un apparecchio definito cardiotocografo, di registrare la frequenza cardiaca fetale, le contrazioni uterine e i movimenti fetali. Il Non Stress Test è considerato reattivo se, durante un'osservazione di 30 minuti, oltre ad una buona variabilità, compaiono 2 o più di 2 accelerazioni di almeno 15 bpm della durata di almeno 15 secondi, associate a movimenti fetali⁵⁰. Il monitoraggio di routine del benessere fetale prima delle 36 settimane non è raccomandato nelle donne in gravidanza con diabete pregestazionale, a meno che non vi sia il rischio di limitazione della crescita fetale. Ciò include metodi come la registrazione doppler dell'arteria ombelicale fetale, la registrazione della frequenza cardiaca fetale e il test del profilo biofisico⁵¹.

Presentiamo qui di seguito un interessante schema frutto di una review della letteratura che ha confrontato le principali linee guida esistenti riguardo la sorveglianza fetale antepartum nelle gravidanze con diabete pregestazionale⁵²:

	ACOG 2018	NICE 2020	FIGO 2015	ALTRI
NON-STRESS TEST	1 x settimana, da 36 settimane	1 x settimana, da 38 settimane (prima se FGR)	Secondo protocolli locali	1 x settimana, da 36 settimane
PROFILO BIOFISICO	Da 32 settimane. Bisettimanale se complicanze	Da 32 settimane. Anticipare se rischio di MEF	Secondo protocolli locali	ADA: 1 x settimana da 32 settimane
ECOGRAFIA, CONTROLLO LA	Da 32 settimane. Consigliata stima del peso fetale tra 34 e 36 settimane.	Da 28 settimane. Controlli a 32, 36 e infine 38-39 settimane	Controlli seriati ogni 2/4 settimane secondo il parto	SOGC: Controllo ecografico settimanale da 36 settimane
FLUSSIMETRIA DOPPLER	Non discusso. Usato solo in gravidanze ad alto rischio	Solo in caso di FGR	Non discusso. Usato solo in gravidanze ad alto rischio ostetrico	Non discusso. Usato solo in gravidanze ad alto rischio ostetrico

3.3 Modalità di espletamento del parto

Il diabete preesistente è una patologia che complica l'evoluzione della gravidanza con possibilità di insorgenza di esiti avversi che possono interessare sia la madre che il feto/neonato, per questo il diabete è associato ad un alto tasso di tagli cesarei e/o induzione medica del travaglio di parto rispetto alle donne senza diabete.

Otto studi, la maggior parte dei quali condotti negli Stati Uniti, hanno dimostrato come la macrosomia e il rischio di natimortalità siano i fattori che più influiscono sulla scelta del timing e della modalità del parto. Tuttavia, l'evidenza mostra che i fattori legati al comportamento degli operatori sanitari e all'organizzazione del servizio sanitario hanno un impatto sui risultati. Ad esempio, i tassi di taglio cesareo rimangono alti anche quando il diabete è controllato e la macrosomia non è

presente⁵³. Questo dimostra come il ginecologo dovrebbe valutare attentamente se vi sia o meno una reale necessità ad eseguire un taglio cesareo sulla base dei dati ecografici, di complicanze materne o fetali e del controllo glicemico.

Secondo le linee guida del NICE del 2015, nelle donne con diabete tipo 1 o tipo 2 non altrimenti complicato deve essere consigliato il parto elettivo, mediante induzione o TC se indicato, tra 37+0 e 38+6 settimane di gestazione⁵³.

Secondo l'ACOG nelle gravide con diabete pregestazionale ben compensato, l'induzione del travaglio di parto è indicata a partire dalle 39 settimane di amenorrea ed entro la data presunta del parto. Infine, la stessa organizzazione raccomanda il taglio cesareo elettivo nelle gravidanze con diabete pregestazionale e con un peso fetale presunto >4500gr. Nel 2015 Boulvain e collaboratori hanno pubblicato i dati di uno studio multicentrico randomizzato controllato europeo di induzione tra 37+0 e 38+6 settimane vs. attesa nei casi di LGA ed hanno riscontrato una riduzione nell'incidenza di distocia di spalle e di alcune sue complicanze minori nel gruppo indotto (1,9% nel gruppo indotto vs. 6,1%)⁵³.

Il parto elettivo prima delle 37 settimane per le donne con diabete di tipo 1 o di tipo 2 è consigliato in presenza di complicazioni materno-fetali o metaboliche. In previsione di una nascita prematura, fondamentale per diminuire la mortalità perinatale, la sindrome da distress respiratorio, è la stimolazione della maturità polmonare fetale tra la 24^o e la 34^o settimana, somministrando 2 dosi da 12 mg di Betametasone a distanza di 24 ore l'una dall'altra. I cortisonici determinano un aumento dei valori glicemici, quindi, è necessario monitorare attentamente la glicemia ed eventualmente correggere la terapia. Nel caso in cui il travaglio si inneschi spontaneamente, in assenza di controindicazioni è possibile somministrare una terapia tocolitica non solo per tentare di arrestare il travaglio ma anche per permettere al trattamento corticosteroidico di sviluppare la sua efficacia³⁶.

Secondo quanto riportato negli 8 studi condotti negli USA, i tassi di taglio cesareo erano inferiori nelle donne gestite attivamente con l'induzione del travaglio e il

taglio cesareo era associato a livelli più elevati di complicanze e di esiti avversi rispetto al parto vaginale: le donne con diabete avevano maggiori probabilità di avere una perdita di sangue stimata superiore a 1000 ml, emorragia postpartum, infezione della ferita chirurgica, insorgenza di ipoglicemia neonatale⁵³.

3.4 Management durante il travaglio, il parto e il puerperio

L'iperglicemia materna nelle donne con diabete mellito pregestazionale è direttamente correlata al rischio di ipoglicemia neonatale subito dopo il parto, complicanza che si verifica in circa la metà dei casi e che aumenta le possibilità di ricovero del neonato in TIN. Per ridurre l'insorgenza di complicanze neonatali è fondamentale monitorare la glicemia capillare ogni ora durante il travaglio e il parto e assicurarsi che sia mantenuta tra 4 e 7 mmol/litro (72-126 mg/dL)⁵³. Le linee guida del NICE consigliano di somministrare destrosio per via endovenosa e infusione di insulina durante il travaglio e il parto alle gravide che non riescono a mantenere tali valori glicemici e alle donne con diabete mellito di tipo 1 all'inizio del travaglio⁵¹. Durante il corso di quest'ultimo è inoltre fondamentale eseguire il monitoraggio cardiotocografico in continuo come riportato nelle linee guida del 2018⁵⁴.

Subito dopo il secondamento, la sensibilità all'insulina aumenta notevolmente, il suo fabbisogno è inferiore di circa il 34% rispetto al fabbisogno pregestazionale per ritornare ai livelli pregravidici nelle prime due settimane successive²².

Le donne con diabete preesistente, trattato con insulina sono a maggior rischio di ipoglicemia nel periodo postnatale (specialmente durante l'allattamento), quindi, è consigliato loro uno spuntino prima o durante la poppata. Le donne con diabete mellito di tipo 2 che allattano al seno possono riprendere o continuare a utilizzare la metformina immediatamente dopo il parto, ma devono evitare altre terapie ipoglicemizanti per via orale durante l'allattamento⁵¹.

Alle donne con diabete è raccomandato assumere contraccettivi già a partire dal post partum, visti i rischi di una gravidanza non pianificata; inoltre, se durante la

gravidanza si è riusciti a portare avanti uno stile di vita sano con una dieta equilibrata ed esecuzione di esercizio fisico, è opportuno mantenere questi regimi per sostenere la perdita di peso nel periodo del post partum⁴⁹.

CAPITOLO 4: STUDIO SPERIMENTALE

4.1 Scopo dello studio

L'obiettivo dello studio è quello di valutare gli outcomes clinici materno-fetali e neonatali, in un gruppo di pazienti con diabete mellito pregestazionale, in relazione al genere fetale, per valutare se il sesso fetale predispone allo sviluppo di specifiche condizioni patologiche o, se feti di sesso diverso hanno esiti neonatali e/o risposte differenti alla condizione patologica metabolica materna.

4.2 Materiali e metodi

Nello studio sono state arruolate 109 pazienti (definite come popolazione globale), affette da diabete pregestazionale, che hanno partorito presso l'Unità Operativa Complessa di Ginecologia ed Ostetricia, dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Sassari nel periodo compreso tra il 2015 ed il 2022.

Le pazienti coinvolte sono state prese in carico e seguite, durante l'intero decorso della gravidanza, presso il centro di medicina materna e fetale e, nello specifico, 76 pazienti presentavano una diagnosi, in epoca pregestazionale, di diabete mellito di tipo 1 (definite gruppo DM1) e 33 pazienti presentavano una diagnosi, in epoca pregestazionale, di diabete mellito di tipo 2 (definite gruppo DM2).

I dati relativi alle pazienti del gruppo popolazione globale, dei gruppi DM1 e DM2 sono stati analizzati tenendo conto del genere fetale del nascituro, così rappresentati:

- n=56 pazienti del gruppo popolazione globale in attesa di un feto di sesso femminile (n=37 nel sottogruppo DM1 e n=19 nel sottogruppo DM2);
- n=53 pazienti del gruppo popolazione globale in attesa di un feto di sesso maschile (n=39 nel sottogruppo DM1 e n=14 nel sottogruppo DM2).

Tutte le informazioni riguardanti le pazienti reclutate, le caratteristiche della gravidanza e del parto, sono state raccolte visionando i registri di ricovero, di parto e le cartelle cliniche ostetriche; i dati riguardanti i neonati sono stati raccolti dai registri di ricovero e dalle cartelle cliniche dei reparti di neonatologia, terapia intensiva neonatale (TIN) e paraintensiva neonatale (PIN).

Le variabili analizzate, in relazione al genere fetale, sono le seguenti:

- tipo di terapia eseguita dalle pazienti e grado di compenso glicemico al parto;
- patologie della gravidanza:
 - minaccia d'aborto,
 - minaccia di parto prematuro,
 - ipertensione indotta dalla gravidanza,
 - preeclampsia,
 - sindrome HELLP,
 - rottura prematura delle membrane amnio coriali a termine T-PROM,
 - rottura prematura delle membrane amniocoriali pretermine P-PROM,
 - patologie del liquido amniotico: oligoidramnios, polidramnios;
- patologie fetali o disordini della crescita fetale:
 - macrosomia,
 - IUGR;
- outcomes del parto:
 - mediana della settimana di gravidanza al parto,
 - parto a termine o pretermine,
 - modalità del parto: parto spontaneo o taglio cesareo,
 - modalità di insorgenza del travaglio: travaglio spontaneo o indotto,
 - modalità di induzione del travaglio: propess o ossitocina,
 - regime del taglio cesareo eseguito: elezione o urgenza/emergenza,
 - insorgenza di emorragia del post partum;
- outcomes neonatali:
 - mediana del peso neonatale alla nascita,

mediana del percentile del peso del neonato,
neonate SGA (Small for gestational age),
neonate AGA (Appropriate for gestational age),
neonate LGA (Large for gestational age),
mediana dell'indice di Apgar al 1° minuto,
mediana numero giorni di degenza totali dopo la nascita,
numero di bambini afferiti al nido e mediana giorni di degenza,
numero di bambini afferiti in TIN e mediana giorni di degenza,
numero di bambini afferiti in PIN e mediana giorni di degenza,
riscontro di patologie respiratorie alla nascita,
insorgenza di RDS (Respiratory Distress Syndrome),
insorgenza di TTN (tachicardia transitoria del neonato),
insorgenza di crisi di apnea,
ricorso ad intubazione,
ricorso a CPAP,
mediana valori di glicemia alla terza ora,
mediana del valore glicemico più basso registrato,
insorgenza di ipoglicemia,
supplementazione di glucosio,
insorgenza di ittero neonatale,
ricorso a fototerapia,
insorgenza di sepsi neonatale,
riscontro di anomalie morfologiche neonatali.

4.3 Analisi statistica

I dati clinici raccolti sono stati inseriti su un foglio Excel. Un database elettronico ad hoc è stato creato per raccogliere tutte le variabili di studio. I dati raccolti sono stati analizzati tramite tecniche di statistica descrittiva quali il calcolo della media e deviazione standard (DS) o mediana e intervallo interquartile (IQR) per le

variabili quantitative e frequenze assolute e relative percentuali per quelle qualitative. La normalità delle distribuzioni è stata valutata tramite il test di Shapiro-Wilk. Le differenze tra le variabili quantitative sono state valutate tramite il test t di Student o il rispettivo test non parametrico di Mann-Whitney, mentre per quelle qualitative è stato applicato il test del Chi quadrato o il test esatto di Fisher. I dati sono stati analizzati tramite il software STATA17, il livello di significatività statistica è stato fissato a $P < 0.05$.

4.4 Risultati

Tipo di terapia eseguita dalle pazienti e gradi di compenso glicemico al parto:

Dall'analisi della popolazione globale in studio non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa in termini di ricorso alla terapia insulinica o dietetica per il diabete durante la gravidanza. Tutte le pazienti del sottogruppo DM1, come da indicazione per la patologia di base, erano in terapia insulinica al momento del ricovero, mentre tra le pazienti del sottogruppo DM2, 21 su 33 erano terapia insulinica, e tra esse erano significativamente più numerose le pazienti in attesa di feto femmina ($n=15/19$), rispetto a quelle in attesa di feto maschio ($n=8/14$), ($p\text{-value}=0.04$), (Grafico 1)

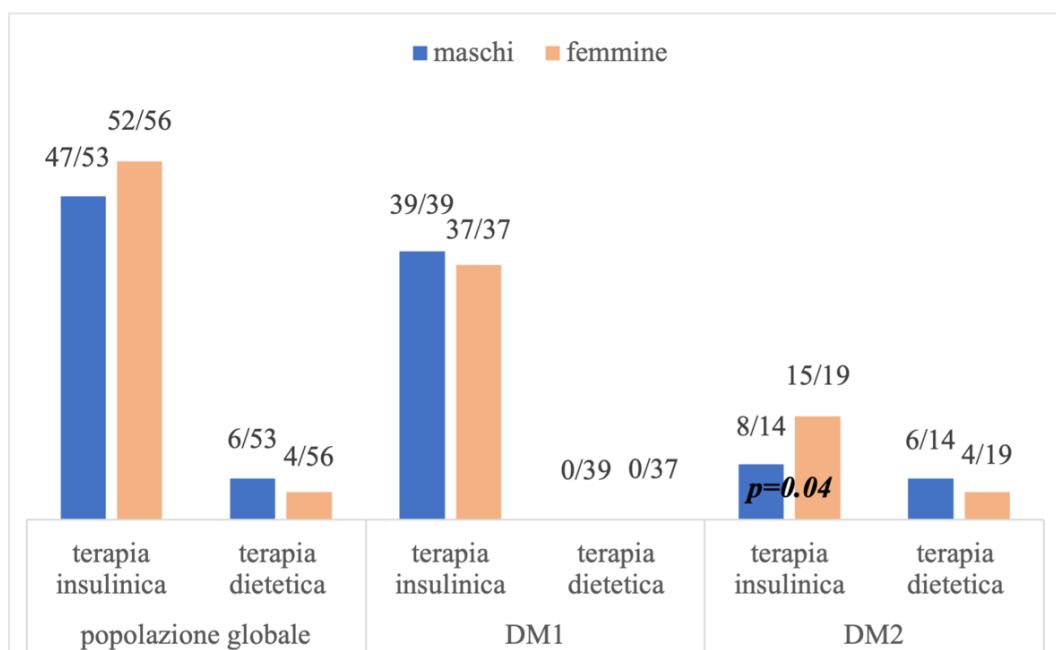


Grafico 1: Tipo di terapia eseguita popolazione globale, DM1 e DM2

Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa in termini di compenso glicemico al parto, dall'analisi della popolazione globale in studio, e dei sottogruppi DM1 e DM2, in relazione al genere fetale.

Patologie della gravidanza:

Dall'analisi della popolazione globale in studio, di pazienti affette da diabete pregestazionale, e dei sottogruppi DM1 e DM2, non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa, in relazione al sesso del nascituro, analizzando l'incidenza di: minaccia d'aborto, preeclampsia, sindrome HELLP, rottura prematura pretermine delle membrane amniocoriali.

I risultati evidenziano un'incidenza significativamente più alta di casi di minaccia di parto prematuro, nella popolazione globale in studio, tra le pazienti in attesa di feto maschio (n=18/53), rispetto alle pazienti in attesa di feto femmina (n=9/56), (p-value=0.03).

I risultati evidenziano un'incidenza significativamente più alta, nella popolazione globale in studio, di casi di ipertensione indotta dalla gravidanza, tra le pazienti in

attesa di feto femmina (n=13/56), rispetto alle pazienti in attesa di feto maschio (n=2/53), (p-value=0.003); tale risultato è confermato significativo all'analisi delle 76 pazienti del sottogruppo DM1, in questo caso 7/37 pazienti in attesa di feto femmina hanno sviluppato un'ipertensione arteriosa indotta dalla gravidanza, patologia non riscontrata in nessuna paziente tra le 39 in attesa di feto maschio, (p-value=0.005).

I risultati relativi alla popolazione globale, delle pazienti affette da diabete pregestazionale, evidenziano un'incidenza significativamente più alta di casi di rottura prematura a termine di gravidanza delle membrane amniocoriali tra le pazienti in attesa di feto femmina (n=6/56), rispetto alle pazienti in attesa di feto maschio (n=0/53), (p-value=0.03). (Grafico 2)

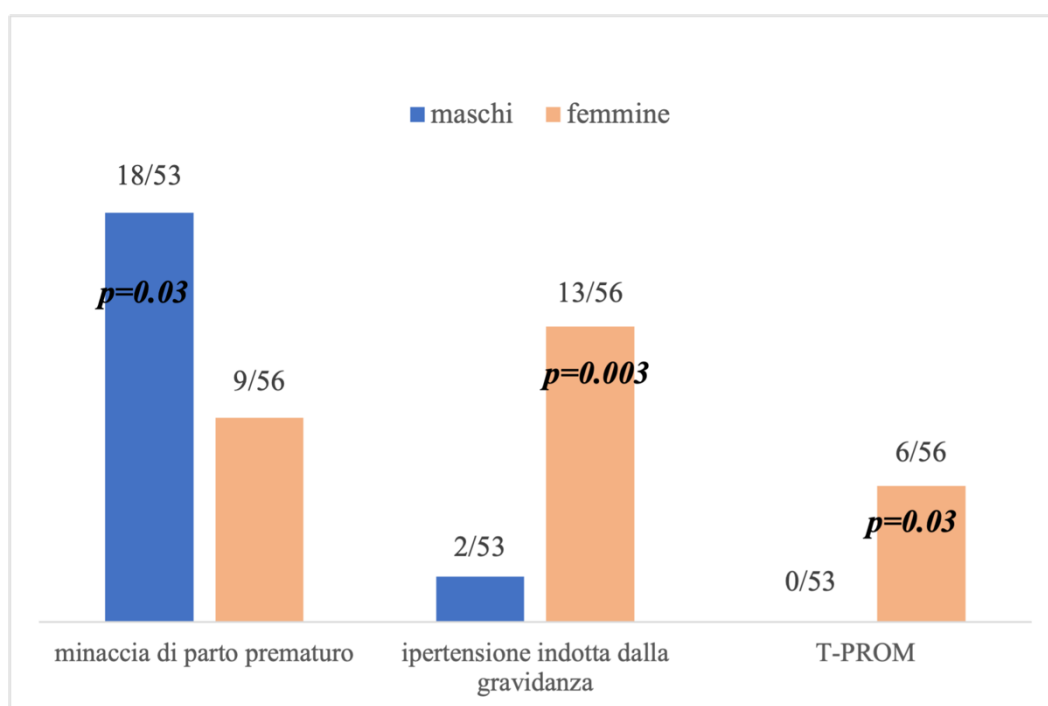


Grafico 2: Patologie della gravidanza, popolazione globale

Dall'analisi della popolazione globale in studio, di pazienti affette da diabete pregestazionale è emersa una differenza statisticamente significativa relativa all'incidenza di oligoidramnios, non riscontrata in nessuna paziente in attesa di feto

maschio, contro 6 pazienti su 56 in attesa di feto femmina, (p-value=0.03). Al contrario, nella popolazione globale, il polidramnios, è stato riscontrato più frequentemente nelle pazienti in attesa di feto maschio (n=12/53) che nelle pazienti in attesa di feto femmina (n=2/59), (p-value=0.003). Il dato sull'incidenza di patologie del liquido amniotico, e nello specifico di polidramnios, risulta significativo all'analisi del sottogruppo DM1, 12 pazienti in attesa di feto maschio su 39 hanno sviluppato un'alterazione della quantità di liquido amniotico, contro 2 su 37 in attesa di feto femmina (p-value=0.03), tra le pazienti in attesa di feto maschio hanno tutte sviluppato polidramnios (p-value=0.004). (Grafico 3)

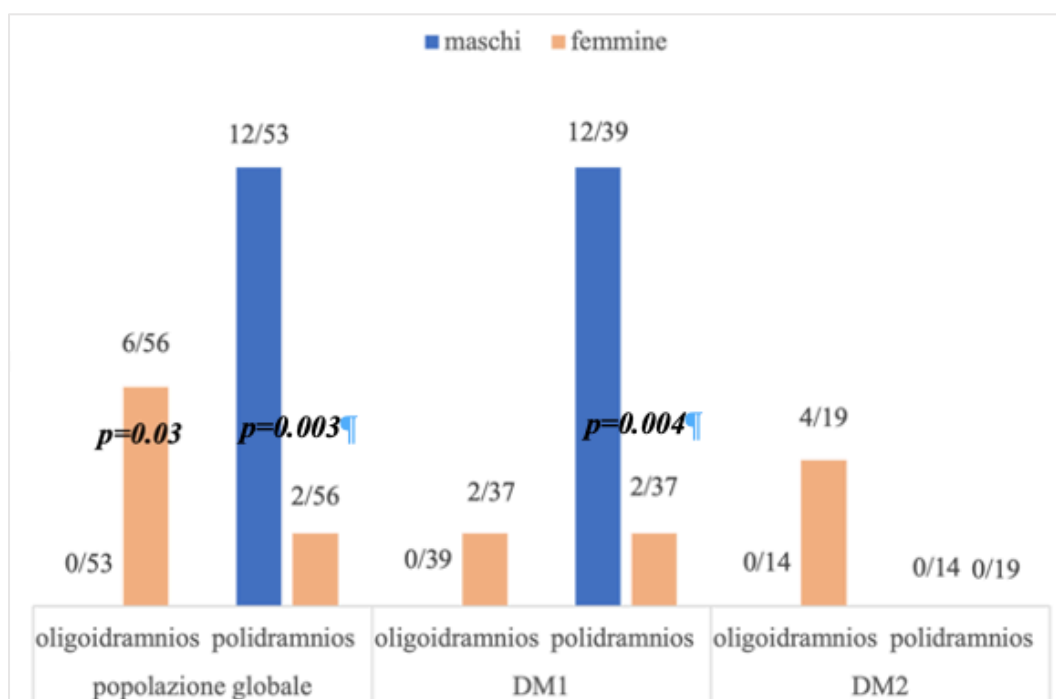


Grafico 3: Patologie del liquido amniotico, popolazione globale, DM1 e DM2.

Patologie fetali o disordini della crescita fetale

Dall'analisi della popolazione globale in studio, e dei sottogruppi DM1 e DM2, non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa in termini di patologie fetali o disordini della crescita fetale, macrosomia o feto IUGR, in relazione al sesso del nascituro.

Outcomes del parto

È emersa una differenza statisticamente significativa nella popolazione globale in studio, di pazienti affette da diabete pregestazionale, riguardante la mediana della settimana di espletamento del parto; le pazienti in attesa di feto maschio hanno partorito intorno alla 35° settimana di gravidanza, (34-37 ws), le pazienti in attesa di feto femmina intorno alla 37° settimana di gravidanza (36-37.5 ws), (p -value=0.003). Il dato risulta confermato statisticamente significativo all'analisi del sottogruppo DM1 in cui le pazienti in attesa di feto maschi presentano una mediana di 35°(34-37ws) settimane al parto e le pazienti in attesa di feto femmina una mediana di 36°(36-37ws) settimane al parto, (p -value=0.003). (Grafico 4)

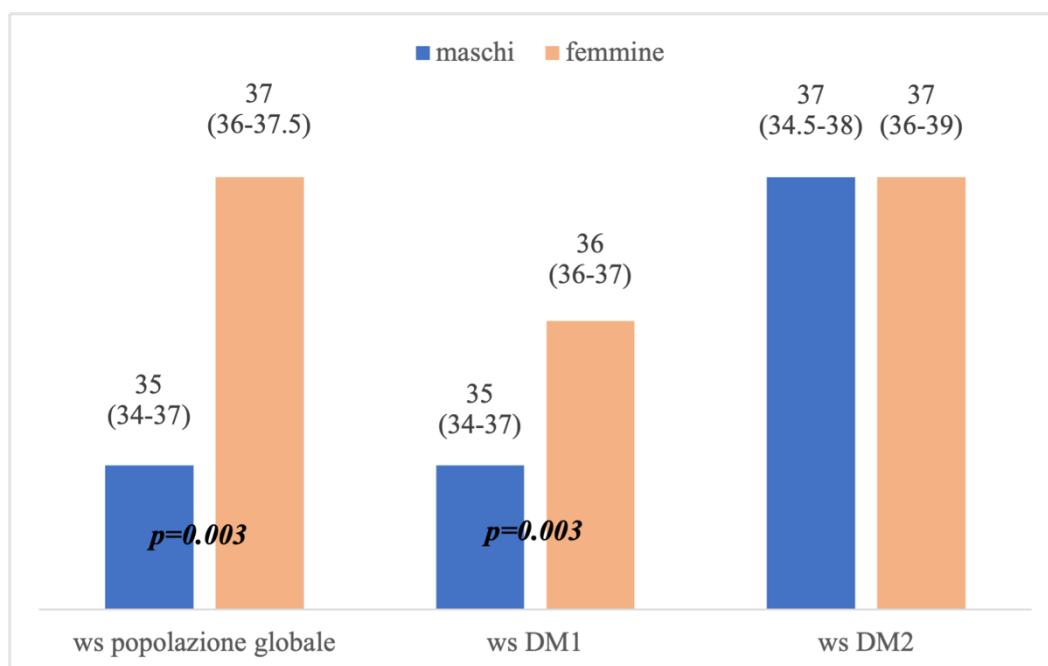


Grafico 4: Mediana settimana di gravidanza al parto, popolazione globale, DM1 e DM2

Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nella popolazione globale e nei sottogruppi DM1 e DM2, in termini di incidenza di parto prematuro, in relazione al genere fetale.

Dall'analisi della popolazione globale in studio, e dei sottogruppi DM1 e DM2, non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa in termini di: modalità di

espletamento del parto, parto spontaneo per via vaginale o ricorso al taglio cesareo, modalità di insorgenza del travaglio e di induzione del travaglio di parto, in relazione al sesso fetale.

Nei casi in cui il parto è stato espletato tramite taglio cesareo, e significativamente solo nel sottogruppo DM1 (35 pazienti in attesa di feto maschio e 33 pazienti in attesa di feto femmina), è stata riscontrata un'incidenza più elevata di cesarei in elezione tra le pazienti in attesa di un feto di sesso femminile (n=17/33), rispetto alle pazienti in attesa di un feto di sesso maschile (n=7/35), (p-value=0.009). Al contrario, è stata riscontrata un'incidenza più elevata di ricorso al taglio cesareo in regime di urgenza/emergenza, tra le pazienti in attesa di un feto di sesso maschile (n=28/35), rispetto alle pazienti in attesa di un feto di sesso femminile (n=16/33), (p-value=0.05). (Grafico 5)

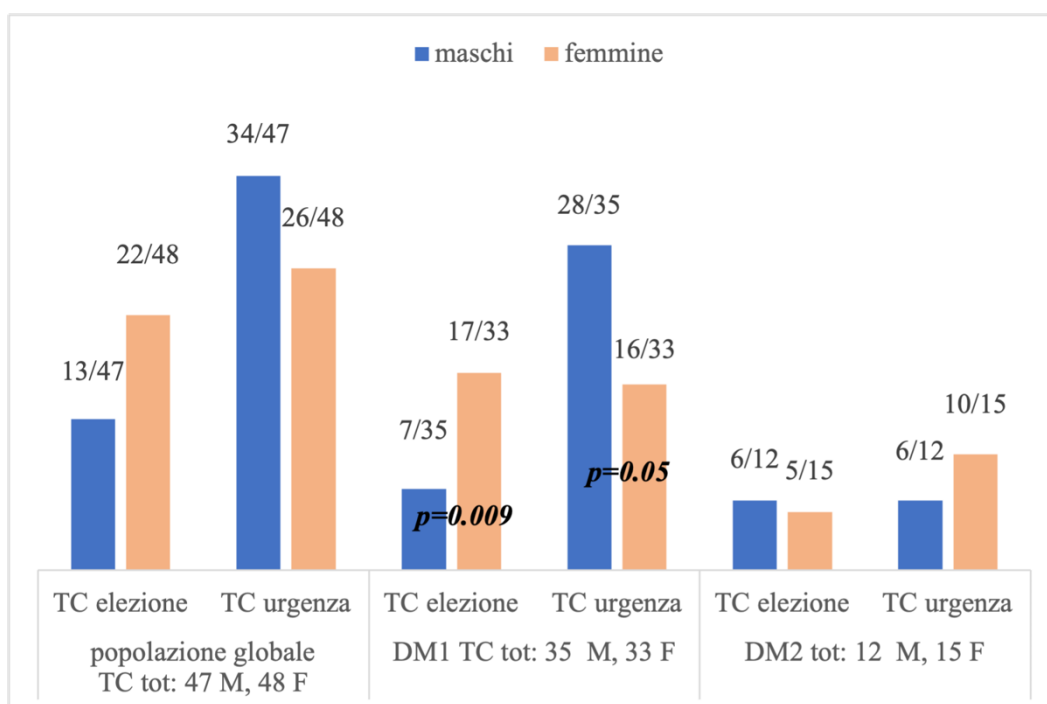


Grafico 5: Regime del taglio cesareo, popolazione globale, DM1 e DM2

Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nella popolazione globale e nei sottogruppi DM1 e DM2, in termini di incidenza di emorragia del post-partum, in base al sesso del nascituro.

Outcomes neonatali

Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nella popolazione globale e nei sottogruppi DM1 e DM2, in relazione al genere fetale, riguardo a: mediana del peso alla nascita, mediana del numero di giorni di degenza totali dopo la nascita, numero di bambini afferiti al nido, in terapia intensiva e paraintensiva neonatale e rispettive mediane dei giorni di degenza, insorgenza di disturbi respiratori, di RDS (Respiratory Distress Syndrome), di TTN (tachicardia transitoria del neonato) o crisi di apnea, insorgenza di ittero neonatale e trattamento con fototerapia, insorgenza di sepsi neonatale e riscontro di anomalie morfologiche del neonato.

È emersa una differenza nella popolazione globale in studio, di pazienti affette da diabete pregestazionale, riguardante il percentile del peso del neonato significativamente più alto nei neonati maschi con mediana del peso al 90°percentile (60°-98°), rispetto ai neonati femmine con mediana del peso al 79°percentile (49°-96°), (p-value=0.05), ma non è emersa alcuna differenza significativa di genere classificando i neonati in SGA, AGA ed LGA. (Grafico 6)

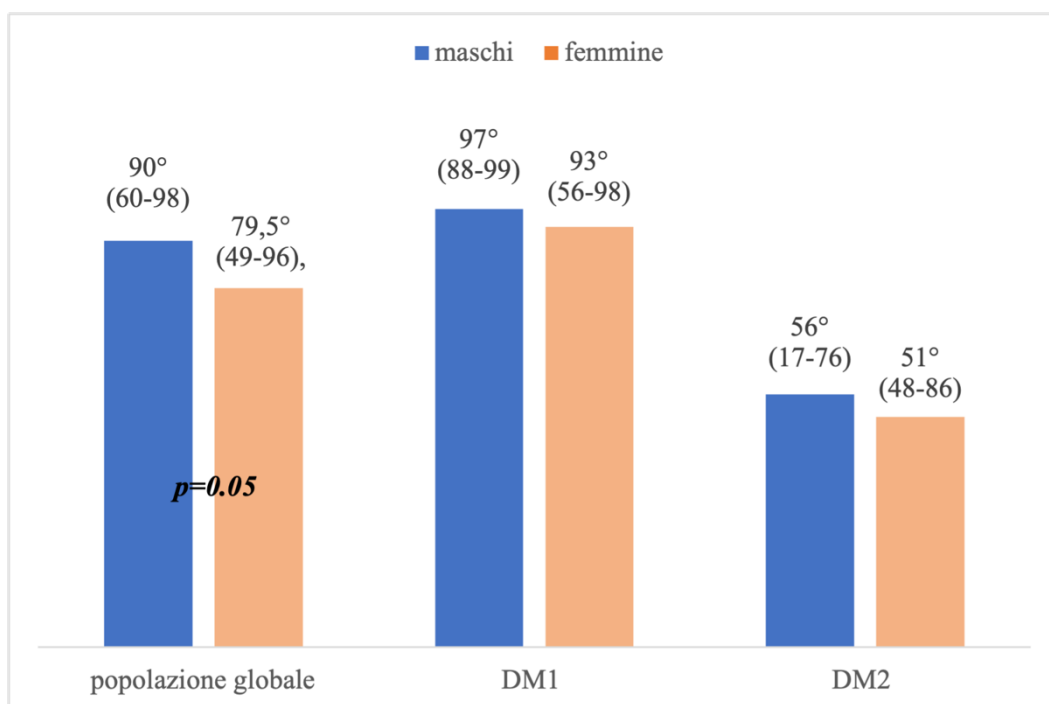


Grafico 6: Mediana percentile peso del neonato, popolazione globale, DM1 e DM2

I risultati evidenziano una mediana dei valori dell'indice di Apgar al 1° minuto significativamente più alta tra i neonati di sesso femminile 9 (9-9) rispetto ai neonati di sesso maschile 9 (8-9), (p-value=0.006); tale dato trova conferma analizzando i 76 neonati del sottogruppo DM1, (p-value=0.006). (Grafico 7)

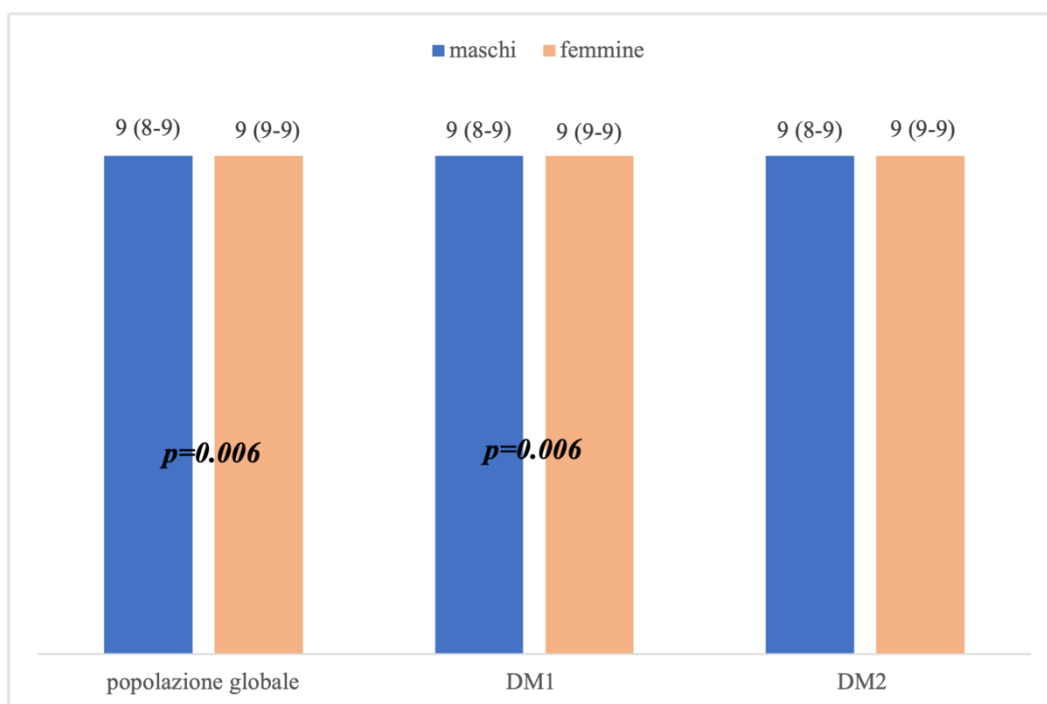


Grafico 7: Mediana valori indice di Apgar al 1° minuto, popolazione globale, DM1 e DM2

Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nella popolazione globale e nei sottogruppi DM1 e DM2, nella frequenza di ricorso ad intubazione neonatale. Si è evidenziato un maggiore ricorso alla CPAP, analizzando la popolazione globale, tra i neonati di sesso maschile ($n=20/53$), rispetto ai neonati di sesso femminile ($n=8/56$), ($p\text{-value}=0.005$), tale dato è stato confermato come statisticamente significativo all'analisi del sottogruppo dei neonati DM1, con 16 neonati maschi su 39 in CPAP, rispetto a 6 neonati femmine su 37, ($p\text{-value}=0.02$) (Grafico 8).

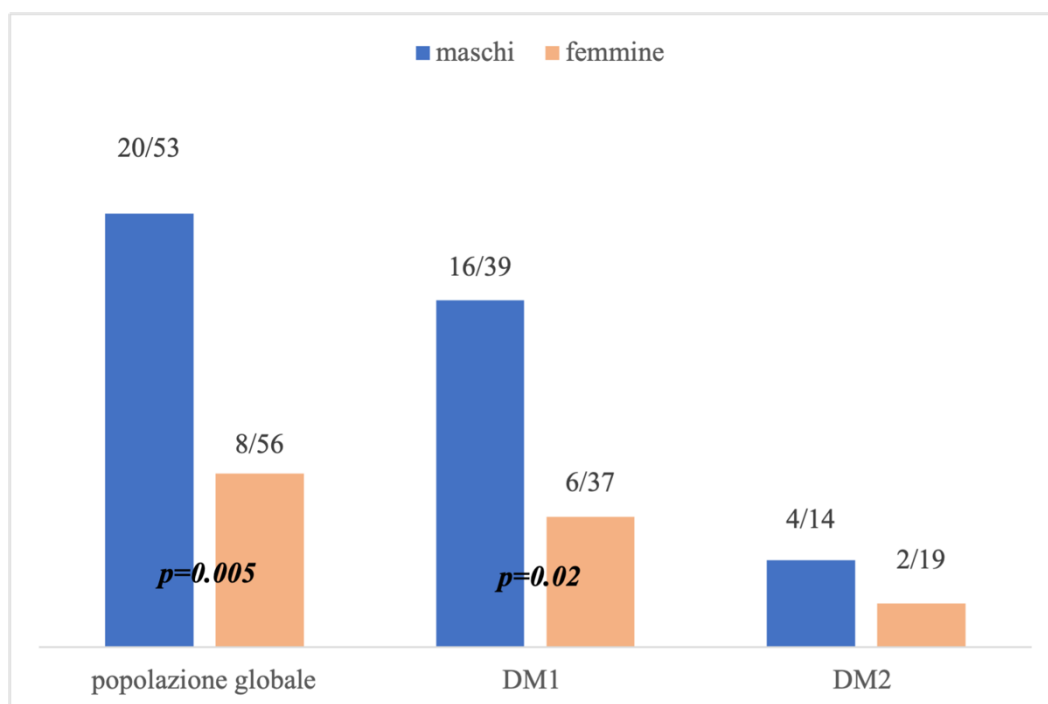


Grafico 8: Ricorso alla CPAP, popolazione globale, DM1 e DM2.

Analizzando i valori di glicemia alla terza ora, in base al genere neonatale, non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nella popolazione globale e nei sottogruppi DM1 e DM2; è emersa una differenza significativa nel solo sottogruppo dei 33 neonati DM2, riguardo ai valori glicemici più bassi registrati con una mediana più bassa nei neonati femmine 30 mg/dl (26-48), rispetto ai neonati maschi 48 mg/dl (36-55), (p -value=0.03) (Grafico 9). A conferma del precedente risultato, è emerso che l'insorgenza di ipoglicemia, nel solo gruppo DM2, è stata più frequente nei neonati femmine ($n=15/19$), rispetto ai neonati maschi ($n=4/14$), (p -value=0.02). Non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa nella popolazione globale e nei sottogruppi DM1 e DM2, nella frequenza di ricorso alla supplementazione di glucosio. (Grafico 10)

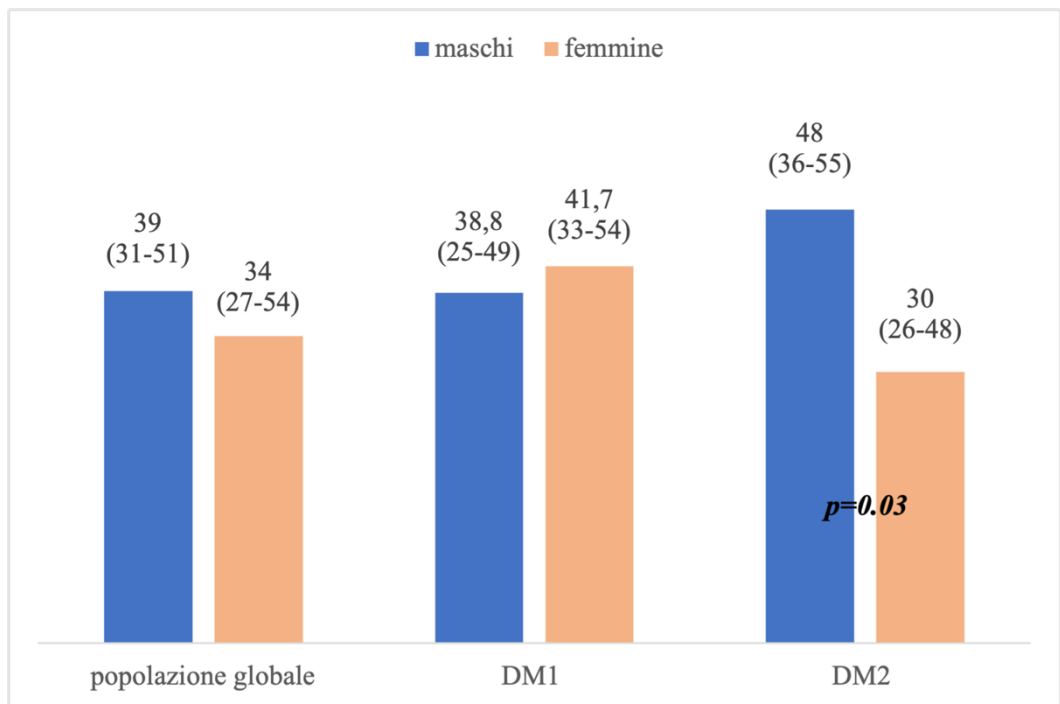


Grafico 9: Mediana valori glicemici più bassi registrati, popolazione globale, DM1 e DM2

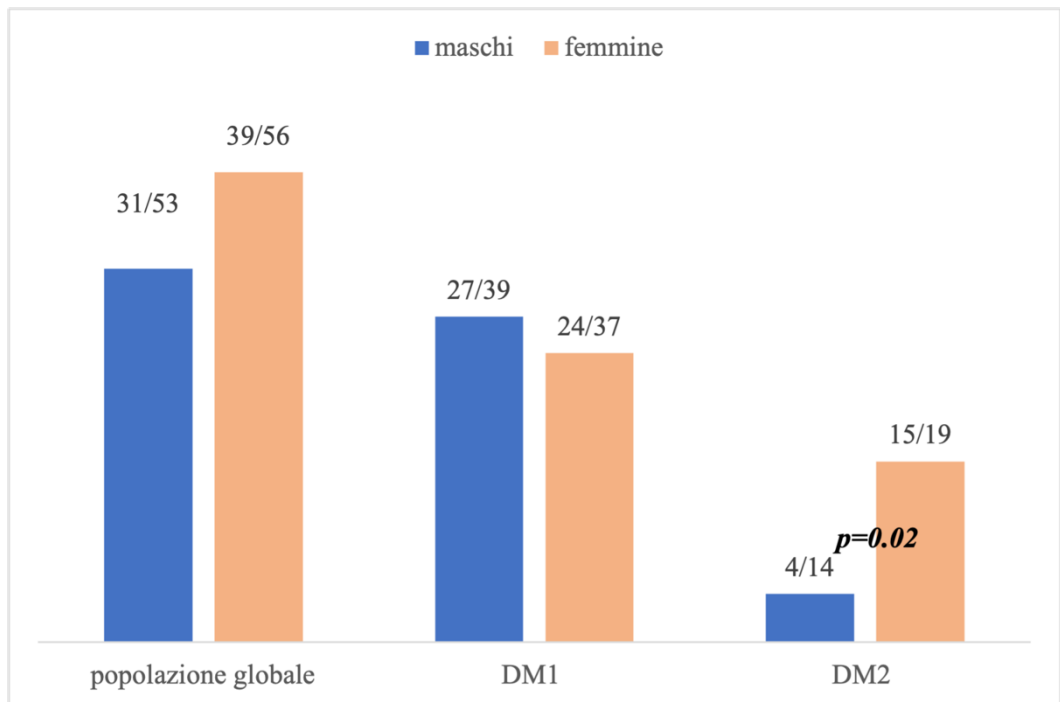


Grafico 10: Ipoglicemia neonatale, popolazione globale, DM1 e DM2.

4.5 Discussione

Le differenze negli outcome ostetrici e neonatali nei feti maschi e femmine di madri diabetiche sono state ampiamente studiate e mostrano alcune peculiarità legate al genere del feto. In particolare, diverse ricerche hanno evidenziato come i feti maschili siano più vulnerabili agli effetti negativi del diabete materno rispetto ai feti femminili. I risultati del nostro studio sono coerenti con i dati presenti in letteratura, per quanto riguarda la maggiore tendenza dei feti e neonati di sesso maschile ad avere degli outcomes sfavorevoli rispetto a quelli di sesso femminile⁵⁵⁻⁵⁷. Confrontando il sottogruppo DM 1 che il sottogruppo DM 2, vediamo infatti, come le differenze statisticamente significative riguardino 9 variabili sulle 56 analizzate, con ben 5 esempi di outcome sfavorevoli per i nati di sesso maschile e 4 per i nati di sesso femminile. Tale tendenza è spiccatamente evidente nel sottogruppo DM1 (8 variabili con differenza statisticamente significativa su 56 analizzate, di cui 5 con outcome sfavorevole nei casi di feto o neonato di sesso maschile), mentre nel sottogruppo DM 2, delle 3 variabili risultate statisticamente significative, emerge solo una evidenza a svantaggio per il sesso maschile.

Il nostro studio ha dimostrato una sostanziale predominanza nel ricorso a terapia insulinica rispetto alla dieta nelle madri del sottogruppo DM2 in attesa di feto femmina; non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato tale variabile; l'unico studio presente in letteratura che ha analizzato tale variabile ha reclutato solo pazienti affette da diabete gestazionale, e non pregestazionale, non evidenziando differenze significative tra i due sessi fetali⁵⁷. Per quanto riguarda il compenso glicemico delle pazienti all'epoca del parto, anche i dati della letteratura confermano l'assenza di differenze statisticamente significative tra le pazienti in attesa di feto maschio o femmina⁵⁷.

I dati presenti in letteratura, riguardo gli outcomes ostetrici nell'ambito delle differenze sesso-specifiche, in gravide affette da diabete pregestazionale sono fortemente limitati; a tal proposito riportiamo come, mentre gli studi presenti in letteratura non mostrano differenze statisticamente significative correlate al sesso

del nascituro, in relazione alla maggiore tendenza allo sviluppo di ipertensione indotta dalla gravidanza (PIH), il nostro ha evidenziato una maggiore tendenza allo sviluppo di tale patologia nelle pazienti in attesa di feto di sesso femminile, sia nel gruppo popolazione globale che nel solo gruppo DM1. L'assenza di differenze significative tra i sessi fetali trova invece concordi la gran parte degli studi con il nostro, per quanto riguarda l'incidenza di preeclampsia⁵⁷. Alcuni studi⁵⁸, però, indicano che le madri in attesa di feto maschio tendono ad avere un rischio leggermente più elevato di sviluppare complicazioni come la preeclampsia, rispetto a quelle con feto femmine, probabilmente a causa di una diversa risposta immunitaria e ormonale in relazione al sesso del feto; a tal proposito, citiamo uno studio del Karolinska Institute di Stoccolma che ha analizzato la variabile PIH-PE (considerandolo come singolo outcome) all'interno di un gruppo di controlli sani e di pazienti affette da diabete pregestazionale, DM1 e DM2. Lo studio non dimostra differenze significative, nell'incidenza della patologia in base al sesso del nascituro, nel gruppo di pazienti affette da diabete pregestazionale e nei gruppi di pazienti DM1 e DM2, ha riscontrato invece, una significatività statistica nell'incidenza di tale variabile nel gruppo dei controlli non affetti di diabete, con una maggiore tendenza allo sviluppo di patologia nelle pazienti in attesa di feto di sesso maschile⁵⁹.

Non esistono in letteratura dati riguardo l'incidenza, legata al sesso del nascituro, per quanto riguarda patologie quali la minaccia di parto pretermine e la rottura prematura a termine delle membrane amniocoriali (tPROM) che, nel nostro studio, non sono risultate significativamente correlate al genere fetale.

Per quanto riguarda le patologie del liquido amniotico, il nostro studio rappresenta una novità in letteratura, nel valutare le differenze genere-specifiche nell'incidenza di polidramnios e oligoidramnios in gravidanze con diabete pregestazionale. Il fatto che il riscontro di polidramnios sia più frequente nel nostro lavoro nelle gravidanze in attesa di feto di sesso maschile trova accordo con uno studio che ha messo in correlazione il genere fetale con l'incidenza di polidramnios idiopatico, in

gravidezze a basso rischio ostetrico, mostrando una notevole differenza tra i sessi a discapito di quello maschile (72.9% vs 37.1%)⁶⁰; nessuna comparazione è stata invece mai analizzata per quanto riguarda l'oligoidramnios.

Per ciò che concerne i disordini della crescita fetale, definiti come la restrizione della crescita intrauterina (IUGR) o la macrosomia fetale, valutati mediante esame ecografico, dal nostro studio non emerge una differenza statisticamente significativa tra i gruppi studiati; ciò è probabilmente dovuto al fatto che tale stima talvolta spesso soffre di un grado di approssimazione tale da non rendere evidenti le differenze, che sono poi invece realmente riscontrabili nei neonati. In letteratura, uno studio che compara gravidanze a basso ed alto rischio ostetrico evidenzia un aumentata frequenza di IUGR in gravidanze di feto femmina⁶¹.

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due sessi fetali nell'incidenza di parto pretermine; questo risultato appare in linea con altri studi che hanno confrontato le differenze di genere sessuale in gravidanze complicate da diabete⁵⁷; al contrario in letteratura emergono differenze significative in uno studio che ha coinvolto gravide non diabetiche⁶¹ a favore del sesso femminile.

Abbiamo dimostrato una significativa discrepanza nella mediana delle settimane di epoca gestazionale al parto (35 nei maschi vs 37 nelle femmine). Anche questa variabile appare ben studiata in letteratura, anche se nella maggior parte degli studi presi in considerazione le differenze non erano statisticamente significative^{59,62,63}. A tal proposito, appare interessante notare come invece, in uno studio che ha comparato diversi outcomes in base al genere sessuale in madri non diabetiche, le gravidanze con feto maschio erano significativamente più lunghe rispetto alla controparte con feto femminile. Tale fenomeno è spiegato da tutta una serie di meccanismi non ancora ben compresi, tra cui emerge il ruolo della diversa produzione ormonale di estrogeni nei due sessi. Lo stesso studio in oggetto riporta come in feti di sesso maschile affetti da deficit dell'enzima steroideo-sulfatasi placentare (X-linked recessivo), la conseguente ridotta produzione estrogenica

comporta un notevole prolungamento della gravidanza rispetto a feti femmina, non interessati da tale deficit⁶⁴.

L'assenza di differenze significative tra i gruppi analizzati, nelle modalità di espletamento del parto, nelle pazienti affette da diabete pregestazionale, compreso il ricorso all'induzione medica del travaglio di parto, trova riscontro anche nella maggior parte degli studi presenti in letteratura sul tema^{57,62}. Per quanto riguarda l'incidenza di ricorso al taglio cesareo indipendentemente dall'indicazione, uno studio ha dimostrato un maggiore ricorso al taglio cesareo nelle gravidanze di feti maschi in madri affette da diabete mellito di tipo 1; lo stesso studio conferma tale tendenza di genere anche nel gruppo di controllo, ovvero in pazienti non diabetiche⁵⁹. Tale risultato trova riscontro anche in un altro studio che ha analizzato questo outcome senza fare distinzione tra pazienti diabetiche e non diabetiche⁶¹; si può quindi concludere che il sesso maschile del feto predisponga ad un maggior rischio di parto tramite taglio cesareo, a prescindere dallo status di tolleranza glucidica della gravida. Nessuno studio relativo al diabete pregestazionale, a nostra conoscenza, invece, ha differenziato e confrontato la tendenza al ricorso a taglio cesareo d'urgenza e in elezione tra i due sessi fetali, aspetto che nel nostro studio tra le pazienti del gruppo DM1, nel primo caso conferma il dato di relazione con feto di sesso maschile e nel secondo con feto di sesso femminile.

In linea di massima, le variabili dimostrate statisticamente significative in relazione agli outcomes neonatali, nel nostro studio, mostrano un sostanziale svantaggio dei feti maschi rispetto alle femmine, e ciò corrisponde pienamente a quanto riportato dagli altri autori. Come emerge dalla letteratura scientifica⁶⁵, i maschi tendono ad avere un rischio maggiore di macrosomia (peso eccessivo alla nascita), una condizione strettamente legata al diabete gestazionale, che può portare a complicazioni durante il parto come distocia di spalla e cesarei d'urgenza. In nessuno degli studi analizzati, come nel nostro, sono state trovate importanti differenze nella distinzione tra neonati SGA, AGA e LGA^{57,62}, tuttavia il nostro studio rappresenta una novità nell'evidenziare una sostanziale differenza delle

mediane dei centili di peso alla nascita tra neonati maschi e femmine, con una differenza di 10 centili in più nei neonati di sesso maschile, rispetto a quanto trovato in letteratura⁶². Per quanto riguarda gli outcomes respiratori, l'assenza di differenze nell'incidenza di Sindrome da Distress Respiratorio trova accordo con gli altri studi presi in esame^{57,62}; invece, mentre nel nostro lavoro non sono state dimostrate, in nessuno dei gruppi, disomogeneità nei tassi di intubazione neonatale, TTN e apnea, uno studio ha dimostrato una discrepanza nelle pazienti affette da DM 1 e diabete gestazionale, con maggior incidenza di disturbi respiratori e TTN nei feti di sesso maschile. Tali differenze non erano invece evidenti nelle pazienti con DM 2 e nel gruppo dei controlli con normale metabolismo glucidico⁵⁹. Ricordiamo che il nostro studio ha comunque evidenziato una maggior tendenza all'utilizzo della CPAP nelle pazienti del gruppo DM 1, dimostrando quindi come gli outcomes respiratori siano comunque migliori nei neonati di sesso femminile. Nessuno degli studi in letteratura, in accordo con i nostri risultati, ha trovato discordanze nei due neonatali per le seguenti variabili: iperbilirubinemia e ittero, necessità di somministrazione di glucosio alla nascita^{57,59,62}. Da quanto si evince dagli studi della letteratura⁶⁶ i neonati maschi da madri con diabete gestazionale o preesistente hanno un rischio maggiore di sviluppare ipoglicemia neonatale e altri disturbi metabolici subito dopo la nascita rispetto alle femmine, ciò potrebbe derivare da differenze nel metabolismo fetale tra i sessi, con i maschi che mostrano una maggiore sensibilità agli sbalzi glicemici materni. Questo dato, però, non è confermato nel nostro studio dove non emerge nessuna significativa differenza riguardo ai casi di ipoglicemia ma, al contrario mostra una maggiore tendenza nei neonati di sesso femminile, figlie di madri del gruppo DM 2 ad avere glicemie più basse alla terza ora di vita e, in generale, un rischio sensibilmente più elevato di ipoglicemia neonatale.

Studi della letteratura hanno evidenziato una predominanza di malformazioni congenite nei maschi di madri diabetiche, probabilmente a causa di una maggiore suscettibilità allo stress metabolico intrauterino rispetto alle femmine¹², questo dato non ha trovato però riscontro nella nostra analisi.

In sintesi, la letteratura scientifica sottolinea che il genere del feto influenza significativamente gli outcomes in gravidanze complicate dal diabete, con i maschi che tendono a essere più esposti a rischi metabolici e fisici rispetto alle femmine.

CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

Diversi studi valutano se e come la differenza di genere possa indurre un vantaggio biologico che esita in outcomes diversi nel periodo perinatale; dal nostro studio si evince come la differenza di genere, a favore del sesso femminile, dia un vantaggio biologico in gravidanze ad alto rischio ostetrico, come quelle complicate dal diabete pregestazionale.

Nelle donne con diabete pregestazionale l'incidenza di complicanze è ancora alta, da qui l'importanza di un'adeguata sensibilizzazione da parte di figure professionali quali il diabetologo, l'ostetrica, il ginecologo ed il nutrizionista, che informino la paziente riguardo l'importanza di programmare la gravidanza e di raggiungere adeguati valori glicemici prima del concepimento, e di mantenerli durante il decorso della gravidanza, ponendo l'attenzione sull'aumentato rischio di complicanze più caratteristicamente associate al genere fetale del nascituro.

Sarebbero necessari ulteriori studi che possano valutare in maniera più dettagliata l'associazione del sesso fetale con i vari outcomes della gravidanza, materni, fetali e neonatali, e che possano approfondire le origini metaboliche, genetiche e immunologiche e il nesso causale alla base di tali dimorfismi sessuali.

BIBLIOGRAFIA

1. Diabetes Attitudes Wishes and Needs (DAWN) Italia, «Il diabete in gravidanza» 2007;
2. OECD Family Database, SF2.3: Age of mother at childbirth and age-specific fertility;
3. E. Manicardi, Diabete pregestazionale: programmazione della gravidanza. Quali strategie. JAMD 2019, VOL. 22, N° 3;
4. Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschop L, Tielemans M, Muka T, Gonçalves R, Bramer WM, Schoufour JD, Voortman T, Steegers EAP, Franco OH, Schalekamp-Timmermans S. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Biology of Sex Differences* 2020;
5. Sheiner E. The relationship between Fetal gender and pregnancy outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2007; 275: 317–319;
6. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, Perez RG, Carvalho J, Piaggio G, Platt LD. The World Health Organization Fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018; 218: S619–S629;
7. Boss AL, Chamley LW, James JL. Placental formation in early pregnancy: how is the Center of the Placenta Made. *Human Reproduction Update* 2018; 24:750–760;
8. Gonzalez TL, Sun T, Koeppel AF, Lee B, Wang ET, Farber CR, Rich SS, Sundheimer LW, Buttle RA, Chen Y-DI, Rotter JI, Turner SD et al. Sex differences in the late first trimester human placenta transcriptome. *Biology of Sex Differences* 2018; 9:4;
9. Buckberry S, Bianco-Miotto T, Bent SJ, Dekker GA, Roberts CT. Integrative transcriptome meta-analysis reveals widespread sexbiased gene expression at the human Fetal-maternal Interface. *Molecular Human Reproduction* 2014; 20:810–819;

10. Flowers AE, Gonzalez TL, Joshi NV, Eisman LE, Clark EL, Buttle RA, Sauro E, DiPentino R, Lin Y, Wu D, Wang Y, Santiskulvong C, Tang J, Lee B, Sun T, Chan JL, Wang ET, Jefferies C, Lawrenson K, Zhu Y, Afshar Y, Tseng HR, Williams J, Pisarska MD. Sex differences in microRNA expression in first and third trimester human placenta. *Biol Reprod.* 2022 Mar 19;106(3):551-567;
11. American Diabetes Association, «Diagnosis and classification of diabetes mellitus» *Diabetes Care*, 2014;
12. <https://www.epicentro.iss.it/diabete>;
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1): S20-S42;
14. M. Atkinson e M. Maclaren, «The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus» *New England Journal of Medicine*, 1994;
15. David M Maahs, MD, Nancy A West, et al. Epidemiologia diabeto di tipo 1, *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Sep;
16. M. Lombardo e C. Songini, «The Sardinian Way to Type 1 Diabetes» *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2010;
17. Marco Songini e Cira Lombardo, La via sarda al diabeto di tipo 1, *J Diabetes Sci Technol.* 2010 Sep;
18. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA, The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families, *Am J Hum Genet.* 1996 Nov;
19. Andrea K. Steck and Marian J, Genetics of Type 1 Diabetes, *Rewers Clin Chem.* 2011 Feb;
20. T. Frese e H. Sandholzer, «The epidemiology of type 1 diabetes mellitus» in *Type 1 diabetes*, 2013;
21. Jerram ST, Dang MN, Leslie RD, The Role of Epigenetics in Type 1 Diabetes, *Curr Diab Rep.* 2017 Aug 16;

22. Livio Zanoio, Eliana Barcellona, Gabrio Zacchè, Ginecologia e ostetricia, Edra 2007;
23. Carlos Jonnathan Castro-Juárez, Sergio Alberto Ramírez-García, Nemesio Villa-Ruano, Diana García Cruz, Epidemiología genética sobre las teorías causales y la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2;
24. <https://www.gidm.it/aree-tematiche/approfondimenti-t1-e-t2/diabete-tipo-1-e-tipo-2-meccanismi-patogenetici>;
25. Unai Galicia-Garcia, Asier Benito-Vicente, Shifa Jebari, Asier Larrea-Sebal, Haziq Siddiqi, Kepa B. Uribe, Helena Ostolaza e César Martín. Fisiopatología del diabete mellito di tipo 2, 2020 set;
26. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2021;44:1573–1578;
27. Humphreys A, Bravis V, Kaur A, et al. Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: an ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;
28. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021;44: 2589–2625;
29. Vellanki P, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis: a common debut of diabetes among African Americans with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2017; 23:971–978;
30. <http://www.sidsitalia.it/wp-content/uploads/2010/10/repetti.pdf>;
31. Tim Cundy, Greg Gamble, MSC1, Leonie Neale, Rose Elder, Paul McPherson, Patrick Henley, and Janet Rowan, Differing Causes of Pregnancy Loss in Type 1 and Type 2 Diabetes; *Diabetes Care* 2007 Oct;

32. S holm JC, Vestgaard M,  sbj rnsd ttir B, Do NC, Pedersen BW, Storgaard L, Nielsen BB, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Potentially modifiable risk factors of preterm delivery in women with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2021 Sep;64(9):1939-1948. doi: 10.1007/s00125-021-05482-8. Epub 2021 Jun 19;
33. L. Moore, «Amount of polyhydramnios attributable to diabetes may be less than previously reported» *World J Diabetes*, 2017;
34. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67;
35. I Disordini Ipertensivi In Gravidanza: Classificazione, Diagnosi E Terapia. Raccomandazioni Di Buona Pratica Clinica Aipe (Associazione Italiana Preeclampsia);
36. Alberto Valle, Salvatore Bottino, Virginio Meregalli, Alberto Zanini, Donatella Lissoni, Anna Locatelli; *Manuale di sala parto*; edi-ermes 2006;
37. Frank T. Spradley, Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia, *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol*. 2017 Jan;
38. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J ObstetGynecol* 1992; 167: 935-41;
39. Wallance DH, Leveno KJ et al. Randomized compaision of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 193;
40. H. Murphy, S. Steel, J. Roland e al, «Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes: influences of glycemic control, obesity and social disadvantage» *Diabetic Medicine*, 2011;
41. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3):333-9;

42. Capobianco G, Gulotta A, Tupponi G, Dessole F, Viridis G, Cherchi C, De Vita D, Petrillo M, Olzai G, Antonucci R, Saderi L, Cherchi PL, Dessole S, Sotgiu G. Fetal Growth and Neonatal Outcomes in Pregestational Diabetes Mellitus in a Population with a High Prevalence of Diabetes. *J Pers Med.* 2022 Aug 16;12(8):1320;
43. James L. Mills, Malformations in Infants of Diabetic Mothers, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Oct;
44. L. Cordero, S. Treuer, M. Landon e S. Gabbe, «Management of infants of diabetic mothers» *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 1998;
45. National Institute for Health and Care Excellence, «Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period» 2015;
46. Ayala Maayan-Metzger 1, Daniel Lubin, Jacob Kuint, Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers, *Neonatology* 2009;
47. Costantino Romagnoli, Carlo Dani, Simone Pratesi, Francesco Raimondi, Letizia Capasso, Enrico Zecca, *Raccomandazioni Per Il Trattamento Dell'iperbilirubinemia Neonatale*, Biomedica Settembre 2013;
48. Daniela Matos Fiorenzano, Gabriela Nunes Leal, Karen Saori ShiraishiSawamura, Alessandro Cavalcanti Lianza, Werther Brunow de Carvalho, and Vera Lúcia Jornada Krebs1, Respiratory distress syndrome: influence of management on the hemodynamic status of \leq 32-week preterm infants in the first 24 hours of life, *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019 Jul-Sep;
49. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes, American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2019 Jan;
50. G. Pescetto, L. D. Cecco, D. Pecorari e N. Ragni, *Ginecologia e Ostetricia*, Roma: SEU, Società Editrice Universo, 2017;
51. NICE guideline, Published: 25 February 2015, Last updated: 16 December 2020, Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period;

52. Braverman-Poyastro A, Suárez-Rico BV, Borboa-Olivares H, Espino Y Sosa S, Torres-Torres J, Arce-Sánchez L, Martínez-Cruz N, Reyes-Muñoz E. Antepartum Fetal Surveillance and Optimal Timing of Delivery in Diabetic Women: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024 Jan 5;13(2):313;
53. Diabetes in Pregnancy. Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period, National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Feb;
54. Monitoraggio cardiotocografico in travaglio. Realizzato dalla fondazione Confalonieri Ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI, 6 giugno 2018;
55. García-Patterson A, Aulinas A, Sojo L, Ginovart G, Adelantado JM, de Leiva A, Corcoy R. Poorer perinatal outcome in male newborns of women with pregestational diabetes mellitus. *DiabetMed*. 2011 Apr;28(4):436-9;
56. Hu J, Ge Z, Xu Q, Shen S, Wang Y, Zhu D, Bi Y. Influence of fetal sex on perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar;36(3):e3245;
57. Tundidor D, García-Patterson A, María MA, Ubeda J, Ginovart G, Adelantado JM, de Leiva A, Corcoy R. Perinatal maternal and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus according to fetal sex. *GendMed*. 2012 Dec;9(6):411-7;
58. Correa-de-Araujo R, Yoon SSS. Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021 Feb;30(2):160-167;
59. Persson M, Fadl H. Perinatal outcome in relation to fetal sex in offspring to mothers with pre-gestational and gestational diabetes--a population-based study. *DiabetMed*. 2014 Sep;31(9):1047-54;
60. Stanescu AD, Banica R, Olaru G, Ghinda E, Birdir C. Idiopathic polyhydramnios and fetal gender. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 May;291(5):987-91;
61. Aibar L, Puertas A, Valverde M, Carrillo MP, Montoya F. Fetal sex and perinatal outcomes. *J PerinatMed*. 2012 Jan 23;40(3):271-6;

62. Bahado-Singh RO, Mele L, Landon MB, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-fetal Medicine Units Network. Fetal male gender and the benefits of treatment of mild gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 May;206(5):422.e1-5;
63. Bracero LA, Cassidy S, Byrne DW. Effect of gender on perinatal outcome in pregnancies complicated by diabetes. *GynecolObstet Invest*. 1996;41(1):10-4;
64. Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *GendMed*. 2007 Mar;4(1):19-30;
65. Cidade-Rodrigues C, Chaves C, Melo A, Novais-Araújo A, Figueiredo O, Gomes V, Morgado A, Almeida MC, Martinho M, Almeida M, Cunha FM. Association between foetal sex and adverse neonatal outcomes in women with gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Apr;309(4):1287-1294;
66. Gilron S, Gabbay-Benziv R, Khoury R. Same disease - different effect: maternal diabetes impact on birth weight stratified by fetal sex. *Arch GynecolObstet*. 2024 Mar;309(3):1001-1007.