

## **Linee di indirizzo sulla nutrizione nella gravidanza fisiologica o complicata da obesità e/o diabete**

A cura di

Prof.ssa Annunziata Lapolla Università di Padova DIMED/ Cattedra Malattie del Metabolismo

Dr.ssa Maria Grazia Dalfrà Università di Padova DIMED/ Cattedra Malattie del Metabolismo

Dr. Giuseppe Marelli Ordine Ospedaliero San Giovanni di Dio Fatebenefratelli Erba (CO)

Dr. Mario Parrillo UOSD Endocrinologia e Malattie del Ricambio AO Sant'Anna e San Sebastiano Caserta

Prof.ssa Laura Sciacca Università di Catania Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale

Dr.ssa Maria Angela Sculli UOC Diabetologia e Endocrinologia GOM Bianchi-Melacrino-Morelli Reggio Calabria

Dr.ssa Elena Succurro DPT Scienze Mediche Chirurgiche Università Magna Grecia Catanzaro

Dr.ssa Elisabetta Torlone Università di Perugia AOS S.Maria della Misericordia SC Endocrinologia e Metabolismo

Prof.ssa Ester Vitacolonna Università di Chieti Dipartimento di Medicina e Scienza dell'Invecchiamento

### **FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO IN GRAVIDANZA**

Il metabolismo materno si modifica sostanzialmente durante la gravidanza. La prima fase della gestazione è caratterizzata da uno stato anabolico con aumento dei depositi lipidici materni e da un modesto aumento della sensibilità insulinica, finalizzati a garantire le richieste materne e fetali di nutrienti durante tutta la gravidanza e l'allattamento (*Anabolismo facilitato*). La gravidanza in fase avanzata è caratterizzata, invece, da uno stato catabolico con un importante aumento dell'insulino-resistenza, che determina un incremento della concentrazione di glucosio e di acidi grassi liberi per garantire al feto un ulteriore incremento di nutrienti (1).

In relazione al metabolismo dei carboidrati, in condizioni fisiologiche il fegato è la principale sede della gluconeogenesi e, per garantire "normali" livelli di glucosio, il suo tasso di produzione è approssimativamente uguale a quello della sua utilizzazione (2,3).

In corso di gravidanza la glicemia a digiuno si riduce progressivamente col progredire della gestazione per una serie di fattori: l'aumento del volume plasmatico, l'incremento dell'utilizzazione del glucosio (sia feto-placentare sia materna), e l'inadeguata produzione epatica dello stesso, in relazione alla concentrazione di glucosio circolante.

Le modifiche metaboliche che occorrono durante il digiuno nelle donne gravide avvengono più rapidamente e caratterizzano il *digiuno accelerato* che presenta due componenti: una riduzione delle concentrazioni di glucosio e un'accelerata lipolisi e chetogenesi.

I fattori fisiopatologici che sottendono alla riduzione dell'insulino-sensibilità in corso di gravidanza sono correlati all'effetto metabolico di ormoni (HPL, progesterone, prolattina, cortisolo) e di citochine (Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF $\alpha$ )), coinvolti nel determinismo dell'insulino-resistenza) (4,5,6,7).

Le basi molecolari dell'insulino-resistenza periferica interessano prevalentemente le tappe post-recettoriali, quali l'attivazione del recettore insulinico, il trasporto e il metabolismo intracellulare del glucosio (8,9,10)

Nella gravidanza fisiologica si è osservato un incremento della massa beta cellulare per ipertrofia e iperplasia delle cellule, e una temporanea riduzione della apoptosi ed un aumento della neogenesi: adattamenti finalizzati a compensare, con l'aumento della secrezione di insulina, l'insulino-resistenza caratteristica della gestazione (2,8).

In relazione al metabolismo lipidico, in corso di gravidanza aumenta il tessuto adiposo sia sottocutaneo che viscerale. I depositi di grasso sottocutaneo sono una sorgente preziosa di calorie sia per la madre sia per il feto. Il grasso viscerale è invece correlato alla ridotta insulino-sensibilità caratteristica delle fasi avanzate di gravidanza (11,12). La gravidanza fisiologica è inoltre caratterizzata da un aumento della lipogenesi in fase iniziale e della lipolisi in fase avanzata (11,12).

Le modificazioni metaboliche a livello del fegato e del tessuto adiposo determinano variazioni delle concentrazioni di trigliceridi, acidi grassi liberi (FFA), colesterolo e fosfolipidi con un'iniziale riduzione nelle prime otto settimane e un successivo aumento (12,13). Queste modifiche sono dovute a due specifici meccanismi: l'aumentata sintesi epatica delle lipoproteine VLDL ricche in trigliceridi e la ridotta rimozione delle stesse, riconducibili rispettivamente all'azione degli estrogeni sul fegato e alla bassa attività della lipoprotein-lipasi e della lipasi epatica dovuta all'insulino-resistenza (13). L'aumentata disponibilità di FFA, determinata dai ridotti livelli di adiponectina nella fase avanzata di gravidanza, è utilizzata per compensare le richieste energetiche materne e fetali.

Anche il metabolismo proteico si modifica in gravidanza con una riduzione della proteolisi materna nel primo trimestre, funzionale per le future necessità sia materne sia fetali (14,15). In gravidanza si osservano variazioni sia dell'aminoacidemia sia della concentrazione di alcune proteine circolanti che rispecchiano meccanismi di adattamento (15). A digiuno si osserva un'ipoaminoacidemia, secondaria a una ridotta proteolisi (nel primo trimestre), a un'aumentata estrazione epatica di aminoacidi per

sostenere la gluconeogenesi e ad un aumento dell'escrezione urinaria di aminoacidi. Nell'ultimo trimestre, un altro fattore causale dell'ipoaminoacidemia può essere l'aumento dei liquidi corporei e quindi del volume di distribuzione degli aminoacidi.

La riduzione della proteolisi, nel primo trimestre, può riflettere anche una condizione di relativa deprivazione calorica, condizionata dallo sviluppo del feto, che si accompagna ad insulino-resistenza e ad un aumento degli acidi grassi liberi, che possono di per sé inibire la proteolisi (15,16).

La proteolisi materna ritorna ai valori normali nel terzo trimestre, quale conseguenza di una maggiore richiesta di aminoacidi da parte del feto (16).

Una relativa ipoaminoacidemia si osserva in gravidanza anche nel periodo postprandiale, e sembra dipendere sia da un'aumentata estrazione splancnica degli aminoacidi ingeriti, che da un'accelerata utilizzazione materna e fetale, per una condizione di stimolazione anabolica che coinvolge mammelle, placenta, muscolatura materna, utero e feto, cui vengono trasferiti substrati aminoacidici per la sintesi proteica. Si osserva inoltre una minore utilizzazione di aminoacidi a scopo energetico.

In corso di gravidanza aumentano le concentrazioni di alcune proteine, quali la fosfatasi alcalina di origine placentare (soprattutto nel 3° trimestre), la transferrina, e le glicoproteine con funzione di trasporto ormonale quali la globulina. Aumentano le proteine della fase acuta (quali l'alfa-1-antitripsina, la transferrina, la ceruloplasmina), e alcune proteine della coagulazione (14), quali il fibrinogeno, il fibrinopeptide A, frammenti 1.2 della protrombina, responsabili dello stato ipercoagulativo della gravidanza.

### **Modificazioni metaboliche nella gravidanza complicata da diabete gestazionale**

La fisiologica insulino-resistenza caratteristica della gravidanza viene amplificata nel diabete gestazionale (GDM): studi di clamp euglicemico-iperinsulinemico hanno evidenziato, infatti, in donne con normale tolleranza ai carboidrati, una riduzione del 10% circa della sensibilità insulinica in fase iniziale di gravidanza e del 30% in fase avanzata e, in donne con GDM, un'ulteriore riduzione del 40% in fase avanzata di gestazione (2). Lapolla et al. hanno dimostrato come già all'inizio della gravidanza sia presente una significativa riduzione dell'insulino-sensibilità in donne che svilupperanno successivamente un GDM. Nel GDM la secrezione beta-cellulare non è adeguata a compensare la resistenza insulinica periferica (4,8). In questo contesto, studi recenti hanno evidenziato il ruolo dei microRNA nella regolazione dell'espressione genica ed il loro impatto sui meccanismi di adattamento/neogenesi delle beta cellule (17). Parimenti importanti sono i ruoli dello stress ossidativo, dell'infiammazione e della lipotossicità che contribuiscono al peggioramento della sensibilità all'insulina (8,9). I meccanismi patogenetici del GDM possono, quindi, ritenersi sovrapponibili a quelli del diabete tipo 2 di cui

il GDM potrebbe rappresentare una fase precoce (18). Anche l'espressione e la secrezione di adiponectina placentare è alterata nel GDM ed è modulata dalle citochine infiammatorie (TNF $\alpha$ , IL6, leptina) e potrebbe avere un ruolo nel mediare la crescita fetale (19).

La presenza di GDM in corso di gravidanza determina uno stato di dislipidemia correlata all'insulino-resistenza e caratterizzata da elevate concentrazioni di trigliceridi e valori più bassi di colesterolo HDL. Inoltre, aumentati livelli di FFA, di LDL piccole e dense e dei corpi chetonici, caratteristici delle condizioni di severa insulino-resistenza, sono stati evidenziati in tali gravide anche con livelli di glicemia a target. Una serie di studi clinici ha poi evidenziato una correlazione positiva tra livelli materni di trigliceridi, di perossidi di lipidi derivanti da stress ossidativo e di citochine infiammatorie prodotte dal tessuto adiposo materno e peso neonatale ad indicare che le alterazioni del metabolismo lipidico giocano un ruolo chiave nella crescita fetale (13,20). Nel GDM, la velocità di sintesi dell'urea, indice di catabolismo aminoacidico irreversibile, è simile a quella della gravidanza normale, e quindi ridotta rispetto alla donna non gravida (21,22). Il turnover proteico è aumentato nella gestante con GDM trattato con insulina. Rimane, però, da dimostrare se tale alterazione del turnover proteico nel GDM, anche in presenza di un trattamento insulinico rigoroso, contribuisca alla macrosomia (22). In condizioni di macrosomia, di iperglicemia e/o di iperinsulinemia, quali si possono verificare nel GDM, appaiono iperattivi i trasportatori del sistema L (specifico per leucina e fenilalanina) e del sistema A (specifico per aminoacidi non-essenziali neutri a corta catena, quali alanina, glicina, e serina), mentre appare ridotto il trasporto della taurina. Al contrario, l'attività dei sistemi L e A è ridotta nel caso di ritardo di crescita intrauterina (22).

### **Modificazioni metaboliche nella gravidanza complicata da diabete pregestazionale**

La carenza relativa o assoluta di insulina lascia incontrollati gli effetti dell'unità feto placentare sul metabolismo materno dei carboidrati, dei lipidi e degli aminoacidi con conseguente aumento dei livelli circolanti di glucosio, acidi grassi, corpi chetonici, trigliceridi e aminoacidi. Nelle donne affette da diabete tipo 1 la fisiologica insulino resistenza della gravidanza determina un incremento della quantità di insulina necessaria per mantenere costante la glicemia, ridurre il catabolismo dei lipidi e la conseguente insorgenza di chetoacidosi (23). Nelle pazienti con diabete tipo 2 in gravidanza la pregressa insulino resistenza si associa alla fisiologica insulinoresistenza caratteristica della gravidanza con conseguente amplificazione delle modificazioni del metabolismo del glucosio, dei lipidi e degli aminoacidi caratteristici del GDM (24).

### **Modificazioni metaboliche nella gravidanza complicata da obesità**

Il sovrappeso e l'obesità al di fuori della gravidanza sono associati a insulino-resistenza. Pertanto, le donne con sovrappeso e obesità pre-gestazionale iniziano la gravidanza in uno stato di minore sensibilità all'insulina rispetto alle donne normopeso. La riduzione fisiologica della sensibilità all'insulina indotta dalla gravidanza aumenta la secrezione insulinica da parte delle cellule beta pancreatiche; tale adattamento è sufficiente per controllare la glicemia anche se il monitoraggio in continuo del glucosio ha evidenziato valori normali ma più elevati nelle donne obese. Le donne obese con maggior insulina resistenza e minore capacità compensatoria spesso presentano un'alterata glicemia a digiuno che prelude allo sviluppo di GDM.

Nell'obesità, i livelli più bassi di sensibilità all'insulina portano a una maggiore disponibilità di lipidi per la minore inibizione della lipolisi indotta dall'insulina. Ciò determina, nelle donne con obesità pre-gravidica anche in assenza di GDM, livelli di lipidi circolanti (trigliceridi e colesterolo VLDL) più elevati. Il tessuto adiposo, in particolare quello viscerale bianco, secreta attivamente mediatori dell'infiammazione quali citochine e adipochine (TNF $\alpha$  e IL-6). Le donne in gravidanza obese hanno un aumento dei livelli di IL-6 rispetto alle donne normopeso indipendente dalla tolleranza glucidica. La presenza di obesità e GDM peggiora il profilo infiammatorio. Studi sull'espressione genica nelle placente di donne in sovrappeso con GDM riportano una sovraespressione di geni che codificano proteine associate all'infiammazione e al metabolismo lipidico (25).

### **ALTERAZIONI METABOLICHE MATERNE E MORBILITA' FETALE NELLE GRAVIDANZE COMPLICATE DA GDM E DA DIABETE PREGESTAZIONALE**

Numerose sono le evidenze che nella gravidanza complicata da diabete l'aumento della glicemia materna comporta un aumentato rischio di morbilità del feto e del neonato probabilmente per l'iperinsulinemia fetale indotta dall'iperglicemia materna. Il passaggio transplacentare di glucosio determina, infatti, iperglicemia fetale, iperinsulinemia compensatoria con conseguente eccessivo sviluppo dei tessuti insulino-sensibili (tessuto adiposo, muscolare scheletrico e miocardico, epatico, isole di Langherans), crescita fetale accelerata e quindi macrosomia e, dopo resezione del cordone ombelicale, ipoglicemia neonatale (26). La riduzione della morbilità fetale si può ottenere attraverso la normalizzazione della glicemia materna. In questo contesto alcuni studi clinici hanno evidenziato come, nelle gravide diabetiche, nonostante l'ottenimento di valori glicemici nella norma vi sia ancora una elevata frequenza di macrosomia (27). L'ipotesi formulata è il "Fetal Glucose Steal" o "Furto di glucosio fetale": il normale pancreas fetale secreta insulina piuttosto lentamente, ma l'esposizione all'iperglicemia può sovraregolare la secrezione di insulina fetale. L'insorgenza precoce dell'iperinsulinemia fetale può abbassare la glicemia fetale in modo da aumentare il gradiente di concentrazione di

glucosio attraverso la placenta migliorando il trasferimento di glucosio al feto e favorendo l'accrescimento e l'aumento del grasso fetale (27).

Una interessante osservazione è che le gravide con feto di sesso maschile mostrano una funzione beta cellulare peggiore ed un rischio maggiore di GDM rispetto alle gravide con feto di sesso femminile. Poiché la placenta geneticamente è fetale e non materna (28) potrebbe esserci una differente secrezione e rilascio di ormoni placentari e citochine infiammatorie nei differenti generi.

### **ALTERAZIONI METABOLICHE MATERNE E MORBILITA' FETALE NELLE GRAVIDANZE COMPLICATE DA OBESITA'**

La riduzione della sensibilità all'insulina nelle donne obese determina un aumento della risposta insulinica, che influisce sulla crescita placentare precoce e sull'espressione genica. Ciò si traduce nel rilascio di fattori placentari (citochine, lattogeni placentari), che interagiscono con il tessuto materno sensibile all'insulina (muscolo scheletrico, fegato e tessuto adiposo), riducendo la sensibilità materna all'insulina in questi tessuti. Il risultato è un aumento della disponibilità di nutrienti che contribuisce all'adiposità fetale che si manifesta nella tarda gestazione. In sintesi, a termine i neonati di madri obese hanno un peso significativamente più elevato di quelli delle donne di peso normale per un aumento del grasso corporeo. Il Body Mass Index (BMI) materno pregravidico e le dimensioni della placenta sono fattori correlati al peso del bambino nelle donne obese (29).

#### **Box 1**

##### **La gravidanza fisiologica è caratterizzata da:**

- **digiuno accelerato**
- **anabolismo facilitato**

##### **La gravidanza diabetica è caratterizzata da:**

- **Elevata/ maggiore insulino-resistenza**
- **Deficit relativo 1a fase secrezione insulinica**
- **Mancato adeguamento della secrezione insulina all'aumentato fabbisogno**

##### **La gravidanza nella donna obesa è caratterizzata da:**

- **Elevata insulino-resistenza pregravidica**
- **Infiammazione cronica**

## **RICHIESTE ENERGETICHE E FABBISOGNI NUTRIZIONALI IN GRAVIDANZA**

### **APPORTO ENERGETICO ED INCREMENTO PONDERALE**

Una corretta alimentazione è condizione indispensabile per un buon esito della gravidanza. Un adeguato incremento del peso corporeo e un buon stato nutrizionale, sono strumenti necessari per soddisfare le richieste energetiche materne e fornire al feto i nutrienti necessari al suo sviluppo.

Nei primi mesi di gestazione i cambiamenti nella composizione corporea materna riflettono la preparazione del suo corpo per lo sviluppo fetale, con l'espansione di utero e tessuto mammario. Nella gravidanza avanzata si verifica una crescita più pronunciata dell'unità fetale (feto, liquido amniotico e placenta) insieme al tessuto materno, con una ampia variazione sia della massa grassa che della massa magra (30,31,32).

I profondi cambiamenti metabolici che si verificano durante la gravidanza, legati alle variazioni ormonali, contribuiscono ad aumentare progressivamente il fabbisogno energetico. Nella seconda metà della gestazione, la rapida crescita fetale e il maggiore lavoro cardio-vascolare e respiratorio, aumentano il metabolismo basale del 60%, mentre le donne in sovrappeso lo aumentano di circa il 30% (33,34).

L'aumento della massa grassa materna è la componente più variabile dell'incremento ponderale, contribuisce ai costi energetici della gravidanza e correla positivamente con l'aumento di peso (32), soprattutto nelle donne obese (35,36).

Un incremento di peso eccessivo è un fattore di rischio significativo per una maggiore deposizione di massa grassa in gravidanza e per una maggiore ritenzione di grasso 3 mesi post-partum, indipendentemente dal BMI pre-gravidico (34,35,36). Questo potrebbe spiegare perché l'eccessivo incremento ponderale sia associato all'obesità e alle malattie metaboliche correlate.

Sebbene sia stato stimato un fabbisogno energetico aggiuntivo totale di ~ 76.000 kcal durante l'intera gravidanza (correlato ad un aumento di peso materno di circa 12 kg), vi è una variabilità interindividuale del dispendio energetico, legata non solo all'incremento ponderale ma anche allo stato nutrizionale pre-gravidico (37).

L'entità e la composizione dell'incremento ponderale appropriato differiscono significativamente tra le donne a seconda del BMI pre-gravidico (38) (Tabella 1).

In generale, nel primo trimestre, a meno che la donna non inizi la gravidanza con riserve energetiche insufficienti (come nel caso delle donne sottopeso), il fabbisogno calorico non necessita di essere incrementato. A partire dal secondo trimestre, invece, l'aumento dei tessuti materni e la crescita fetale

determinano un progressivo incremento del fabbisogno calorico (38) In particolare, i LARN 2014(37) indicano per una gravida normopeso un fabbisogno aggiuntivo di 350 kcal/die nel secondo trimestre e di 460 kcal/die nel terzo trimestre. Questo aumento risulterà inferiore nel caso di una riduzione dell'attività fisica. **[Livello di evidenza III, Forza della raccomandazione A]**

Applicando questi principi può determinarsi un fabbisogno calorico compreso in un range molto ampio, tra 1800-2400 kcal/die.

Un corretto introito energetico dovrebbe portare a un incremento ponderale complessivo in linea con quanto raccomandato per le diverse classi di BMI dall'Institute of Medicine (IOM) (38) sulla base di una revisione sistematica della letteratura (Tabella 1), accolte dai nostri organismi nazionali (39).

**[Livello di evidenza III, Forza della raccomandazione B].**

Una recente review ha valutato i dati disponibili relativi al fabbisogno energetico e all'incremento ponderale nelle gravidanze gemellari. Non ci sono studi ma solo valutazioni teoriche dedotte dai dati delle gravidanze singole; in base a questi dati alcuni autori hanno ipotizzato un incremento del fabbisogno energetico per il 2° gemello di circa 150kcal/die, altri hanno ipotizzato un incremento di 700 kcal die nel 2° e 3° trimestre rispetto il primo, mentre il Canadian Higgins Nutrition Intervention Program raccomanda un incremento di 1000 Kcal die dalla 20 sg (500 per ogni gemello) (40).

Nel caso di gravidanza gemellare (due feti), sulla base di pochi studi eseguiti su una singola coorte di donne, lo IOM (38) raccomanda i seguenti aumenti di peso: da 16,8 a 24,5 kg per le donne di peso normale, da 14,1 a 22,7 kg per le donne in sovrappeso, e da 11,4 a 19,1 kg per le donne obese. **[Livello di evidenza IV, Forza della raccomandazione C].** Un recente studio del 2019 ha validato le raccomandazioni IOM analizzando retrospettivamente 878 gravidanze gemellari: in particolare un incremento superiore aumenta il rischio di pre-eclampsia e ipertensione gestazionale ed un incremento inferiore aumenta i casi di parto pretermine, basso peso alla nascita, distress respiratorio e ricovero in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) (41).

Una recente metanalisi, che ha analizzato l'appropriatezza delle raccomandazioni IOM in diverse etnie (americane, europee e dell'Asia orientale), non ha evidenziato un rischio di bambini Small for Gestational Age (SGA), Large for Gestational Age (LGA), macrosomia e parto cesareo nelle donne di differente etnia con incremento ponderale superiore o inferiore alle raccomandazioni se per la popolazione asiatica vengono considerate classi di BMI specifiche (42)

### **Incremento ponderale nelle gravide con diabete**

Attualmente non sono stati definiti obiettivi di peso specifici per le donne con diabete in gravidanza oltre a quelli relativi al BMI pre-gravidico (38). Per quanto riguarda le donne con GDM, studi recenti suggeriscono che un controllo più rigoroso del peso potrebbe portare a una riduzione dell'incidenza di esiti neonatali negativi quali la macrosomia ed i nati LGA, se il GDM è associato all'obesità



(43). Inoltre un incremento ponderale settimanale limitato, in gestanti in terapia nutrizionale, è stato associato a una diminuzione dell'HbA1c, dalla diagnosi di GDM alla fine della gravidanza, e a neonati con peso alla nascita inferiore, senza un aumento del rischio di neonati SGA (44).

Tuttavia, non sempre è stato dimostrato un miglioramento degli esiti perinatali, assumendo obiettivi di peso più rigorosi nelle donne con GDM (45). Bisogna infatti considerare che altri fattori possono avere un ruolo determinante, tra cui il controllo glicemico materno, il BMI pre-gravidanza e l'ipertrigliceridemia materna (46).

### **Incremento ponderale nelle gravide obese**

Il corretto guadagno ponderale gestazionale nelle donne con BMI pre-gravidico  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> è ancora controverso.

Most e all hanno elaborato un modello lineare per prevedere i cambiamenti nella composizione corporea (massa grassa, massa magra) per donne con obesità di classe 2 e 3, e con un guadagno ponderale totale appropriato. Assumendo un aumento della free fat mass (FFM) paragonabile alle altre classi di BMI e l'associazione inversa tra BMI pre-gravidico e guadagno di massa grassa in tutte le classi di BMI, il loro modello ha suggerito come la massa grassa materna dovrebbe essere persa durante la gravidanza nei casi di obesità patologica (BMI  $\geq 40$  kg / m<sup>2</sup>) al fine di ottimizzare gli esiti della gestazione (47).

Gli studi sul dispendio energetico hanno evidenziato come l'aumento di peso raccomandato nelle gravidanze complicate da obesità si raggiunge quando l'apporto energetico giornaliero non supera il dispendio energetico totale (48). Infatti, nelle donne obese il fabbisogno energetico per lo sviluppo fetale dovrebbe essere compensato dalla mobilitazione della massa grassa materna, senza effetti negativi sugli esiti materni e fetali. Gli autori hanno proposto un deficit calorico giornaliero di circa 100 kcal per garantire l'aumento di peso raccomandato (48). L'aumento del fabbisogno energetico nel secondo e terzo trimestre, come raccomandato dalle linee guida sia internazionali che italiane (37,38,49), non dovrebbe quindi applicarsi universalmente a tutte le classi di BMI.

Studi recenti (50,51,52) hanno evidenziato come un minore incremento ponderale o nessun incremento o una modesta perdita di peso (rispetto le raccomandazioni IOM) possano ridurre il rischio di LGA senza un significativo aumento di SGA, suggerendo che le raccomandazioni dello IOM dovrebbero essere rivalutate per le donne obese e l'incremento ponderale diversificato per classe di obesità. Ulteriori studi saranno necessari volti anche a valutare il ruolo della qualità della dieta e dei modelli dietetici adottati.

E' opportuno comunque ricordare che non ci sono, al momento, dati sulla restrizione calorica nella gravidanza fisiologica, ma che anche in caso di obesità grave l'utilizzo di diete drasticamente ipocaloriche è sconsigliato.

## **MACRONUTRIENTI**

In corso di gravidanza, tra i macronutrienti, aumenta sensibilmente il fabbisogno di proteine mentre è pressoché invariato quello di carboidrati e di grassi (37) [**Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A**]

### **Proteine**

Le proteine dovrebbero fornire circa il 20% dell'energia quotidiana.

Una quota prevalente di questo apporto dovrebbe derivare da alimenti con proteine ad alto valore biologico ovvero da proteine di origine animale come latte, carne e uova.

Durante la gravidanza il fabbisogno proteico aumenta progressivamente soprattutto nel 3° trimestre (+1g/die nel 1° trimestre, +9g/die nel 2° +29 g/die nel 3°) (37).

### **Carboidrati**

I carboidrati (CHO) rappresentano la principale fonte di energia anche in gravidanza; il loro apporto, fornito prevalentemente da polisaccaridi, dovrà essere pari al 45-60% dell'energia totale giornaliera. La quota giornaliera non dovrebbe essere inferiore a 175 g per garantire un adeguato apporto per il fabbisogno cerebrale sia materno sia fetale (53). Nella scelta degli alimenti è utile privilegiare cereali integrali per garantire un adeguato apporto di fibre. Il consumo di bibite zuccherate e dolci dovrebbe essere limitato [**Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A**].

Un recente studio ha evidenziato che vi è un consumo di glucosio anche da parte della placenta, consumo che ammonta a circa 36 grammi, per cui l'intake di glucosio in corso di gravidanza dovrebbe essere di 220 g/die, rispetto ai 175 g/die attualmente raccomandati. Studi ulteriori sono comunque necessari per confermare tale riscontro (54).

### **Grassi**

La quota energetica derivante dai grassi dovrebbe essere compresa tra il 20-35% dell'energia totale giornaliera. I grassi saturi non devono superare il 10% dell'energia totale (con un apporto di colesterolo inferiore a 300 mg/die). Poiché in gravidanza è importante mantenere un adeguato apporto di acidi grassi essenziali, la restante quota di lipidi assunti sarà composta da acidi grassi polinsaturi omega-3 ed omega-6 e da acidi grassi monoinsaturi.

Un particolare interesse riveste il DHA (acido docosaesaenoico, un omega-3), per il suo ruolo nello sviluppo della retina e delle strutture nervose del feto (55). Non è stato definito un livello di assunzione raccomandato (PRI) in gravidanza, tuttavia i nuovi LARN indicano un intervallo di riferimento per l'assunzione di 100-200 mg/die (37). [**Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A**]

### **Vitamine**

Se la donna segue un'alimentazione varia consumando alimenti quali frutta, verdura e latte, tutti i fabbisogni di vitamine sono garantiti e perciò non necessita di particolari raccomandazioni e neppure di supplementazione con eccezione per l'acido folico.

L'incremento dell'apporto di acido folico in gravidanza, che deve raggiungere almeno i 400 microgrammi/die, si è dimostrato efficace per la prevenzione della spina bifida e dell'anencefalia (55,56); si raccomanda una supplementazione di 5 mg/die se le donne hanno partorito feti con difetti del tubo neurale, hanno familiarità per patologie/malformazioni neurologiche, sono affette da diabete pre-gestazionale o obesità (57). **[Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A]**

L'integrazione con acido folico dovrebbe essere iniziata un mese prima del concepimento e continuata in gravidanza fino alla 12 settimana di gestazione (57), in caso di donne a elevato rischio in cui sono raccomandati 5mg/die la supplementazione dovrebbe essere iniziata 3 mesi prima del concepimento (57). Il rischio di tossicità da supplementi e/o cibi fortificati con acido folico è basso (57). L'acido folico è una vitamina idrosolubile, per cui l'eccesso è eliminato per via urinaria; i LARN riportano un limite massimo tollerabile in gravidanza, di 1000 µg/die; la presenza di neurotossicità è documentata per assunzioni >5000 µg/die (37).

Controversi sono i livelli plasmatici di **vitamina D** ritenuti ottimali in gravidanza, necessari per prevenire non solo le complicanze scheletriche ma, anche, le non ancora confermate complicanze extra-scheletriche sulla madre e sul figlio (58,59). Di conseguenza, anche l'assunzione raccomandata varia molto da un'organizzazione all'altra (37,38,57); secondo i recenti LARN (37) il suo fabbisogno non si modifica sostanzialmente dalla donna non gravida e corrisponde a 15 µg/die (cioè 600 UI/die). Pertanto, la supplementazione con vitamina D non è necessaria in tutte le donne e può essere consigliata, dopo una valutazione caso per caso, solo in quelle a rischio di ipovitaminosi quali donne del sud est asiatico, africane, caraibiche e di origini medio-orientali, donne che si espongono raramente al sole, donne che seguono un'alimentazione povera di vitamina D (58,59) **[Livello di evidenza III, Forza della raccomandazione B]**. La NICE consiglia una supplementazione di 10 µg/die di vitamina D durante la gravidanza e l'allattamento in tutte le donne (57), **[Livello di evidenza III Forza della raccomandazione B]**.

La supplementazione di **vitamina A** ha dimostrato benefici solo nelle popolazioni delle aree in cui se ne registra la carenza (Africa, sud est asiatico) (60). Viceversa, l'assunzione di dosaggi superiori ai livelli raccomandati per la popolazione gravida (700 µg RE) è associata ad un rischio aumentato di malformazioni congenite (60). Per questo motivo, la supplementazione in gravidanza non deve essere raccomandata. **[Livello di evidenza III, Forza della raccomandazione B]**.

## **Oligoelementi (minerali)**

Come per le vitamine, anche per i minerali una corretta alimentazione, con cibi derivanti da tutti i gruppi alimentari, permette di coprire i fabbisogni nutrizionali in gravidanza. Le uniche eccezioni sono costituite dal calcio, dal ferro e dallo iodio.

Il fabbisogno di **calcio**, secondo i nuovi LARN (37), rimane invariato rispetto al periodo pregravidico. Se l'apporto alimentare è adeguato, i fisiologici adattamenti materni consentono di soddisfare le necessità del feto. Abbastanza comune è, tuttavia, un apporto di calcio insufficiente con la dieta; pertanto, le gestanti vanno invitate a consumare quotidianamente alimenti ricchi di calcio. Per le donne che non assumono latte o derivati è consigliato l'utilizzo di alimenti fortificati con calcio o integratori. Un'adeguata assunzione di calcio è indispensabile per ridurre il rischio di pre-eclampsia, soprattutto nelle donne a rischio di ipertensione gestazionale (61). **[Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A].**

L'apporto di **ferro** durante la gravidanza aumenta sensibilmente, soprattutto a partire dalla 20ma settimana, per le aumentate richieste del feto. In caso di anemia sideropenica la supplementazione con ferro si rende necessaria (37) **[Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A].**

Il livello di assunzione consigliato per lo **iodio** in gravidanza è di 220-250 mcg/die (37,62). In Italia la quantità di iodio assunta con gli alimenti non è sufficiente a garantire l'apporto giornaliero raccomandato (anche fuori dalla gravidanza), per integrarne l'assunzione basta usare il sale arricchito di iodio al posto del comune sale da cucina (Legge n.55 del 21 marzo 2005). Un grammo di questo sale contiene 20-30 mcg di iodio, pertanto il suo uso continuo e moderato consente di raggiungere l'apporto ottimale **[Livello di evidenza III, Forza della raccomandazione B].** Risulta utile completarne l'assunzione utilizzando alimenti ad elevato contenuto iodico o integratori per la gravidanza contenenti iodio (63).

## **Fibre**

La dieta dovrà prevedere un apporto di fibre di circa 30 grammi al giorno. Deve pertanto essere consigliato il consumo di alimenti naturalmente ricchi di fibra alimentare come cereali integrali, legumi, frutta e ortaggi, che aumentano l'apporto non solo di fibre ma anche di vitamine e oligoelementi.

## **Caffeina e alcool**

Sia la caffeina sia l'alcool attraversano la placenta per cui in dose eccessiva possono essere dannosi per il feto (37,38). **[Livello di evidenza III, Forza della raccomandazione B]**

Per quanto riguarda la caffeina, non andrebbe superata la dose di 300 mg/die. Va ricordato che la caffeina, oltre che nel caffè, è contenuta nel tè, nelle bibite tipo cola e altre bevande, nel cioccolato.

Per quanto concerne l'alcool, poiché le prove di efficacia non sono conclusive, per un principio di precauzione, si consiglia in gravidanza l'astensione dal consumo di qualsiasi bevanda alcolica.

### **CONSIGLI PER CONTROLLARE LA NAUSEA**

Nausea e vomito sono frequenti in gravidanza, soprattutto nel primo trimestre, e possono interferire con la corretta alimentazione della gravida. Al fine di ridurre la nausea è utile assumere crackers o pane tostato prima di alzarsi al mattino, fare pasti piccoli (ogni 2,5-3 ore), eliminare la caffeina, ridurre i grassi, evitare i cibi speziati, assumere i preparati vitaminici dopo i pasti.

### **CONSIGLI PER UN'ALIMENTAZIONE SANA E SICURA**

In gravidanza è consigliata un'alimentazione varia ed equilibrata che includa ogni giorno i diversi gruppi di alimenti (37,38) (Tabella 2-3-4).

#### **Box 2**

- 1. Determinare il fabbisogno energetico giornaliero che tenga conto del peso pregravidico della gravida in modo da garantire un appropriato incremento ponderale.**
- 2. Sviluppare un piano alimentare che tenga conto delle abitudini della gravida, e che includa un appropriato intake calorico, un adeguato consumo di proteine, grassi, carboidrati, fibre e micronutrienti.**
- 3. Incoraggiare l'introito di liquidi ed il consumo di potassio, limitare il consumo di sodio.**
- 4. Incoraggiare il consumo di folati nella fase di pre-concepimento e durante la gravidanza.**

### **LA DIETA NEL DIABETE PREGRAVIDICO E GESTAZIONALE E NELLA DONNA OBESA IN GRAVIDANZA**

#### **OBIETTIVI DELLA DIETA**

L'obiettivo della Terapia Medica Nutrizionale (MNT) nella gravida con diabete è assicurare un'adeguata nutrizione materna e fetale, fornendo un congruo apporto calorico di macro e micro nutrienti, e garantire un ottimale controllo glicemico ed evitare la comparsa di chetonuria/ chetonemia (64,65).

Non c'è un consenso su quale sia il migliore approccio nutrizionale in presenza di GDM, in termini di apporto energetico totale e di composizione in macronutrienti (66,67).

I carboidrati, pur essendo una importante fonte di energia, determinano un incremento della glicemia post-prandiale e pertanto, nel GDM, occorre valutare con attenzione il loro apporto.

Un report pubblicato nel 2021(66) ha analizzato gli studi recenti per individuare quali livelli di CHO siano raccomandati per il GDM, evidenziando un'ampia variabilità (47-70%) di apporto, un minore impatto dei CHO a basso indice glicemico sulla glicemia e un maggior impatto della restrizione calorica sulla crescita fetale. Un introito di CHO  $\leq$  165 g/die (inferiore a quanto raccomandato dallo IOM) sembra associato ad un deficit di micronutrienti ma ulteriori studi sono necessari per valutare gli effetti di tale introito sulla chetonemia, sul livello di trigliceridi e di acidi grassi liberi (66).

La restrizione calorica in gravidanza non è indicata, anche in presenza di GDM.

Il trattamento dietetico nelle gravide diabetiche deve essere pianificato e personalizzato. A tal fine l'ADA, l'EASD, l'American Dietetic Association, e gruppi di esperti (65,67,68,69) suggeriscono di tenere in debito conto tutti i fattori, quali quelli culturali, etnici, educativi, economici, legati all'attività lavorativa, all'eventuale attività fisica della paziente che possono influenzare l'adesione allo schema alimentare. L'utilizzo di linee guida generali per una buona nutrizione e le nuove strategie per la pianificazione strutturata dei pasti, quali le liste di scambio e il calcolo dei carboidrati, rappresentano validi strumenti per la personalizzazione dello schema alimentare e la sua efficace applicazione nella gravidanza diabetica.

Le gravide con diabete pre-gestazionale meritano una considerazione a parte in quanto il trattamento dietetico dovrà essere pianificato e personalizzato già prima della gravidanza, nel contesto della programmazione della stessa. In questa fase la valutazione delle abitudini alimentari e del BMI permetterà, quindi, di stabilire l'approccio alimentare più corretto (65,70). **Tabella 5 [Livello di evidenza III Forza della raccomandazione B].**

## **IMPOSTAZIONE DELLA TERAPIA MEDICO NUTRIZIONALE**

L'applicazione pratica dei principi di dietetica utili per la gravidanza complicata da diabete deve prevedere la chiara definizione degli obiettivi della dieta (Tabella 5). Nel corso di un incontro individuale, da svolgersi alla diagnosi di GDM, alla paziente devono essere spiegati gli obiettivi della dieta, il ruolo dei carboidrati e la loro importanza per il mantenimento della normoglicemia senza lo svi-

luppo di chetosi. Allo stesso modo dovranno essere indicati i parametri che determineranno l'eventuale aggiunta della terapia insulinica. I successivi controlli, suffragati dai dati del monitoraggio glicemico domiciliare e dalla registrazione del diario alimentare, serviranno per meglio puntualizzare i concetti espressi e apportare le eventuali correzioni dietetiche. Altri due controlli nel corso della gravidanza, sono raccomandati per verificare la corretta esecuzione della terapia dietetica. **[Livello di evidenza IV Forza della raccomandazione B].**

Nelle gravide con diabete pre-gestazionale la valutazione nutrizionale dovrà essere programmata nella fase di pianificazione della gravidanza e dovrà includere un programma educativo per il counting dei carboidrati o l'utilizzo delle liste di scambio essendo parte integrante del programma terapeutico per ottimizzare il controllo metabolico prima del concepimento. In corso di gravidanza saranno necessari periodici incontri (almeno 1 per trimestre) per adeguare l'apporto calorico alle varie fasi della gravidanza) **[Livello di evidenza III Forza della raccomandazione A].**

Le **liste di scambio** sono delle liste basate sul raggruppamento di cibi con simile distribuzione dei macronutrienti affinché gli alimenti dello stesso gruppo possano essere scambiati tra loro (71)

Le liste di scambio sono uno strumento che fornisce:

- Un sistema di gruppi alimentari con contenuto simile di calorie, carboidrati, proteine e lipidi,
- più scelte alimentari e più flessibilità nella programmazione alimentare,
- una programmazione dei pasti con un'adeguata composizione nutrizionale.

Tale metodo è di facile acquisizione e permette di minimizzare il rischio di ipo e/o iperglicemie ed è da preferire per la sua semplicità nelle donne con GDM nelle quali occorrono strumenti di facile e rapida applicazione.

L'**indice glicemico (IG)** consente di classificare gli alimenti che contengono carboidrati in base all'incremento percentuale della glicemia che la loro assunzione comporta. L'IG si calcola rapportando fra loro l'incremento della glicemia dopo l'ingestione di una quantità predeterminata di un dato alimento, che contenga 50 grammi di carboidrati, rispetto a quello indotto da un'analogha quantità di glucosio, l'indice glicemico del quale, come alimento di riferimento, viene convenzionalmente fissato uguale a 100.

Studi condotti su diversi alimenti hanno evidenziato che l'indice glicemico dipende dalla natura dei carboidrati presenti, dal contenuto di fibra e di grassi, fattori che influenzano la digestione e la velocità di assorbimento e di conseguenza la risposta insulinica (72,73,74).

Nel 2019 l'Organizzazione Internazionale per la Standardizzazione ha sviluppato e definito il metodo di riferimento e sono disponibili tabelle internazionali che indicano l'indice glicemico degli alimenti (65).

Una volta conosciuto l'indice glicemico di un alimento, è possibile calcolare il **carico glicemico** (72,73,74) che si ottiene moltiplicando l'indice glicemico di un alimento per la quantità di carboidrati contenuti in una porzione dell'alimento stesso. Il prodotto così ottenuto viene poi diviso per 100. Il carico glicemico è quindi un indice che oltre a rappresentare la qualità dei carboidrati (Indice Glicemico) considera anche la loro quantità, introducendo quindi il concetto di porzione effettivamente consumata.

L'indice e carico glicemico sono utili in patologie in cui è importante il controllo della glicemia e dell'insulinemia postprandiali quali diabete e obesità (74,75), e risultano molto utili nelle gravide (con diabete che devono controllare le escursioni glicemiche post-prandiali (74,75).

In una metanalisi di Wei e coll del 2016 le diete a basso indice glicemico riducevano il rischio di macrosomia nei neonati di pazienti con GDM. L'aggiunta a queste diete di fibra riduceva ulteriormente il rischio di macrosomia e di utilizzo della terapia insulinica (76).

Pertanto, anche se non ci sono evidenze certe sui benefici sugli outcome materno-fetali, la dieta a basso indice glicemico è sicura in gravidanza, non associata ad eventi avversi materno-fetali e può essere considerata nella cura delle donne con GDM, soprattutto in quelle nelle quali risulta difficile il controllo della glicemia post-prandiale (77).

Il **counting dei carboidrati** rappresenta senza dubbio la scelta migliore per ottimizzare il controllo metabolico nella gestante con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva, o con microinfusore. Il percorso educativo del counting dei carboidrati dovrebbe essere avviato in fase di programmazione della gravidanza (Tabella 6) (78).

Questo metodo permette una adeguata coordinazione tra quantità di carboidrati assunti e dose di insulina praticata ai singoli pasti, garantendo un controllo metabolico ottimale con effetti positivi sulla qualità di vita ed una maggiore libertà nella scelta dei cibi.

Elementi indispensabili per fare il counting dei CHO sono la capacità di individuare i cibi contenenti i carboidrati e di quantificare in questi il loro contenuto. L'acquisizione di queste capacità richiede un percorso educativo preciso e strutturato.

Tale percorso può essere articolato su sette punti che il paziente dovrà essere in grado di eseguire (tabella 6), e si articola in un percorso base ed uno avanzato (79).

Il percorso base ha l'obiettivo minimo di portare a saper riconoscere gli alimenti contenenti carboidrati e a stimarne la quantità presente nella singola porzione al fine di mantenerne fissa la quota ai pasti.

Il percorso avanzato ha l'obiettivo di utilizzare il rapporto insulina/carboidrati (I/CHO) per la gestione della terapia insulinica in funzione della quantità di carboidrati ingeriti con un pasto.



Il percorso educativo richiede un training di formazione della gravida con diabete differenziato per livelli di apprendimento, caratterizzato da un'interazione continua con il team diabetologico, finalizzato alla verifica dell'abilità della stessa a gestire la propria alimentazione attraverso il counting dei carboidrati.

Infine, alcuni studi recenti hanno evidenziato come in corso di gravidanza il rapporto I/CHO si modifichi in relazione al progressivo incremento dell'insulino-resistenza e sia correlato al BMI materno ed all'incremento ponderale (80,81,82).

### **CONTENUTO DI CARBOIDRATI**

La quantità e la qualità dei carboidrati sono i principali responsabili della glicemia post prandiale e sono essenziali per assicurare una normale crescita fetale; una riduzione drastica del consumo di carboidrati potrebbe portare alla formazione di corpi chetonici dannosi per il feto. Le linee guida nutrizionali IOM (38) e i LARN italiani per soggetti non diabetici e non in gravidanza (37) consigliano di non scendere di sotto i 130 g di CHO al giorno, mentre in gravidanza si consiglia di aumentare quest'apporto a 175 g al giorno, per garantire un adeguato substrato all'encefalo sia materno sia fetale.

**[Livello di evidenza III Forza della raccomandazione A].** Queste raccomandazioni devono rappresentare la base anche per il trattamento del diabete in gravidanza. La problematica da affrontare è quella di mantenere un buon apporto di CHO con la dieta mantenendo un buon controllo glicemico, riducendo i picchi post prandiali. Un importante aiuto può venire dall'utilizzo di alimenti con basso indice glicemico. Diversi studi hanno valutato la dieta a basso indice glicemico in soggetti in gravidanza con e senza diabete gestazionale. In particolare in 3 studi, condotti in donne con GDM, la dieta a basso indice glicemico ha ridotto il fabbisogno insulinico (82). Alcuni studi non hanno evidenziato correlazioni fra indice glicemico e settimana gestazionale o peso corporeo materno, e suggeriscono che, in gravidanza, l'indice glicemico è uniforme dopo l'ingestione di un cibo test, nonostante le modificazioni funzionali dell'apparato gastrointestinale (82). **[Livello di evidenza III Forza della raccomandazione B].** Alcuni studi suggeriscono che l'associazione dei CHO con grassi e proteine all'interno del pasto riduce l'impatto glicemico rispetto all'assunzione del carboidrato da solo (82) **[Livello di evidenza IV Forza della raccomandazione C].**

Si possono inoltre ridurre le escursioni glicemiche post prandiali frazionando i carboidrati durante la giornata in 5 o 6 pasti, colazione, pranzo, cena e 2 o 3 spuntini.

Per quanto concerne l'introito di fibre, è raccomandata l'assunzione di 28 g/die o 14 g/1000 kcal/die (37). L'effetto dell'assunzione di fibre, sia idrosolubili sia non idrosolubili, è stato valutato in gravide con diabete tipo 1 sia in relazione al fabbisogno insulinico che al controllo metabolico e sono state evidenziate correlazioni inverse con il fabbisogno insulinico e una riduzione degli episodi ipoglicemici (83) **[Livello di evidenza IV Forza della raccomandazione B].**

Una recente review della Cochrane (84) riporta i risultati di 9 studi che hanno valutato l'effetto di 11 diete con diversa composizione in donne con GDM. Questa meta-analisi, orientata principalmente alla valutazione della prevenzione della macrosomia o dei bambini LGA, conclude che non c'è nessuna evidenza scientifica su quella che potrebbe essere la migliore composizione della dieta, perché gli studi sono scarsi e con modesta numerosità: c'è necessità, quindi, di ulteriori studi, con adeguata numerosità per ottenere delle indicazioni attendibili. Una recente meta-analisi di Yamamoto (85) che ha analizzato 18 studi randomizzati, con interventi nutrizionali di diversa tipologia, la maggior parte incentrati sulla riduzione dei carboidrati e sugli alimenti a basso IG, ha dimostrato che gli interventi di modifica della dieta in donne affette da GDM hanno una influenza favorevole sugli outcome glicemici materni (glicemia a digiuno, post-colazione e post-prandiale), sui fabbisogni terapeutici e sul peso alla nascita del bambino.

Le raccomandazioni delle società scientifiche sul trattamento nutrizionale del diabete in gravidanza sono poche e molto vaghe. La NICE 2008 (86) consiglia alimenti a basso indice glicemico e l'IDF (87) non fornisce indicazioni sulla proporzione di CHO della dieta, ma considera utile la dieta a basso indice glicemico.

L'ADA suggerisce che il piano alimentare dovrebbe essere basato su una valutazione nutrizionale e sulle assunzioni dietetiche di riferimento (DRI). Il DRI per tutte le donne gravide prevede un minimo di 175 g di carboidrati, di 71 g di proteine e 28g di fibre (65). L'Endocrine Society (88) consiglia un apporto di carboidrati tra il 35%-45% dell'energia totale giornaliera. È utile comunque sottolineare che la paziente sottoposta a tale regime dietetico va attentamente monitorata, soprattutto per l'eventuale sviluppo di corpi chetonici. Non esiste una quota standard di CHO da consigliare a tutte le donne con diabete in gravidanza. Il contenuto in CHO può variare tra il 40-50% dell'energia totale sulla base delle abitudini alimentari e preferendo alimenti a basso indice glicemico. La dieta a basso indice glicemico diventa essenziale in caso di consumo più elevato di CHO [**Livello di evidenza IV Forza della raccomandazione B**]. In questo contesto è da sottolineare che una recente revisione sistematica delle linee-guida sulla MNT nel GDM ha evidenziato uno scarso rigore nello sviluppo delle raccomandazioni, mancanza di interdisciplinarietà, scarsa applicabilità e inadeguata indipendenza editoriale (89)

La dieta mediterranea ha dimostrato di essere un modello alimentare sano che protegge gli adulti dallo sviluppo della Sindrome Metabolica (SM), essa potrebbe avere un'azione simile durante la gravidanza, proteggendo con meccanismo epigenetico il feto dallo sviluppo della SM (90).

### **Terapia medica nutrizionale ed etnia**

Alcuni studi hanno evidenziato l'importanza di schemi alimentari specifici per gestanti con diabete gestazionale immigrate. L'elaborazione di piani dietetici personalizzati che includano alimenti tipici

legati all'etnia materna e rispettino le abitudini alimentari tradizionali si sono dimostrati efficaci nel migliorare l'aderenza alla dieta ed i profili glicemici in donne immigrate in paesi con abitudini alimentari differenti.

In particolare, uno studio pilota che ha valutato 2 diversi approcci, uno basato sulle abitudini alimentari del paese ospitante ed uno sulle abitudini alimentari del paese di provenienza, ha evidenziato una maggiore aderenza alla dieta e valori di glicemia a digiuno e di emoglobina glicata al termine della gravidanza migliori nel gruppo in dieta etnica (91).

Un recente studio australiano, che ha valutato l'approccio dietetico in donne australiane e cinesi affette da GDM, ha evidenziato come il gruppo cinese abbia rilevato una scarsa attenzione alle abitudini alimentari tradizionali e abbia quindi ridotto l'introito alimentare e abbia avuto necessità di supplementazione di macro e micronutrienti (92).

È quindi fondamentale, in una società sempre più multi-etnica, elaborare schemi nutrizionali in accordo con l'etnia della donna per favorire l'aderenza alla prescrizione ed ottimizzare il controllo metabolico **[Livello di evidenza III Forza della raccomandazione C]**

## **SUDDIVISIONE DEI PASTI**

La distribuzione percentuale delle calorie tra i singoli pasti in gravidanza è simile per il diabete pre- gravidico e per il GDM; in particolare si raccomanda la suddivisione delle calorie giornaliere tra la prima colazione (10-15 %) il pranzo (20-30%), la cena (30-40%) e tre spuntini (a metà mattino, metà pomeriggio e prima di andare a letto) comprendenti il 5-10% delle calorie totali (93). Il contenuto calorico non eccessivo della colazione (10-15%) è giustificato dalla necessità di mantenere livelli di glicemia accettabili nonostante l'insulino-resistenza del mattino, tipica delle pazienti con GDM ma non infrequente anche nel diabete pregravidico soprattutto con il progredire della gestazione (93)). Per mantenere una glicemia accettabile è spesso necessario preferire una colazione salata. Per quanto riguarda gli spuntini, bisogna considerare che in una paziente francamente obesa con GDM, trattato con sola dieta, per evitare l'eccessiva crescita ponderale, alcuni autori raccomandano tre pasti con un solo spuntino serale (93). Questo spuntino prima di andare a letto è importante per evitare la chetosi da digiuno. Tre pasti e tre spuntini sono utili sia per la nausea e il vomito, tipici delle prime fasi della gravidanza, sia per la sazietà precoce spesso determinata dall'ingombro addominale caratteristico del terzo trimestre; gli spuntini sono, infine, indispensabili per ridurre le rapide fluttuazioni della glicemia che possono verificarsi in corso di terapia insulinica **[Livello di evidenza IV Forza della raccomandazione B]**.

## **Dolcificanti**

I dolcificanti (o edulcoranti) sono sostanze, naturali o di sintesi, con proprietà edulcoranti superiori anche migliaia di volte a quelle dello zucchero (saccarosio). Vengono distinti in nutritivi (polioli, fruttosio, sciroppo di agave, etc) e non nutritivi (aspartame, acesulfame K, saccarina, stevia, sucralosio, neotame), in base all'apporto di calorie. Tutti questi dolcificanti sono approvati per l'uso nella popolazione generale, incluse le donne gravide e in puerperio (94) [**Livello di evidenza VI, Forza della raccomandazione B**].

In generale, se ne consiglia un uso moderato in gravidanza, anche se la dose giornaliera accettabile (Acceptable Daily Intake (ADI), ovvero la quantità di sostanza che una persona può assumere tutti i giorni della propria vita senza un sostanziale rischio per la salute è di gran lunga superiore a quella di uso comune.

Va ricordato che i polioli in dosi elevate hanno un effetto lassativo.

### **Box 3**

- 1. Determinare il fabbisogno energetico giornaliero che tenga conto del peso pregravidico della gravida in modo da garantire un appropriato incremento ponderale.**
- 2. Monitorare l'incremento ponderale, l'intake di nutrienti ed i livelli di glicemia durante la gestazione.**
- 3. Enfatizzare l'importanza della corretta assunzione dei pasti e degli spuntini per ridurre sia le ipo che le iperglicemie.**

### **LA DIETA NELLE DONNE CON OBESITA'**

L'obesità materna è associata ad un maggior rischio di complicanze ostetriche e neonatali (95,96,97); per tale motivo è importante che tali donne vengano seguite da una équipe multidisciplinare di cura in cui il diabetologo/endocrinologo ed il ginecologo vengano affiancati da una dietista per la messa a punto di un piano dietetico che consenta alla paziente una corretta crescita ponderale in gravidanza. Il trattamento dietetico anche nelle gravide obese deve essere pianificato e personalizzato (65,93).

L'*American Diabetes Association* (ADA) suggerisce che la restrizione dietetica nelle gravide obese comporti una riduzione dell'introito calorico quotidiano del 30-33% rispetto al periodo pregravidico (65,93).

La colazione dovrebbe prevedere l'uso di alimenti con indice glicemico basso poiché la resistenza insulinica è maggiore al mattino; infatti, alimenti ricchi in carboidrati semplici e/o con alto indice glicemico potrebbero favorire un maggiore incremento glicemico post prandiale.

Sulla base di quanto recentemente pubblicato, incrementi ponderali inferiori a quelli raccomandati nelle donne obese di classe 3, o una perdita di peso, potrebbero essere accettabili in gravidanza solo se individualizzati, associati alla prevenzione della chetosi attraverso un'adeguata assunzione di carboidrati e al monitoraggio della crescita fetale. Una moderata restrizione calorica (20-25 Kcal/kg) che assicuri un adeguato apporto di proteine e carboidrati per l'età gestazionale, può rappresentare la giusta strategia per gestire l'aumento di peso in gravidanza. Anche nelle gestanti obese, l'apporto calorico e di carboidrati non devono scendere al di sotto di 1500kcal/die e 175 gr/die rispettivamente, con un adeguato apporto di micro- e macronutrienti, per prevenire il rischio di malnutrizione, chetosi e neonati SGA (65,93).

#### **BOX 4**

##### **La dieta nella gravida obesa deve:**

- **garantire un adeguato incremento ponderale ed una corretta crescita fetale**
- **deve contenere almeno 175g/die di CHO**
- **non deve sviluppare chetosi materna**

#### **L'ALIMENTAZIONE DOPO CHIRURGIA BARIATRICA**

Per prevenire le complicanze materno-fetali legate alla gravidanza nella donna obesa sarebbe opportuno incoraggiare, nel periodo pre-concezionale, una riduzione di peso in modo da ottenere un "peso accettabile" che non necessariamente corrisponde al peso ideale. Nelle donne fertili con obesità grave (BMI superiore a 40 Kg/m<sup>2</sup>), che non abbiano risposto ai trattamenti dietetici e farmacologici, potrebbe essere utile il ricorso alla chirurgia bariatrica.

Un pregresso intervento di chirurgia bariatrica, che ha determinato un decremento ponderale, è associato durante la gravidanza ad un ridotto rischio di pre-eclampsia, GDM e di neonati LGA (98,99). Tuttavia, è consigliata una maggiore sorveglianza durante la gravidanza per un aumentato rischio di

anemia materna, neonati SGA, parto pretermine, ricovero in terapia intensiva neonatale e aumento di mortalità neonatale (98,99).

Le evidenze scientifiche suggeriscono che è consigliabile intraprendere una gravidanza almeno 18 mesi dopo l'intervento di chirurgia bariatrica, con peso stabilizzato e con deficit nutrizionali compensati per ridurre i rischi di complicanze neonatali ad essi correlati (100,101,102,103) (tabella 7-8).

Secondo le linee di indirizzo (104,105) prima di intraprendere una gravidanza è consigliabile eseguire una accurata valutazione clinica (tabella 8).

Durante la gravidanza è necessario monitorare la crescita fetale e l'incremento di peso gravidico; l'apporto di proteine deve essere inoltre non inferiore a 60 g/al giorno (104).

Le evidenze dimostrano che un adeguato aumento di peso gestazionale è associato a migliori outcome ostetrici e che le raccomandazioni IOM possono essere applicate alle donne in gravidanza sottoposte ad intervento di chirurgia bariatrica (104).

Le pazienti sottoposte a intervento di chirurgia bariatrica possono presentare, come effetto collaterale al trattamento chirurgico, una Dumping Syndrome (DS); è pertanto opportuno adeguare la dieta (106,102,107) (tabella 9).

La DS, più frequente dopo bypass gastrico (70-75%) e dopo sleeve gastrectomy (40%), può avere queste caratteristiche:

- Insorgenza Precoce: 10-30 minuti dopo il pasto.
- Insorgenza Tardiva: 1-3 ore dopo il pasto.

### **Box 5**

**Le donne sottoposte a pregresso intervento di chirurgia bariatrica devono**

- **Pianificare la gravidanza dopo stabilizzazione del peso corporeo**
- **Eseguire una valutazione nutrizionale pregravidica**
- **Essere monitorate per potenziali deficit nutrizionali in gravidanza**
- **Essere monitorate per prevenire eventuali ipoglicemie potenzialmente correlate a deficit di crescita fetale**

## **LA DIETA IN CONDIZIONI PARTICOLARI**

### **Celiachia**

La celiachia è un'enteropatia autoimmune caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico della mucosa del piccolo intestino prossimale. E'una patologia multifattoriale che risulta dall'interazione

tra glutine, sistema immunitario, suscettibilità genetica e fattori ambientali (108); tale patologia si associa frequentemente al diabete tipo1 autoimmune.

Nei soggetti celiaci l'obiettivo della dieta priva di glutine è migliorare la mucosa duodenale e risolvere la sintomatologia, la malattia non trattata si associa a malassorbimento di nutrienti. I celiaci in trattamento con diete prive di glutine presentano inoltre carenza di ferro, folati, vitamine del complesso B, calcio e vitamina D soprattutto nelle donne. Inoltre per quanto riguarda i macronutrienti l'introito di CHO è ridotto e prevalentemente composto da zuccheri semplici con basso contenuto di fibre mentre è più elevato l'introito di grassi e proteine (108,109).

Nei pazienti diabetici, la dieta priva di glutine può causare fluttuazioni della glicemia sia per l'alterato assorbimento intestinale degli alimenti sia per l'elevato contenuto di carboidrati e il basso contenuto di fibre di molti alimenti senza glutine (108).

Nei soggetti diabetici, inoltre, la malattia celiaca non trattata si associa a un aumento degli episodi ipoglicemici e a una riduzione del fabbisogno insulinico; l'inizio di una dieta senza glutine aumenta l'assorbimento intestinale di nutrienti, favorisce l'incremento di peso e aumenta il fabbisogno di insulina.

La celiachia può avere effetti negativi sulla capacità riproduttiva della donna (amenorrea, sterilità, abortività, aumentato rischio di bambini SGA e mortalità endouterina) se non diagnosticata e trattata. Il trattamento infatti normalizza l'outcome della gravidanza, un recente studio ha evidenziato come donne celiache con GDM presentino con maggior frequenza feti LGA, gli autori avanzano l'ipotesi che gli alimenti gluten free possano influenzare per la diversa composizione la crescita fetale (110). Nella gravidanza complicata da diabete le difficoltà a seguire un regime dietetico senza glutine possono aumentare le ipoglicemie, provocare nausea e vomito, rallentare lo svuotamento gastrico e favorire la stipsi.

Le limitate scelte di cereali aumentano il rischio di un introito non adeguato di proteine, grassi, fibre, calcio, ferro, folati e vitamine, è quindi spesso necessario l'uso di integratori.

## **BOX 6**

- **Le donne affette da celiachia devono pianificare i pasti**
- **devono introdurre un adeguata quota di fibre**
- **devono supplementare vitamine e minerali se carenti (ferro, vitamine del complesso B, folati, calcio, vitamina D)**

## **Diete Vegetariane e Vegane**

Le diete vegetariane e vegane, basate su un'ampia varietà di alimenti vegetali, se adeguatamente pianificate possono essere nutrizionalmente adeguate e fornire benefici per la salute, per la prevenzione e il trattamento di alcune malattie in tutte le fasi del ciclo di vita, inclusi gravidanza e allattamento (111,112).

Le diete vegetariane comprendono tipicamente cibi vegetali come cereali, legumi, noci, semi, verdure e frutta ed escludono tutti i tipi di alimenti animali, compresa la carne (maiale, manzo, agnello, selvaggina e pollame), prodotti a base di carne (insaccati e paté), pesce, molluschi e crostacei. Le diete vegetariane di solito includono prodotti lattiero-caseari come uova e miele. Tuttavia, ci sono due principali tipi di dieta vegetariana:

(1) Latto-ovo-vegetarianismo (LOV): esclude la carne ma include latticini, uova e miele, insieme a un'ampia varietà di alimenti vegetali. Le sottocategorie sono latte-vegetarianismo (LV), che esclude le uova, e l'ovo-vegetarianismo (OV), che esclude i latticini.

(2) Veganismo (VEG): esclude carne, pesce e tutti i derivati animali come latticini, uova e miele, ma include un'ampia varietà di alimenti vegetali (113).

Una dieta a base vegetale può essere adeguata e completa per una donna in gravidanza solo se ben pianificata, per fornire il fabbisogno energetico raccomandato e soddisfare le richieste di nutrienti come proteine, fibre, omega-3, acidi grassi, zinco, iodio, calcio, vitamina D e vitamina B12. Come criterio generale, è necessaria un'accurata pianificazione dei pasti per non incorrere in deficit nutrizionali. Le carenze di micro- e macronutrienti, talvolta riscontrate nelle diete vegetariane non strutturate, sembrano infatti prevalentemente attribuibili ad una non corretta pianificazione dei pasti.

I risultati di recenti studi prospettici e retrospettivi dimostrano come madri che seguivano diete vegetariane, ed in maniera particolare vegane, avevano neonati con un più basso peso alla nascita ed un maggior rischio di SGA (114, 115,116,117). Inoltre è stato evidenziato come nei figli di madri vegetariane indiane, in cui l'apporto di nutrienti non sia adeguatamente corretto è frequente il riscontro di riduzione/arresto della crescita in età prescolare (118). Queste evidenze, tuttavia, sembrano prevalentemente associate ad una mancata programmazione della terapia nutrizionale prima e durante la gravidanza. I dati di letteratura sono ancora vari e discordanti (119), tuttavia la pianificazione di qualsiasi tipo di dieta con lo specialista è indispensabile per garantire uno sviluppo fisiologico del feto (114, 120). Pertanto un pattern dietetico di tipo vegetariano non si associa a esiti avversi, come nascita pretermine o SGA, se i tutti i fabbisogni vengono soddisfatti.

L'apporto raccomandato di proteine è di 0,8 g/kg/die per una donna adulta che segue dieta onnivora. In un'alimentazione vegetariana, in cui i latticini, i cereali integrali, i fagioli, le noci e i semi sono le fonti proteiche primarie, la digeribilità delle proteine diminuisce, quindi è raccomandato l'incremento



dell'apporto di proteine alimentari del 20% (fino a 1 g/kg/giorno) (121) **[Livello di evidenza VI, Forza della raccomandazione A].**

La qualità delle proteine degli alimenti è valutata dal punteggio della digeribilità delle proteine corretto dall'amminoacido limitante (*Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score*, PDCAAS): valori prossimi a 1 dello *Score* corrispondono a prodotti animali che forniscono tutti e nove gli amminoacidi essenziali, mentre valori inferiori a 0,7 sono tipici degli alimenti vegetali. Anche se il punteggio è inferiore, la combinazione di più alimenti vegetali con diversa composizione di amminoacidi migliora la qualità complessiva della componente proteica (122).

Donne in gravidanza che seguono una dieta vegetariana dovrebbero comunque seguire le raccomandazioni ed incrementare l'apporto proteico giornaliero di 25 g/giorno per soddisfare i fabbisogni legati alla crescita fetale. Nelle diete latte-ovo-vegetariane possono essere consumate anche limitate porzioni di uova e formaggi semi-grassi. È dunque fondamentale integrare le porzioni di alimenti vegetali a più elevato apporto proteico nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

L'introito di proteine dovrebbe essere aumentato di almeno il 10% nelle gestanti che seguono una dieta vegana (112). La soia e i suoi derivati, gli pseudo-cereali (grano saraceno, quinoa e amaranto), i lupini, gli spinaci e i semi di canapa contengono tutti gli amminoacidi essenziali in proporzione simile a fonti animali, ma anche legumi, cereali integrali, noci e verdure a foglia verde sono una buona fonte di proteine nelle diete vegane (112).

Poiché gli alimenti vegetali sono ricchi di fibre che, se in eccesso, possono aumentare la sazietà limitando l'introito calorico e interferire con l'assorbimento di nutrienti, è utile alternare anche prodotti come legumi decorticati, cereali raffinati, latte e yogurt di soia, a quelli integrali e ad elevato contenuto di fibre (123).

Gli acidi grassi insaturi sono cruciali per la funzione della membrana cellulare e la produzione di eicosanoidi (trombossani, leucotrieni, prostaglandine e prostacicline). L'acido alfa-linolenico (omega-3 o ALA) deriva da alimenti come semi di lino, semi di chia, fagioli Mung, noci e olio di soia. L'acido linoleico (n-6 o LA) è derivato da noci, semi, verdure a foglia, cereali e oli vegetali (mais, sesamo e girasole). LA (n-6) viene convertito in acido arachidonico (AA), mentre ALA (n-3) viene convertito in acidi grassi essenziali eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA): l'LA non può quindi essere assunto in dosi elevate, in quanto un suo eccesso può ridurre i livelli di DHA; di conseguenza è fondamentale mantenere un rapporto equilibrato di assunzione di n-6 e n-3 pari a 1: 3/1:4

La dieta delle donne in gravidanza dovrebbe includere 2 porzioni giornaliere di cibi ricchi di omega-3 per soddisfare i fabbisogni di DHA, ma poiché il tasso di conversione da ALA a PUFA

può essere insufficiente, tutte le gestanti, ancor più se seguono una dieta vegetariana-vegana, dovrebbero integrare 100-200 mg di DHA al giorno (124). Il DHA di origine algale può essere una valida alternativa per le donne vegane.

Il contenuto di ferro di una dieta vegana o vegetariana è più elevato che in quella onnivora. Tuttavia il ferro negli alimenti vegetali si trova nella forma non eme, che può essere assorbita in modo più variabile rispetto al ferro eme che si trova in carne, pesce e derivati (biodisponibilità dell'1-34% e del 15-35%, rispettivamente) (125). Alimenti ricchi di ferro come cereali integrali, fagioli, soia e derivati, noci e semi e verdure a foglia verde dovrebbero essere consumati quotidianamente, in combinazione con una fonte di vitamina C, carotene o retinolo, che aumentano la biodisponibilità del ferro non eme. La supplementazione di ferro è comunque richiesta quando i livelli di emoglobina scendono al di sotto di 110 g / L durante il primo trimestre o al di sotto di 105 g / L durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

I vegetariani dovrebbero consumare più Zinco nella dieta di quanto suggerito per gli onnivori, poiché l'assorbimento dello zinco può essere compromesso dal contenuto di fitati e fibre di tali alimenti (123). Legumi, soia, noci, semi e cereali sono tutti ricchi di zinco, e dovrebbe essere incoraggiato il loro consumo insieme alla Vitamina C o ad altre fonti di acidi organici (es. poche gocce di limone), come così come l'adozione di tecniche di preparazione dei cibi che riducono il contenuto di fitati degli alimenti (ammollo e germinazione di cereali e legumi, fermentazione e lievitazione acida del pane).

Il fabbisogno di calcio può essere soddisfatto in una dieta latte-ovo-vegetariana, ma anche da chi segue un'alimentazione vegana in gravidanza, scegliendo vegetali ricchi di calcio (verdure a foglia verde a basso contenuto di ossalati-es. broccoli-, verdure crocifere, semi di sesamo, mandorle, latte e yogurt vegetale fortificato, soia) e acque minerali bicarbonato-calciche (300-350 mg/L) (112). Al contempo, le donne vegetariane e vegane sono a rischio di carenza di Vitamina D: fonti vegetali di Vitamina D sono fagioli, broccoli e verdure a foglia verde, ma il suo contenuto senza fortificazione è basso, pertanto è necessario associare un'integrazione di 25OH D per soddisfare il maggiore fabbisogno della gravidanza (dose raccomandata 1000-2000 UI/die) (112).

Infine, una carenza di vitamina B12 può verificarsi durante la gravidanza indipendentemente dal tipo di dieta, a causa della deplezione delle riserve causate dall'incremento delle richieste di questo micronutriente (126). Poiché il consumo di alimenti vegetali non riesce a sopperire ai fabbisogni di Vitamina B12, si raccomanda che tutte le gestanti che seguono un'alimentazione vegetariana e vegana siano monitorate, se possibile sin da prima della gravidanza, e che vengano supplementate per

via orale o parenterale. I livelli sierici della vitamina B12 (insieme a omocisteina e acido folico) dovrebbero essere controllati regolarmente durante la gravidanza, anche nelle donne con livelli ottimali nel primo trimestre, regolando gli schemi di integrazione in base ai valori riscontrati per raggiungere un valore ottimale  $>360$  pmol/l (112,127). In sintesi, sebbene i dati pubblicati sull'uso di diete vegane o vegetariane in gravidanza stiano aumentando, ad oggi non è possibile una analisi in termini di EBM in quanto i dati non sono omogenei e confrontabili. Infatti, la scelta di un regime dietetico con queste caratteristiche, può avere sia ragioni antropologiche, legate all'etnia, che ragioni di tipo soggettivo, etico; in quest'ultimo caso in genere si associa ad un livello sociale e culturale più alto che implica una maggiore attenzione alla integrazione di tutti gli elementi che non vengono regolarmente assunti dai nutrienti.

#### **BOX 7**

- **Nelle donne che seguono un regime nutrizionale vegano o vegetariano e che intendono pianificare una gravidanza è necessaria una valutazione prima della gravidanza per supplementare eventuali carenze già prima dell'inizio della gestazione.**
- **Le diete vegane e vegetariane sono sicure in gravidanza solo se attentamente pianificate, se viene incrementato l'apporto proteico e se vengono mantenuti normali livelli di vitamine e minerali.**

### **NUTRACEUTICI ED IPERGLICEMIA IN GRAVIDANZA.**

#### **INOSITOLO E PROBIOTICI**

Si parla di Nutraceutici in riferimento a nutrienti e/o composti bioattivi in genere contenuti in alcuni alimenti, specie di origine vegetale o microbica, e che hanno effetti benefici sulla salute dell'uomo. Negli ultimi anni vi è stato un crescente interesse sul ruolo di alcuni di essi nella prevenzione e nel trattamento dell'iperglicemia in gravidanza: tale attenzione è stata rivolta in particolare all'inositolo e ai probiotici.

#### **INOSITOLO**

L'inositolo è un poliolo naturalmente presente nelle cellule animali e vegetali (128). In natura l'inositolo si trova in 9 forme isomeriche di cui le più frequenti sono il mio-inositolo (MI) e il D-chiro-inositolo (DCI), che hanno dimostrato comprovate proprietà insulino-mimetiche ed efficienza nel migliorare il controllo glicemico, in particolare post-prandiale (128) anche se gli studi attuali suggeriscono che ogni isomero e derivato dell'inositolo influenzi il metabolismo con meccanismi diversi (128).

La gravidanza è caratterizzata da insulino-resistenza e numerosi sono gli studi condotti allo scopo di fare luce su meccanismi di tipo fisiopatologico in gravidanza ed al ruolo dell'inositolo. In donne con GDM è stata evidenziata un' aumentata escrezione urinaria di inositolo e suoi metaboliti e un suo ridotto contenuto. Molte ricerche si sono concentrate, quindi, sul possibile ruolo dell'inositolo nella prevenzione e nel trattamento del GDM.

Diversi sono gli studi che hanno mostrato l'efficacia nella prevenzione del GDM del MI quando assunto nelle fasi precoci della gravidanza (12<sup>a</sup>- 13<sup>a</sup> settimana gestazionale). Vari studi su donne con familiarità per diabete o obesità hanno evidenziato una riduzione dello sviluppo di GDM e un outcome neonatale favorevole in donne trattate con MI rispetto al placebo (129,130,131,132,133,134,135). Nel 2015 una revisione sistematica Cochrane mostrava l'effetto positivo della supplementazione precoce con MI sull'incidenza di GDM (8-18% nel gruppo MI vs 28% nel gruppo placebo) (136), effetto confermato da due metanalisi che hanno evidenziato inoltre una riduzione del parto pretermine (137,138) riportando anche più bassi valori glicemici in corso di OGTT in donne a rischio (137,138) La somministrazione precoce di una combinazione di MI e DCI che rifletteva il rapporto fisiologico nell'organismo al dosaggio rispettivamente di 1100 mg (MI) e 27,6 g (DCI) più 400 mcg di acido folico, non si è dimostrata in grado di prevenire l'insorgenza di GDM (134). Successivamente uno studio randomizzato controllato condotto in donne con elevata glicemia a digiuno nel primo trimestre di gravidanza ha evidenziato una maggiore riduzione del rischio di GDM nel gruppo che assumeva MI (2000mg/bid) rispetto il DCI (139).

Due revisioni della letteratura hanno dimostrato, oltre al profilo di sicurezza e tollerabilità della supplementazione, come il MI alla posologia di 2000 mg/bid possa essere considerato promettente nel ridurre il rischio di sviluppare GDM migliorando la sensibilità all'insulina, l'omeostasi glicemica (140,141) e il tasso di parto pretermine (141). Ad oggi non vi sono raccomandazioni per l'uso del MI nelle donne in età riproduttiva per la prevenzione del GDM, sono necessari ulteriori studi randomizzati multicentrici su popolazioni più ampie e di differente etnia e valutino inoltre dieta, esercizio fisico e interferenze farmacologiche. (139)

IL Position Statement del Gruppo di studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza, considera il possibile utilizzo del MI alla posologia giornaliera di 4000 mg nella prevenzione del GDM in donne caucasiche (142) [**Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione B**].

Ricerche sull'utilizzo di diversi stereoisomeri dell'inositolo o una combinazione degli stessi nel trattamento del GDM hanno evidenziato che una supplementazione con 500 mg/bid di DCI vs placebo determina un miglioramento della crescita fetale, del controllo glicemico (glicemia post-prandiale e numero di dosi di insulina), e dell'incremento ponderale materno (143). Inoltre le donne che hanno assunto una supplementazione con una combinazione di MI e DCI hanno richiesto con minor frequenza una terapia insulinica intensificata.

Il MI si è dimostrato efficace nella riduzione della variabilità glicemica valutata mediante un sistema di monitoraggio continuo.

La sicurezza e l'assenza di effetti collaterali del MI sono state osservate anche a dosaggi più elevati (4000 mg/3 volte die) in corso di gravidanza con GDM con un effetto ipoglicemizzante più rapido, aprendo nuove prospettive terapeutiche nel trattamento (144).

Una recente Cochrane conferma che la supplementazione prenatale con mioinositolo mostra un potenziale beneficio per ridurre l'incidenza del GDM (145).

Il MI alla dose di 4000 mg die può essere utilizzato in donne caucasiche nel trattamento del GDM in ausilio alla Terapia Medica Nutrizionale e agli interventi sullo stile di vita [**Livello di evidenza II, Forza della raccomandazione B**].

## **PROBIOTICI**

I probiotici sono un gruppo di microrganismi che, assunti in adeguate quantità, possono conferire un beneficio alla salute dell'ospite grazie alla capacità di modificare il microbiota intestinale e stimolare la crescita e/o l'attività di specie batteriche già residenti nel colon.

Il prebiotico è un componente o ingrediente alimentare, fermentato dalla flora batterica intestinale, in grado di determinare un'azione benefica sull'ospite promuovendo selettivamente la crescita e/o l'attività di una o più specie batteriche, già presenti nel tratto intestinale. I simbiotici rappresentano la combinazione di prebiotici e probiotici in cui si potenzia la sopravvivenza e l'attecchimento nel tratto gastrointestinale.

La valutazione degli effetti preventivi o terapeutici della supplementazione con probiotici presenta numerose criticità legate alla dimensione del campione, ad approcci metodologicamente diversi e a diversi ceppi di microrganismi studiati.

Il microbiota è influenzato da diversi fattori in particolare dall'interazione tra l'ambiente e la dieta, l'assetto genetico individuale ed i ceppi microbici che compongono il microbiota stesso. Nonostante

i meccanismi alla base siano sconosciuti, il microbiota subisce modificazioni tra il primo e il terzo trimestre di gravidanza con un aumento dei *Proteobacteria* e degli *Actinobacteria*, fondamentali nel metabolismo dei nutrienti e nel rinforzo della barriera intestinale, e con una diminuzione di batteri promuoventi la produzione degli acidi grassi a catena corta (SCFA) (146)

Disturbi del metabolismo materno possono determinare un disequilibrio anche del microbiota, disbiosi, che è stato dimostrato aumentare il rischio di pre-eclampsia, diabete, infezioni e parto pretermine. Inoltre, la disbiosi dell'intestino neonatale sembra giocare un ruolo importante nei processi patologici e sulla salute metabolica a lungo termine (146)

La somministrazione di specifici probiotici e simbiotici durante la gravidanza, modulando il microbioma intestinale, sembrerebbe migliorare la sensibilità all'insulina (147) mediante una modulazione della risposta antinfiammatoria (148) e la sovraregolazione di geni coinvolti nel metabolismo dei grassi e nella sensibilità all'insulina (148,149). La supplementazione con probiotici potrebbe essere pertanto efficace nel miglioramento dell'insulino-resistenza, nella prevenzione del diabete di tipo 2, dell'obesità oltre ad un miglioramento degli outcomes neonatali (150,151).

Si è ipotizzato che i probiotici, somministrati durante la gravidanza, potrebbero prevenire il GDM a fronte di studi che hanno indagato il ruolo del microbiota intestinale nella regolazione del metabolismo (152,153), influenzando la glicemia plasmatica a digiuno e i markers associati all'insulino-resistenza (154,155). I dati provenienti da questi studi sono risultati estremamente controversi e non confermati da altre ricerche (156,157).

Una recentemente, meta-analisi (158) non ha mostrato significative differenze di incidenza di GDM nelle donne trattate, anche se i valori della glicemia a digiuno erano lievemente e non statisticamente ridotti. Tra gli outcomes, è stata osservata una significativa riduzione dell'insulinemia nel gruppo di intervento, sia nelle donne con o senza GDM, rispetto al placebo.

Recenti revisioni Cochrane (159,160), che ha incluso donne in sovrappeso e obese, hanno mostrato un effetto sul rischio di GDM neutro rispetto al placebo. Viene riportato un aumentato rischio di pre-eclampsia ma nessun effetto sugli altri endpoints materno-fetali. Il dato sul rischio di pre-eclampsia non può essere considerato conclusivo, e si attendono i risultati di trials attualmente in corso.

La revisione di Taylor et al. (161) ha valutato, in donne affette da GDM, gli effetti della supplementazione con probiotici assunti per 6-8 settimane sui valori della glicemia a digiuno, sull'incremento ponderale, sul profilo lipidico e sugli outcome fetali e non ha mostrato differenze tra il gruppo di intervento e quello di controllo. Il gruppo di intervento mostrava una significativa riduzione dell'indice HOMA-IR.

Uno studio randomizzato che ha valutato l'effetto della supplementazione con probiotici (*Bifidobacteri* e *Lactobacilli*), assunti per quattro settimane tra la fine del secondo e l'inizio del terzo trimestre

di gravidanza in donne con GDM in trattamento dietetico, ha mostrato un miglioramento della sensibilità all'insulina e una riduzione della glicemia a digiuno rispetto al placebo, dimostrandosi sicura e ben tollerata (162).

Una recente revisione sistematica Cochrane (163), condotta su nove studi, ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'assunzione di probiotici in corso di gravidanza, ma anche l'effetto sugli esiti materni e neonatali. Nel gruppo di trattamento è stata riscontrata una riduzione dell'insulino-resistenza (HOMA-IR) ed un miglioramento dell'insulino-secrezione (HOMA-B) e dell'indice QUICKI rispetto al placebo.

Nel gruppo di donne che avevano assunto probiotici è stata rilevata una riduzione dei marcatori infiammatori e dell'interleuchina 6. È stato inoltre dimostrato un lieve effetto della supplementazione sui livelli di trigliceridi e colesterolo totale.

I risultati di questa revisione hanno un impatto limitato, poiché gli studi inseriti hanno impiegato ceppi diversi di probiotici in diverse quantità combinandosi con una numerosità ridotta del campione arruolato.

Allo stato attuale non ci sono evidenze tali da poter confermare l'efficacia dei probiotici nella prevenzione o nel trattamento del GDM (164,165). L'eterogeneità dei risultati riportati in letteratura è dovuta a diversi fattori tra i quali la differente durata di trattamento con ceppi singoli o multipli di probiotici diversi tra loro, le diverse quantità somministrate e i diversi periodi della gravidanza in cui i probiotici sono stati impiegati (164). Gli studi in fase di svolgimento potranno rispondere ai quesiti ancora aperti relativi al ruolo specifico dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento del GDM.

#### **BOX 8**

- **L'assunzione di inositolo in fase pre-concepimento e in gravidanza è potenzialmente utile per prevenire/ controllare l'iperglicemia**
- **L'uso di probiotici non ha al momento evidenze nella prevenzione/ controllo dell'iperglicemia**

#### **NUTRIZIONE ED ALLATTAMENTO**

L'allattamento al seno e il latte materno sono compresi tra gli standard globali nella nutrizione del neonato (166). Organizzazioni internazionali raccomandano l'esclusivo allattamento al seno nei primi sei mesi, e la sua continuazione anche parziale per tutto il primo anno di vita, con svezzamento fino

al secondo anno (167,168). Non vengono posti criteri precisi della durata complessiva dell'allattamento, data l'ampia variabilità osservata nei diversi paesi del mondo, in particolare nei paesi industrializzati, dovuta a fattori socio-economico-culturali.

L'educazione ad una corretta alimentazione della puerpera nel periodo dell'allattamento è parte del più ampio progetto di educazione terapeutica ad un corretto stile di vita, che inizia fin dalle prime fasi della vita, e che comprende anche la nutrizione della donna prima e durante la gravidanza, e quella del neonato nell'infanzia e nella prima fanciullezza (168,169).

## **LATTE UMANO E FABBISOGNI NUTRIZIONALI DEL NEONATO**

I dati attualmente disponibili sull'adeguatezza del latte umano rispetto alle richieste nutrizionali del neonato sono giudicati insufficienti per svariati motivi, tra i quali troviamo le modalità di raccolta e di analisi del campione che ne possono inficiare l'affidabilità, la relazione non ancora del tutto definita tra i dati di composizione del latte, le caratteristiche metaboliche e nutrizionali della madre, ecc. (169,170).

Lo stato di salute della madre/gestante è molto importante per la futura alimentazione del neonato. Sullo stato di salute materno e quindi sulle sue ricadute sul neonato, concorrono le sue condizioni nutrizionali e la composizione della dieta, la coesistenza di patologie (soprattutto metaboliche e infiammatorie) ed altri fattori legati allo stile di vita (fumo, alcol, uso di dolcificanti, stress, fattori tossici ambientali) (169).

E' stata dimostrata inoltre una forte correlazione (inversa) tra maggior durata dell'allattamento e ridotta incidenza di sindrome metabolica e di diabete tipo 2 in puerpere con GDM (Studio CARDIA) (170).

## **FABBISOGNI NUTRIZIONALI DELLA DONNA NELL'ALLATTAMENTO**

L'allattamento è una condizione di aumentate richieste nutrizionali ed energetiche, superiori addirittura a quelle della gravidanza. Le donne che allattano richiedono in media 500 kcal in più rispetto al loro fabbisogno abituale (166,171). Questo aumentato fabbisogno energetico è correlato al volume di latte giornalmente secreto (450-1200 ml, media 780 ml) e al contenuto energetico del latte stesso (67 kcal/100 ml) (171,172) **[Livello di evidenza VI, Forza della raccomandazione A]**. Raccomandazioni recenti dei LARN 2014 (37) raccomandano un fabbisogno aggiuntivo di 330 Kcal/die nei primi 6 mesi di allattamento (circa 170 kcal dovrebbero derivare dalle riserve energetiche materne e favorire un calo ponderale di 0,5-1kg /mese dopo il primo mese postparto) e di 400kcal nei mesi successivi quando la produzione di latte si riduce a circa 600 ml/die. **[Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A]**.



Nel corso della gravidanza, la donna in media accumula fisiologicamente a livello tissutale circa 2-5 kg pari a 19.000-48.000 kcal, interpretabile finalisticamente come preparazione alle esigenze metaboliche e nutrizionali del successivo allattamento.

Il rapporto allattamento-fabbisogni nutrizionali nella puerpera è biunivoco. Va infatti considerato sia l'impatto dell'allattamento sullo stato nutrizionale della puerpera, che, viceversa, l'impatto dello stato nutrizionale di quest'ultima sulle qualità nutrizionali del latte che condizionano la crescita neonatale. L'adeguatezza globale dell'allattamento materno può essere facilmente verificata da un'appropriata crescita ponderale del lattante.

Le raccomandazioni nutrizionali per la madre che allatta sono ancor meno "evidence-based" di quelle per la gravidanza. La loro variabilità, riscontrabile dall'analisi di varie casistiche internazionali, dipende da vari fattori (169,171), dovuti sia alle proprietà del latte stesso che alle caratteristiche della puerpera, del neonato e della modalità di allattamento, tra cui:

1. Ritmo circadiano dell'allattamento;
2. Preferenze del neonato;
3. Età della puerpera;
4. Intervallo tra le nascite (e tempi di recupero tra una gravidanza e l'altra);
5. Dieta della madre;
6. Fattori socio-economici e culturali;

Ferme restando le raccomandazioni del WHO sull'importanza dell'allattamento materno (166,167,168), l'utilizzo di latti-formula convenzionali (derivati in gran parte da latte vaccino) determina un maggior incremento ponderale nel primo anno di vita e oltre, rispetto a quanto osservato in corso di allattamento materno (168,169,172). Tale effetto è verosimilmente dovuto all'aumentato contenuto proteico del latte vaccino, che a sua volta determina nel neonato una maggiore iperaminoacidemia post-prandiale, e aumentate secrezioni di insulina, ormone della crescita e IGF (172,173,174). La conseguente accelerata crescita del bambino si assocerebbe anche ad un maggior rischio di obesità e malattie metaboliche (172,173). Perciò sono stati sviluppati latti artificiali (soprattutto derivati da latte vaccino) a ridotto contenuto di proteine, con composizione simile a quella del latte materno.

I livelli nutrizionali raccomandati nell'allattamento riguardano naturalmente sia i macro che i micronutrienti.

## **MACRONUTRIENTI**

### **Proteine**

In allattamento è consigliato un aumento dell'introito proteico giornaliero, dal valore pre-gravidico di  $\approx 0,8$  g/kg ad almeno  $\approx 1,1$  g/kg., pari quindi a +18-25 g/die di proteine (37) [**Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A**].

L'incremento raccomandato di proteine è maggiore nel primo semestre rispetto ai mesi successivi (+21g/die rispetto 14g/die) Mentre in puerpere in buone condizioni nutrizionali il fabbisogno proteico minimo non si discosterebbe da quello raccomandato dalla FDA (di fatto  $\approx 1,0$  g/kg), simile anche a quello medio di fatto assunto dalla popolazione italiana, (1,1-1,2 g/kg) in donne magre e/o relativamente malnutrite il fabbisogno proteico potrebbe risultare superiore a  $\approx 1,1$  g/kg/die, in particolare se le fonti proteiche della loro dieta fossero prevalentemente vegetali. Nel corso dell'intero periodo dell'allattamento, la puerpera richiederebbe un introito proteico, sufficiente a mantenere il bilancio azotato in pareggio, superiore a quello di donne nullipare non allattanti (pari a  $\approx 1,1$  g/kg), nonostante un incremento dell'energia complessiva della dieta (+50%) (174). In tale studio viene suggerito un introito proteico fino a  $\approx 1,5$  g/kg, che pure potrebbe risultare insufficiente in alcuni casi. Un introito proteico insufficiente potrebbe portare, nella puerpera, a meccanismi fisiologici di compensazione del turnover proteico finalizzati alla conservazione della massa proteica basati sulla riduzione della degradazione proteica endogena, meccanismo che si accompagna di fatto a ridotta sintesi proteica, con conseguenti effetti potenzialmente dannosi sul contenuto di proteine del latte materno.

### **Lipidi**

L'introito di lipidi nell'allattamento può condizionare la crescita del neonato, il suo sviluppo e la sua salute (174) [**Livello di evidenza VI, Forza della raccomandazione A**].

In allattamento (come in gravidanza) l'introito di lipidi (espresso come percento dell'energia totale della dieta) dovrebbe essere simile a quello della popolazione generale. Per quanto riguarda singoli substrati lipidici, livelli più elevati nel latte di acido docosoesanoico (DHA) potrebbero favorire lo sviluppo del sistema nervoso e la funzione visiva del neonato (175). La puerpera dovrebbe introdurre giornalmente almeno 200 mg di DHA. Introiti molto superiori, fino ad 1 g/die di DHA, o 2,7 g/die di n-3 acidi grassi poli-insaturi a lunga catena (PUFA) non hanno causato significativi effetti dannosi collaterali. Come fonte di DHA, le donne in età fertile dovrebbero consumare 1-2 porzioni di pesce di mare alla settimana. L'assunzione del precursore di DHA, l'acido  $\alpha$ -linolenico, non è altrettanto efficace rispetto all'assunzione del DHA stesso, sulla deposizione di DHA nel cervello fetale.

### **Carboidrati**

L'apporto di carboidrati nella puerpera dovrebbe essere simile a quello della donna non allattante (50-55% dell'energia complessiva, per l'80-90% rappresentato da carboidrati complessi). La concentrazione di lattosio nel latte materno (circa 40%) non appare, dipendente da una condizione di malnutrizione o di eccesso di energia nella dieta della madre (176,177), nè influenzato da ipo o iperglicemia.

## MICRONUTRIENTI

C'è una notevole variabilità nei valori di riferimento per l'assunzione di micronutrienti (minerali e vitamine) in Europa. I dati disponibili sono insufficienti, e spesso prendono come riferimento il contenuto di micronutrienti nel latte materno, corretti per fattori di "biodisponibilità". Al riguardo, esiste un progetto europeo (EURECCA) (European Micronutrients Recommendations Aligned) (171 ) che ha lo scopo di armonizzare le raccomandazioni dietetiche per i micronutrienti. Le indicazioni formulate sono qui riassunte:

- I fabbisogni di micronutrienti della donna che allatta sono influenzati da una serie di fattori, quali intensità dell'allattamento, età, dieta e stile di vita della madre, e dall'intervallo tra i parti.
- Nel formulare raccomandazioni nutrizionali per la puerpera, si deve porre attenzione a fattori sociali, culturali ed economici che influenzano l'alimentazione della donna.

Il contenuto di micronutrienti nel latte è relativamente stabile, e viene mantenuto da meccanismi omeostatici che ne regolano la secrezione compensando eventuali variazioni materne. Tuttavia, in condizioni estreme, tali meccanismi possono rivelarsi insufficienti e determinare carenze selettive nel latte (178). Il decremento ponderale materno che si può osservare nell'allattamento non ha di solito effetti evidenti non solo sulla quantità del latte, ma anche sul suo contenuto di micronutrienti e vitamine, ad eccezione delle vitamine D e K, di calcio, fluoro, magnesio e fosforo (166,179).

### Minerali

il fabbisogno di calcio, fluoro, fosforo, e magnesio non è aumentato in allattamento e le loro concentrazioni nel latte non sono correlate con i valori riscontrati nel siero e nella dieta materni (179).

**Calcio:** Il calcio, assieme alla vitamina D, è essenziali per lo sviluppo ed il mantenimento dell'omeostasi metabolica dell'osso. La maggior parte del calcio utilizzato per la sintesi del latte proviene dalla sua mobilitazione dall'apparato scheletrico materno che reintegra le perdite durante lo svezzamento, non è quindi raccomandata una supplementazione di calcio in allattamento(37) **[Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A]**. Molte donne che allattano presentano un deficit di vitamina D, fattore di rischio per osteomalacia (nella madre), rachitismo (nel neonato), e alterata crescita scheletrica del bambino. Non vi sono invece dati sicuri sugli effetti della carenza di vitamina D nei riguardi di complicanze fetali e materne peri-partum, se si eccettuano effetti su malattie infettive materne (179) **[Livello di evidenza VI, Forza della raccomandazione A]**. Nelle donne in età riproduttiva sono raccomandati una sufficiente esposizione a raggi UV pur entro i limiti di sicurezza, e supplementi di vitamina D se carente.

**Iodio:** In alcuni paesi europei viene consigliato nell'allattamento un aumento del  $\approx 35\%$  dell'introito di iodio con la dieta, per le modificazioni nel metabolismo iodico materno in funzione della secrezione lattea per prevenire la carenza di iodio nel post-partum (180,181) [**Livello di evidenza VI, Forza della raccomandazione A**]. I livelli di iodio nel latte dipendono principalmente dalla quantità assunta dalla puerpera, (raccomandata 250  $\mu\text{g}$  die). Il contenuto ottimale di iodio nel latte materno dovrebbe essere di 100–150  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ; valori superiori a 75  $\mu\text{g}/\text{L}$  sono in genere sufficienti, ma possono determinare valori di iodemia inferiori a 30  $\mu\text{g}/\text{L}$  in aree con gozzo endemico (182), se l'introito materno risultasse inadeguato.

**Zinco:** Nel colostro i livelli di zinco sono  $\approx 17$  volte maggiori che nel sangue materno, indicando quindi l'importanza di tale minerale nello sviluppo del neonato. Nei paesi europei si raccomanda in genere un incremento dei livelli di zinco di almeno il  $\approx 50\%$  rispetto agli introiti pre-allattamento. Le indicazioni attuali del WHO per l'apporto di zinco in gravidanza ed in allattamento variano tra 4,3 e 19 mg/die, dipendendo sia dalla sua durata che dalla biodisponibilità dello zinco negli alimenti, e con un livello di adeguatezza stimato di  $\approx 13$  mg/die (183,184).

**Ferro:** In Europa viene in genere raccomandata una riduzione durante l'allattamento dell'apporto di ferro (ad eccezione delle puerpere adolescenti), per la ridotta perdita fisiologica dovuta all'amenorrea (183,184). La secrezione di ferro nel latte è comunque modesta (circa 0,24 mg di Fe/die). Nella donna che allatta i livelli ferritina sono in genere maggiori che nel pre-allattamento, indicativi di elevati depositi marziali.

**Altri minerali:** Molti minerali vengono trasferiti nel latte mediante trasporto attivo piuttosto che per diffusione passiva (171), e ciò può compensare eventuali variazioni e carenze materne. Fa eccezione il selenio, la cui concentrazione nel latte materno correla con i livelli di selenio della madre.

### **Vitamine**

Sia le vitamine liposolubili (A, D, K) che quelle idrosolubili (C, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, e folati) sono secrete nel latte materno e, se vi è un deficit nella madre, soprattutto in vitamine idrosolubili, esso può ripercuotersi nel latte (171). Le più comuni carenze vitaminiche riscontrate nel latte materno (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>), rispecchiano quindi i deficit accumulati nella gestante. Al contrario, le concentrazioni di vitamine liposolubili sono meno influenzate dalle condizioni nutrizionali materne. Eventuali deficit vitaminici risultano peraltro ben correggibili dall'uso di integratori.

## **RUOLO DI ALTRI FATTORI O CONDIZIONI SULL'ALLATTAMENTO**

Fumo, stress, ed ansia materni riducono la produzione di latte, mentre dieta, attività fisica, peso corporeo e BMI in gravidanza non riducono né il volume né il contenuto calorico del latte (185).

Nelle gravidanze multiple, l'allattamento dei gemelli viene avviato da circa il 40-90% delle madri. La produzione di latte è prevalentemente indotta dalle richieste dei gemelli stessi (37)) e può quindi risultare insufficiente nelle puerpere e richiedere, nei parti bi-gemellari o ancor di più nei trigemellari, l'impiego di supplementi.

Le madri obese iniziano più tardivamente l'allattamento al seno e lo sospendono anticipatamente rispetto alle normopeso (185). Le cause possono essere molteplici: lattazione biologicamente ritardata, fattori psicologici e meccanici legati ad un disagio (anche solo percepito) dovuto alla massa corporea, e di carattere medico (tra questi, ricorso al taglio cesareo, coesistenza di diabete o distiroidismo). L'obesità materna può rallentare la secrezione di prolattina, alterando quindi il trasferimento del latte al neonato.

Donne sottoposte ad intervento di chirurgia bariatrica vengono incoraggiate ad allattare per almeno 6 mesi, ed è opportuno un controllo periodico delle loro concentrazioni plasmatiche di micronutrienti. In donne operate di bendaggio gastrico è indicato sgonfiare il bendaggio fino all'effettivo inizio dell'allattamento. Il rischio aumentato di sviluppare obesità in neonati di madri obese può essere ridotto dall'allattamento al seno (185).

Donne con diabete gestazionale possono manifestare un ritardo nella lattazione, che può peggiorare ulteriormente con il trattamento insulinico. Gli ormoni leptina, insulina e cortisolo possono influenzare la lattazione e possono anche essere trasferiti in forma biologicamente attiva al lattante con il latte. Il BMI materno pre-gravidanza sembra essere correlato positivamente con le concentrazioni di leptina ed insulina nel latte. Vi sono crescenti evidenze che la leptina possa agire come soppressore dell'appetito nel neonato (185).

Il latte di donne diabetiche, se la glicemia a digiuno è <121 mg/dl e la postprandiale <160mg/dl non presenta alterazioni del contenuto di lattosio. In caso di iperglicemia può aumentare il contenuto di glucosio del latte, mentre in caso di ipoglicemia il rilascio di epinefrina come risposta controinsulare, può provocare una momentanea riduzione della produzione di latte o interferire con la sua eiezione. L'ipoglicemia può essere prevenuta assumendo 15gr di CHO e proteine prima o durante la poppata. Un recente studio danese che ha utilizzato il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM) ha evidenziato un basso rischio di ipoglicemia notturna in donne che allattano durante la notte se viene correttamente ridotta la dose di insulina basale bedtime (-18%) anche senza spuntini notturni (186). In donne celiache l'allattamento è consigliato in quanto può ridurre il rischio di celiachia nei figli se l'introduzione del glutine avviene dopo 4-6 mesi, Queste donne necessitano di supplementazione di vitamine liposolubili (A, D, E, K) e vitamina B12, folati e ferro in corso di allattamento.

## **DIETE VEGETARIANE E ALLATTAMENTO**

Le diete vegetariane sono eterogenee per qualità e quantità, è necessario operare una valutazione critica sia all'interno di tali diete, che rispetto a ciascuna donna vegetariana o vegana che allatta. Sebbene le diete vegetariane possano essere carenti di proteine, ferro, zinco, calcio, vitamine B<sub>12</sub> ed A, acidi grassi n-3, e iodio, tali carenze sembrerebbero piuttosto attribuibili ad un'inadeguata pianificazione dietetica, che può risultare più complessa nei vegetariani e ancor più nei vegani, rispetto alle diete che includono quantità adeguate di proteine animali.

Le indicazioni dietetiche rivolte a donne vegetariane o vegane che allattano sono tuttavia insufficienti. In generale si raccomanda un'integrazione con Vitamina D in donne che non consumano latte, e di B<sub>12</sub> (nel dosaggio di 2,6 µg/die) nelle ovo-latto-vegetariane o vegane (111). In tali diete anche il calcio potrebbe risultare insufficiente, consigliando quindi l'assunzione di 1200-1500 mg/die di calcio (37). Utile anche evitare, nelle diete che lo prevedono, tipi di pesce potenzialmente contaminati da elevati livelli di mercurio.

### **BOX 9**

- 1. Incoraggiare l'allattamento almeno nei primi 6 mesi di vita sia nelle gravide fisiologiche che nelle gravide diabetiche.**
- 2. Determinare il corretto fabbisogno calorico e l'assunzione di nutrienti, in particolare di proteine.**
- 3. Incoraggiare l'adeguato consumo di liquidi**

### **Bibliografia**

1. Coustan DR. Maternal metabolic adaptation to pregnancy. . In Gestational Diabetes: a decade after the HAPO study. Lapolla A, Metzger BE eds Frontiers in Diabetes pp 11-20. 2019
2. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2007 Dec;50(4):938-48. doi: 10.1097/GRF.0b013e31815a5494. PMID: 17982337.

3. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5 Suppl):1256S-61S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1256s. PMID: 10799399.
4. Lapolla A, Dalfrà MG, Mello G, Parretti E, Cioni R, Marzari C, Masin M, Ognibene A, Messeri G, Fedele D, Mari A, Pacini G. Early detection of insulin sensitivity and beta-cell function with simple tests indicates future derangements in late pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):876-80. doi: 10.1210/jc.2007-1363. Epub 2007 Dec 18. PMID: 18089696.
5. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol.* 1993 Jan;264(1 Pt 1):E60-7. doi: 10.1152/ajpendo.1993.264.1.E60. PMID: 8430789.
6. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003 Jul-Aug;19(4):259-70. doi: 10.1002/dmrr.390. PMID: 12879403.
7. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Aug;67(2):341-7. doi: 10.1210/jcem-67-2-341. PMID: 3292560.
8. Moyce BL, Dolinsky VW. Maternal  $\beta$ -Cell Adaptations in Pregnancy and Placental Signalling: Implications for Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 5;19(11):3467. doi: 10.3390/ijms19113467. PMID: 30400566; PMCID: PMC6274918.
9. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes.* 2002 Jul;51(7):2207-13. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2207. PMID: 12086951.
10. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J, Friedman JE. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes.* 2000 Apr;49(4):603-10. doi: 10.2337/diabetes.49.4.603. PMID: 10871198.
11. Ghio A, Bertolotto A, Resi V, Volpe L, Di Cianni G. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem.* 2011;55:133-53. doi: 10.1016/b978-0-12-387042-1.00007-1. PMID: 22126027.
12. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy - Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug;24(4):515-25. doi: 10.1016/j.beem.2010.05.006. PMID: 20832733.

13. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal Lipids and Fetal Overgrowth: Making Fat from Fat. *Clin Ther*. 2018 Oct;40(10):1638-1647. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.08.007. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30236792; PMCID: PMC6195465.
14. Kalhan SC. Protein metabolism in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2000 May;71(5 Suppl):1249S-55S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1249s. PMID: 10799398.
15. Tessari P, Nissen SL, Miles JM, Haymond MW. Inverse relationship of leucine flux and oxidation to free fatty acid availability in vivo. *J Clin Invest*. 1986 Feb;77(2):575-81. doi: 10.1172/JCI112339. PMID: 3080479; PMCID: PMC423386.
16. Shil ME, Shike M, Ross AC et al. Nutrition during pregnancy. In *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10<sup>th</sup> Ed. Cap. 50A. pag 771-783.
17. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Lapolla A. Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec 1;11:602477. doi: 10.3389/fendo.2020.602477. PMID: 33335512; PMCID: PMC7736606.
18. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Clinical and biochemical approach to predicting post-pregnancy metabolic decompensation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Nov;145:178-183. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.035. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29518489.
19. Moyce Gruber BL, Dolinsky VW. The Role of Adiponectin during Pregnancy and Gestational Diabetes. *Life (Basel)*. 2023 Jan 21;13(2):301. doi: 10.3390/life13020301. PMID: 36836658; PMCID: PMC9958871.
20. Ehrenberg HM, Huston-Presley L, Catalano PM. The influence of obesity and gestational diabetes mellitus on accretion and the distribution of adipose tissue in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):944-8. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00761-0. PMID: 14586331.
21. Lager S, Powell TL. Regulation of nutrient transport across the placenta. *J Pregnancy*. 2012;2012:179827. doi: 10.1155/2012/179827. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23304511; PMCID: PMC3523549.
22. Kalhan SC. Protein and nitrogen metabolism in gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B75-8. PMID: 9704231.
23. Vargas R, Repke JT, Ural SH. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Rev Obstet Gynecol*. 2010 Summer;3(3):92-100. PMID: 21364860; PMCID: PMC3046748.
24. Dalfrà, M.G., Burlina, S., Lapolla, A. Pregnancy and Type 2 Diabetes: Unmet Goals. *Endocrines*, 4, 366-377. 2023 doi.org/10.3390/endocrines4020028



25. McIntyre H.D, Dekker M, Barrett H.L, Callaway L.K. Obesity in Pregnancy: Epidemiology, Mechanisms, Nutritional and Metabolic Management In:Lapolla A, Metzger BE (eds): Gestational Diabetes. A Decade after the HAPO Study. Front Diabetes. Basel, Karger, vol 28, pp 21–34 (DOI: 10.1159/000480163) 2019
26. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. Diabetes. 1980 Dec;29(12):1023-35. doi: 10.2337/diab.29.12.1023. PMID: 7002669.
27. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. Diabetologia. 2016 Jun;59(6):1089-94. doi: 10.1007/s00125-016-3931-6. Epub 2016 Mar 19. PMID: 26995651; PMCID: PMC4861753.
28. Jaskolka D, Retnakaran R, Zinman B, Kramer CK. Fetal sex and maternal risk of pre-eclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2017 Mar;124(4):553-560. doi: 10.1111/1471-0528.14163. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27315789.
29. Creanga AA, Catalano PM, Bateman BT. Obesity in Pregnancy. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):248-259. doi: 10.1056/NEJMra1801040. PMID: 35857661.
30. Forsum E, Löf M. Energy metabolism during human pregnancy. Annu Rev Nutr. 2007;27:277-92. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093543. PMID: 17465854.
31. Kim J, Ayabe A. Obesity in Pregnancy. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 34283479.
32. Most J, Marlatt KL, Altazan AD, Redman LM. Advances in assessing body composition during pregnancy. Eur J Clin Nutr. 2018 May;72(5):645-656. doi: 10.1038/s41430-018-0152-8. Epub 2018 May 2. PMID: 29748651; PMCID: PMC6348859.
33. Berggren EK, Groh-Wargo S, Presley L, Hauguel-de Mouzon S, Catalano PM. Maternal fat, but not lean, mass is increased among overweight/obese women with excess gestational weight gain. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jun;214(6):745.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.026. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26719212; PMCID: PMC4884531
34. Prentice AM, Goldberg GR. Energy adaptations in human pregnancy: limits and long-term consequences. Am J Clin Nutr. 2000 May;71(5 Suppl):1226S-32S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1226s. PMID: 10799395
35. Okereke NC, Huston-Presley L, Amini SB, Kalhan S, Catalano PM. Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 Sep;287(3):E472-9. doi: 10.1152/ajpendo.00589.2003. Epub 2004 Apr 27. PMID: 15113705.

36. Subhan FB, Shulman L, Yuan Y, McCargar LJ, Kong L, Bell RC; APrON Study Team and ENRICH. Association of pre-pregnancy BMI and gestational weight gain with fat mass distribution and accretion during pregnancy and early postpartum: a prospective study of Albertan women. *BMJ Open*. 2019 Jul 27;9(7):e026908. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026908. PMID: 31352413; PMCID: PMC6661681.
37. SINU Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la popolazione italiana. Revisione 2012 [http://www.sinu.it/documenti/20121016\\_LARN\\_bologna\\_sintesi\\_prefinale.pdf](http://www.sinu.it/documenti/20121016_LARN_bologna_sintesi_prefinale.pdf)
38. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. PMID: 20669500.
39. Ministero della Salute, ISS, CeVEAS. Linee guida- Gravidanza Fisiologica. Aggiornamento 2011 [http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG\\_Gravidanza.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf)
40. Wierzejska RE. Review of Dietary Recommendations for Twin Pregnancy: Does Nutrition Science Keep Up with the Growing Incidence of Multiple Gestations? *Nutrients*. 2022 Mar 8;14(6):1143. doi: 10.3390/nu14061143. PMID: 35334799; PMCID: PMC8953105.
41. Pécheux O, Garabedian C, Drumez E, Mizrahi S, Cordiez S, Deltombe S, Deruelle P. Maternal and neonatal outcomes according to gestational weight gain in twin pregnancies: Are the Institute of Medicine guidelines associated with better outcomes? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Mar;234:190-194. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.01.010. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30710766.
42. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso ML, Boyle JA, Harrison CL, Black MH, Li N, Hu G, Corrado F, Hegaard H, Kim YJ, Haugen M, Song WO, Kim MH, Bogaerts A, Devlieger R, Chung JH, Teede HJ. Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC Med*. 2018 Aug 31;16(1):153. doi: 10.1186/s12916-018-1128-1. PMID: 30165842; PMCID: PMC6117916.
43. Xu Q, Ge Z, Hu J, Shen S, Bi Y, Zhu D. THE ASSOCIATION OF GESTATIONAL WEIGHT GAIN AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS. *Endocr Pract*. 2019 Nov;25(11):1137-1150. doi: 10.4158/EP-2019-0011. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31414907.

44. Kurtzhals LL, Nørgaard SK, Secher AL, Nichum VL, Ronneby H, Tabor A, McIntyre HD, Damm P, Mathiesen ER. The impact of restricted gestational weight gain by dietary intervention on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2018 Dec;61(12):2528-2538. doi: 10.1007/s00125-018-4736-6. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30255376.
45. Wong T, Barnes RA, Ross GP, Cheung NW, Flack JR. Are the Institute of Medicine weight gain targets applicable in women with gestational diabetes mellitus? *Diabetologia*. 2017 Mar;60(3):416-423. doi: 10.1007/s00125-016-4173-3. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27942798.
46. Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, Graf K, Vetter K, Abou-Dakn M, Herrera E. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet Med*. 2011 Sep;28(9):1053-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03346.x. PMID: 21658120.
47. Most J, Altazan AD, Hsia DS, Beyl RA, Redman LM. Body Composition During Pregnancy Differs by Obesity Class. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Feb;28(2):268-276. doi: 10.1002/oby.22699. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31891231; PMCID: PMC6981013.
48. Most J, Amant MS, Hsia DS, Altazan AD, Thomas DM, Gilmore LA, Vallo PM, Beyl RA, Ravussin E, Redman LM. Evidence-based recommendations for energy intake in pregnant women with obesity. *J Clin Invest*. 2019 Aug 1;129(11):4682-4690. doi: 10.1172/JCI130341. PMID: 31369400; PMCID: PMC6819141.
49. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for energy. *EFSA Journal* 2013;11(1):3005. [112 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2013.3005. Available online: [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal)
50. Robillard PY, Dekker G, Boukerrou M, Le Moullec N, Hulsey TC. Relationship between pre-pregnancy maternal BMI and optimal weight gain in singleton pregnancies. *Heliyon*. 2018 May 10;4(5):e00615. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00615. PMID: 29872753; PMCID: PMC5986303.
51. Devlieger R, Ameye L, Nuyts T, Goemaes R, Bogaerts A. Reappraisal of Gestational Weight Gain Recommendations in Obese Pregnant Women: A Population-Based Study of 337,590 Births. *Obes Facts*. 2020;13(4):333-348. doi: 10.1159/000508975. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32862185; PMCID: PMC7590778.
52. Faucher MA, Barger MK. Gestational weight gain in obese women by class of obesity and select maternal/newborn outcomes: A systematic review. *Women Birth*. 2015 Sep;28(3):e70-9. doi: 10.1016/j.wombi.2015.03.006. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25866207.

53. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc.* 2002 Nov;102(11):1621-30. doi: 10.1016/s0002-8223(02)90346-9. Erratum in: *J Am Diet Assoc.* 2003 May;103(5):563. PMID: 12449285.
54. Hernandez TL, Rozance PJ. Re-examination of the estimated average requirement for carbohydrate intake during pregnancy: Addition of placental glucose consumption. *Am J Clin Nutr.* 2023 Feb;117(2):227-234. doi: 10.1016/j.ajcnut.2022.09.005. Epub 2022 Dec 19. PMID: 36811561; PMCID: PMC10196558.
55. Morse NL. Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation. *Nutrients.* 2012 Jul;4(7):799-840. doi: 10.3390/nu4070799. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22852064; PMCID: PMC3407995.
56. Wilson RD, O'Connor DL. Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022 Jun;44(6):707-719.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.04.004. Erratum in: *J Obstet Gynaecol Can.* 2022 Oct;44(10):1114. PMID: 35691683.
57. National Institute for Health and Clinical Excellence. Maternal and child nutrition. NICE public health guidance 11, 2008 update 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/ph11/resources/maternal-and-child-nutrition-pdf-1996171502533>
58. Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: current opinion. *Int J Womens Health.* 2013 Jun 24;5:333-43. doi: 10.2147/IJWH.S34032. PMID: 23843706; PMCID: PMC3702245.
59. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013 Mar 26;346:f1169. doi: 10.1136/bmj.f1169. PMID: 23533188.
60. McGuire S. WHO Guideline: Vitamin A supplementation in pregnant women. Geneva: WHO, 2011; WHO Guideline: Vitamin A supplementation in postpartum women. Geneva: WHO, 2011. *Adv Nutr.* 2012 Mar 1;3(2):215-6. doi: 10.3945/an.111.001701. PMID: 22516730; PMCID: PMC3648723.
61. Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization; 2013. PMID: 24006556.

62. Obican SG, Jahnke GD, Soldin OP, Scialli AR. Teratology public affairs committee position paper: iodine deficiency in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Sep;94(9):677-82. doi: 10.1002/bdra.23051. Epub 2012 Aug 18. PMID: 22903940; PMCID: PMC3637994.
63. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212. PMID: 28056690.
64. Kaiser L, Allen LH; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc*. 2008 Mar;108(3):553-61. doi: 10.1016/j.jada.2008.01.030. Erratum in: *J Am Diet Assoc*. 2009 Jul;109(7):1296. Erratum in: *J Am Diet Assoc*. 2010 Jan;110(1):141. PMID: 18401922.
65. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S232-S243. doi: 10.2337/dc22-S015. PMID: 34964864.
66. Sweeting A, Mijatovic J, Brinkworth GD, Markovic TP, Ross GP, Brand-Miller J, Hernandez TL. The Carbohydrate Threshold in Pregnancy and Gestational Diabetes: How Low Can We Go? *Nutrients*. 2021 Jul 28;13(8):2599. doi: 10.3390/nu13082599. PMID: 34444759; PMCID: PMC8398846.
67. Dornhorst A, Frost G. The principles of dietary management of gestational diabetes: reflection on current evidence. *J Hum Nutr Diet*. 2002 Apr;15(2):145-56; quiz 157-9. doi: 10.1046/j.1365-277x.2002.00344.x. PMID: 11972744.
68. Dalfrà MG, Lapolla A. Nutrition Management of gestational diabetes mellitus. In *Gestational Diabetes: a decade after the HAPO study*. Lapolla A, Metzger BE eds *Frontiers in Diabetes* pp 50-60. 2019
69. Reader D, Splett P, Gunderson EP; Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. Impact of gestational diabetes mellitus nutrition practice guidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc*. 2006 Sep;106(9):1426-33. doi: 10.1016/j.jada.2006.06.009. PMID: 16963348.
70. Reader DM, Thomas AM, Gunderson GP. Medical nutrition therapy. In: *Managing Preexisting Diabetes in Pregnancy*. Kitzmiller JL, Jovanovic L, Coustan D, Reader DM eds, ADA, pp15-87. 2008

71. Meal Planning with Exchange List. American Diabetes Association, Inc., and the American Dietetic Association, New York, 1999.
72. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care*. 2008 Dec;31(12):2281-3. doi: 10.2337/dc08-1239. Epub 2008 Oct 3. PMID: 18835944; PMCID: PMC2584181.
73. Björck I, Elmståhl HL. The glycaemic index: importance of dietary fibre and other food properties. *Proc Nutr Soc*. 2003 Feb;62(1):201-6. doi: 10.1079/pns2002239. PMID: 12749347.
74. Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, Björck I, Brand-Miller JC, Brighenti F, Buyken AE, Ceriello A, La Vecchia C, Livesey G, Liu S, Riccardi G, Rizkalla SW, Sievenpiper JL, Trichopoulou A, Wolever TMS, Baer-Sinnott S, Poli A. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Sep;25(9):795-815. doi: 10.1016/j.numecd.2015.05.005. Epub 2015 May 16. PMID: 26160327.
75. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care*. 1999 May;22(5):667-73. doi: 10.2337/diacare.22.5.667. PMID: 10332663.
76. Wei J, Heng W, Gao J. Effects of Low Glycemic Index Diets on Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(22):e3792. doi: 10.1097/MD.0000000000003792. PMID:
77. Filardi T, Panimolle F, Crescioli C, Lenzi A, Morano S. Gestational Diabetes Mellitus: The Impact of Carbohydrate Quality in Diet. *Nutrients*. 2019 Jul 9;11(7):1549. doi: 10.3390/nu11071549. PMID: 31323991; PMCID: PMC6683084.
78. Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolaro D, Capparotto C, Dainese E, Zurlo C, Minicuci N, Briani G, Tiengo A. Teaching and training programme on carbohydrate counting in Type 1 diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab*. 2001 Oct;14(5):259-67. PMID: 11806466.
79. Bongiovanni M, Fresa R, Visalli N, Bitterman O, Suraci C, Napoli A. A Study of the Carbohydrate-to-Insulin Ratio in Pregnant Women with Type 1 Diabetes on Pump Treatment. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Jun;18(6):360-5. doi: 10.1089/dia.2015.0246. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27028951.

80. Zagury RL, Rodacki M, Mello de Oliveira L, Saunders C, de Carvalho Padilha P, Zajdenverg L. Carbohydrate Counting during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes: Are There Predictable Changes That We Should Know? *Ann Nutr Metab.* 2017;70(2):140-146. doi: 10.1159/000471859. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28391275.
81. Festa C, Fresa R, Visalli N, Bitterman O, Giuliani C, Suraci C, Bongiovanni M, Napoli A. Insulin Requirements and Carbohydrate to Insulin Ratio in Normal Weight, Overweight, and Obese Women With Type 1 Diabetes Under Pump Treatment During Pregnancy: A Lesson From Old Technologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Feb 25;12:610877. doi: 10.3389/fendo.2021.610877. PMID: 33732212; PMCID: PMC7959706.
82. Louie JC, Brand-Miller JC, Markovic TP, Ross GP, Moses RG. Glycemic index and pregnancy: a systematic literature review. *J Nutr Metab.* 2010;2010:282464. doi: 10.1155/2010/282464. Epub 2011 Jan 2. PMID: 21253478; PMCID: PMC3022194.
83. Ney D, Hollingsworth DR, Cousins L. Decreased insulin requirement and improved control of diabetes in pregnant women given a high-carbohydrate, high-fiber, low-fat diet. *Diabetes Care.* 1982 Sep-Oct;5(5):529-33. doi: 10.2337/diacare.5.5.529. PMID: 6329613.
84. Han S, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;(3):CD009275. doi: 10.1002/14651858.CD009275.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 25;2:CD009275. PMID: 23543574.
85. Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M, García-Patterson A, Hadar E, Solà I, Gich I, van der Beek EM, Castañeda-Gutiérrez E, Heinonen S, Hod M, Laitinen K, Olsen SF, Poston L, Rueda R, Rust P, van Lieshout L, Schelkle B, Murphy HR, Corcoy R. Gestational Diabetes Mellitus and Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Examining the Impact of Modified Dietary Interventions on Maternal Glucose Control and Neonatal Birth Weight. *Diabetes Care.* 2018 Jul;41(7):1346-1361. doi: 10.2337/dc18-0102. PMID: 29934478.
86. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008 Mar 29;336(7646):714-7. doi: 10.1136/bmj.39505.641273.AD. PMID: 18369227; PMCID: PMC2276266.
87. International Diabetes Federation (IDF): Global Guideline on Pregnancy and Diabetes (2009). <https://www.idf.org/guidelines/pregnancy-and-diabetes> .
88. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogeve Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4227-49. doi: 10.1210/jc.2013-2465. Update in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2018

- Nov 1;103(11):4042. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jan;101(1):343. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):e3972. PMID: 24194617; PMCID: PMC8998095.
89. Tsirou E, Grammatikopoulou MG, Theodoridis X, Gkiouras K, Petalidou A, Taousani E, Savvaki D, Tsapas A, Goulis DG. Guidelines for Medical Nutrition Therapy in Gestational Diabetes Mellitus: Systematic Review and Critical Appraisal. *J Acad Nutr Diet.* 2019 Aug;119(8):1320-1339. doi: 10.1016/j.jand.2019.04.002. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31201104.
90. Lorite Mingot D, Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Epigenetic effects of the pregnancy Mediterranean diet adherence on the offspring metabolic syndrome markers. *J Physiol Biochem.* 2017 Nov;73(4):495-510. doi: 10.1007/s13105-017-0592-y. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28921259.
91. Valentini R, Dalfrà MG, Masin M, Barison A, Marialisa M, Pegoraro E, Lapolla A. A pilot study on dietary approaches in multiethnicity: two methods compared. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:985136. doi: 10.1155/2012/985136. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22505892; PMCID: PMC3312248.
92. Wan CS, Teede H, Nankervis A, Aroni R. Ethnic Differences in Dietary Management of Gestational Diabetes Mellitus: A Mixed Methods Study Comparing Ethnic Chinese Immigrants and Australian Women. *J Acad Nutr Diet.* 2020 Jan;120(1):86-102. doi: 10.1016/j.jand.2019.08.019. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31718911.
93. Jovanovic L Medical nutrition therapy for gestational diabetes mellitus. In: *Textbook of Diabetes and Pregnancy 3<sup>o</sup> edition 2016*, eds Hod M, Jovanovic L, Di Renzo G, de Leiva A, Langer O, pp138-146,2016
94. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and non nutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet.* 2012 May;112(5):739-58. doi: 10.1016/j.jand.2012.03.009. Epub 2012 Apr 25. Erratum in: *J Acad Nutr Diet.* 2012 Aug;112(8):1279. PMID: 22709780.
95. Lapolla A, Dalfrà MG. Obesity in pregnancy. *Clinical Management of Overweight and Obesity. Recommendations of the Italian Society of Obesity 2016.* Sbraccia P, Nisoli E, Vettor R Eds, Springer 2016. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-24532-4>
96. AGENAS 2017. Linee di indirizzo clinico-organizzative per la prevenzione delle complicanze legate alla gravidanza. <https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/1017-consultazione-pubblica-linee-guida-prevenzione-complicanze-legate-gravidanza>



97. Lapolla A, Scibetta D, Gallina P, Iorizzo G, Dalfrà MG, Visentin S, Nardelli GB, Vettor R. Innovative clinical pathways for obese pregnant women: design and feasibility of the Padua project (North-Eastern Italy). *J Endocrinol Invest.* 2018 Jun;41(6):647-653. doi: 10.1007/s40618-017-0780-1. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29116583.
98. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, Roos N, Trolle Lagerros Y, Granath F, Stephansson O, Neovius M. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):814-24. doi: 10.1056/NEJMoa1405789. PMID: 25714159.
99. Lapolla A, Marangon M, Dalfrà MG, Segato G, De Luca M, Fedele D, Favretti F, Enzi G, Busetto L. Pregnancy outcome in morbidly obese women before and after laparoscopic gastric banding. *Obes Surg.* 2010 Sep;20(9):1251-7. doi: 10.1007/s11695-010-0199-7. PMID: 20524157.
100. Faria SL, Faria OP, de Gouvêa HR, Amato AA. Supplementation Adherence and Outcomes Among Pregnant Women After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2019 Jan;29(1):178-182. doi: 10.1007/s11695-018-3499-y. PMID: 30218196.
101. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, Heineberg LJ, Kushner R, Adams TD, Shikora S, Dixon JB, Brethauer S; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract.* 2013 Mar-Apr;19(2):337-72. doi: 10.4158/EP12437.GL. PMID: 23529351; PMCID: PMC4140628.
102. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Pregnancy after Bariatric Surgery: Nutrition Recommendations and Glucose Homeostasis: A Point of View on Unresolved Questions. *Nutrients.* 2023 Mar 1;15(5):1244. doi: 10.3390/nu15051244. PMID: 36904243; PMCID: PMC10005384.
103. Dolin C, Ude Welcome AO, Caughey AB. Management of Pregnancy in Women Who Have Undergone Bariatric Surgery. *Obstet Gynecol Surv.* 2016 Dec;71(12):734-740. doi: 10.1097/OGX.0000000000000378. PMID: 28005136.
104. Shawe J, Ceulemans D, Akhter Z, Neff K, Hart K, Heslehurst N, Štötl I, Agrawal S, Steegers-Theunissen R, Taheri S, Greenslade B, Rankin J, Huda B, Douek I, Galjaard S, Blumenfeld O, Robinson A, Whyte M, Mathews E, Devlieger R. Pregnancy after bariatric surgery: Consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. *Obes Rev.* 2019

- Nov;20(11):1507-1522. doi: 10.1111/obr.12927. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31419378; PMCID: PMC6852078.
105. Slater C, Morris L, Ellison J, Syed AA. Nutrition in Pregnancy Following Bariatric Surgery. *Nutrients*. 2017 Dec 8;9(12):1338. doi: 10.3390/nu9121338. PMID: 29292743; PMCID: PMC5748788.
106. Maslin K, James A, Brown A, Bogaerts A, Shawe J. What Is Known About the Nutritional Intake of Women during Pregnancy Following Bariatric Surgery? A Scoping Review. *Nutrients*. 2019 Sep 5;11(9):2116. doi: 10.3390/nu11092116. PMID: 31492000; PMCID: PMC6770652.
107. Maslin K, James A, Brown A, Bogaerts A, Shawe J. What Is Known About the Nutritional Intake of Women during Pregnancy Following Bariatric Surgery? A Scoping Review. *Nutrients*. 2019 Sep 5;11(9):2116. doi: 10.3390/nu11092116. PMID: 31492000; PMCID: PMC6770652.
108. Cardo A, Churrua I, Lasa A, Navarro V, Vázquez-Polo M, Perez-Junkera G, Larretxi I. Nutritional Imbalances in Adult Celiac Patients Following a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2021 Aug 21;13(8):2877. doi: 10.3390/nu13082877. PMID: 34445038; PMCID: PMC8398893.
109. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr Clin Pract*. 2006 Feb;21(1):1-15. doi: 10.1177/011542650602100101. PMID: 16439765.
110. Dalfrà MG, Del Vescovo GG, Burlina S, Baldan I, Pastrolin S, Lapolla A. Celiac Disease and Pregnancy Outcomes in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2020 Oct 16;2020:5295290. doi: 10.1155/2020/5295290. PMID: 33178268; PMCID: PMC7607885.
111. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016 Dec;116(12):1970-1980. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.025. PMID: 27886704.
112. Baroni L, Goggi S, Battaglino R, Berveglieri M, Fasan I, Filippin D, Griffith P, Rizzo G, Tomasini C, Tosatti MA, Battino MA. Vegan Nutrition for Mothers and Children: Practical Tools for Healthcare Providers. *Nutrients*. 2018 Dec 20;11(1):5. doi: 10.3390/nu11010005. PMID: 30577451; PMCID: PMC6356233.
113. Agnoli C, Baroni L, Bertini I, Ciappellano S, Fabbri A, Papa M, Pellegrini N, Sbarbati R, Scarino ML, Siani V, Sieri S. Position paper on vegetarian diets from the working group of

- the Italian Society of Human Nutrition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Dec;27(12):1037-1052. doi: 10.1016/j.numecd.2017.10.020. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29174030.
114. Ferrara P, Sandullo F, Di Ruscio F, Franceschini G, Peronti B, Blasi V, Bietolini S, Ruggiero A. The impact of lacto-ovo-/lacto-vegetarian and vegan diets during pregnancy on the birth anthropometric parameters of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Dec;33(23):3900-3906. doi: 10.1080/14767058.2019.1590330. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30909771.
115. Yisahak SF, Hinkle SN, Mumford SL, Li M, Andriessen VC, Grantz KL, Zhang C, Grewal J. Vegetarian diets during pregnancy, and maternal and neonatal outcomes. *Int J Epidemiol.* 2021 Mar 3;50(1):165-178. doi: 10.1093/ije/dyaa200. PMID: 33232446; PMCID: PMC7938506.
116. Kesary Y, Avital K, Hirsch L. Maternal plant-based diet during gestation and pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Oct;302(4):887-898. doi: 10.1007/s00404-020-05689-x. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32776295.
117. Avnon T, Paz Dubinsky E, Lavie I, Ben-Mayor Bashi T, Anbar R, Yogev Y. The impact of a vegan diet on pregnancy outcomes. *J Perinatol.* 2021 May;41(5):1129-1133. doi: 10.1038/s41372-020-00804-x. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32873905.
118. Headey DD, Palloni G. Stunting and Wasting Among Indian Preschoolers have Moderate but Significant Associations with the Vegetarian Status of their Mothers. *J Nutr.* 2020 Jun 1;150(6):1579-1589. doi: 10.1093/jn/nxaa042. PMID: 32171005; PMCID: PMC7269725.
119. Piccoli GB, Clari R, Vigotti FN, Leone F, Attini R, Cabiddu G, Mauro G, Castelluccia N, Colombi N, Capizzi I, Pani A, Todros T, Avagnina P. Vegan-vegetarian diets in pregnancy: danger or panacea? A systematic narrative review. *BJOG.* 2015 Apr;122(5):623-33. doi: 10.1111/1471-0528.13280. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25600902.
120. Bellows AL, Kachwaha S, Ghosh S, Kappos K, Escobar-Alegria J, Menon P, Nguyen PH. Nutrient Adequacy Is Low among Both Self-Declared Lacto-Vegetarian and Non-Vegetarian Pregnant Women in Uttar Pradesh. *Nutrients.* 2020 Jul 17;12(7):2126. doi: 10.3390/nu12072126. PMID: 32708996; PMCID: PMC7400876.
121. Venti CA, Johnston CS. Modified food guide pyramid for lactovegetarians and vegans. *J Nutr.* 2002 May;132(5):1050-4. doi: 10.1093/jn/132.5.1050. PMID: 11983836.
122. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Dietary reference values for nutrients: Summary report. EFSA supporting publication 2017:e15121. 92 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2017.e15121

123. Sebastiani G, Herranz Barbero A, Borrás-Novell C, Alsina Casanova M, Aldecoa-Bilbao V, Andreu-Fernández V, Pascual Tutusaus M, Ferrero Martínez S, Gómez Roig MD, García-Algar O. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients*. 2019 Mar 6;11(3):557. doi: 10.3390/nu11030557. PMID: 30845641; PMCID: PMC6470702.
124. Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV. Omega-3 Fatty Acid supplementation during pregnancy. *Rev Obstet Gynecol*. 2008 Fall;1(4):162-9. PMID: 19173020; PMCID: PMC2621042.
125. Haider LM, Schwingshackl L, Hoffmann G, Ekmekcioglu C. The effect of vegetarian diets on iron status in adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018 May 24;58(8):1359-1374. doi: 10.1080/10408398.2016.1259210. Epub 2017 Jul 5. PMID: 27880062.
126. Balcı YI, Ergin A, Karabulut A, Polat A, Doğan M, Küçüktaşçı K. Serum vitamin B12 and folate concentrations and the effect of the Mediterranean diet on vulnerable populations. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Feb;31(1):62-7. doi: 10.3109/08880018.2013.829894. Epub 2013 Oct 2. PMID: 24088029.
127. Cortés-Albornoz MC, García-Guáqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, Talero-Gutiérrez C. Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutrients*. 2021 Oct 8;13(10):3530. doi: 10.3390/nu13103530. PMID: 34684531; PMCID: PMC8538181.
128. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013 Oct;95(10):1811-27. doi: 10.1016/j.biochi.2013.05.011. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23764390.
129. Facchinetti F, Cavalli P, Copp AJ, D'Anna R, Kandarakı E, Greene NDE, Unfer V; Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research. An update on the use of inositols in preventing gestational diabetes mellitus (GDM) and neural tube defects (NTDs). *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Dec;16(12):1187-1198. doi: 10.1080/17425255.2020.1828344. Epub 2020 Nov 10. PMID: 32966143; PMCID: PMC7614183.
130. Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, Brown J. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 17;2015(12):CD011507. doi: 10.1002/14651858.CD011507.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 15;2:CD011507. PMID: 26678256; PMCID: PMC6599829.
131. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C, Cannata ML, Interdonato ML, Corrado F, Di Benedetto A. myo-Inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in

- pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):854-7. doi: 10.2337/dc12-1371. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23340885; PMCID: PMC3609506.
132. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'Angelo M, Pavone G, Mattei PA, Liberati M, Celenzano C. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Jul;26(10):967-72. doi: 10.3109/14767058.2013.766691. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23327487.
133. D'Anna R, Di Benedetto A, Scilipoti A, Santamaria A, Interdonato ML, Petrella E, Neri I, Pintaudi B, Corrado F, Facchinetti F. Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2015 Aug;126(2):310-315. doi: 10.1097/AOG.0000000000000958. PMID: 26241420.
134. Santamaria A, Di Benedetto A, Petrella E, Pintaudi B, Corrado F, D'Anna R, Neri I, Facchinetti F. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Oct;29(19):3234-7. doi: 10.3109/14767058.2015.1121478. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26698911.
135. Santamaria A, Alibrandi A, Di Benedetto A, Pintaudi B, Corrado F, Facchinetti F, D'Anna R. Clinical and metabolic outcomes in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus supplemented with myo-inositol: a secondary analysis from 3 RCTs. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Sep;219(3):300.e1-300.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.018. Epub 2018 May 30. PMID: 29859136.
136. Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, Brown J. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 17;2015(12):CD011507. doi: 10.1002/14651858.CD011507.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 15;2:CD011507. PMID: 26678256; PMCID: PMC6599829.
137. Zhang H, Lv Y, Li Z, Sun L, Guo W. The efficacy of myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes onset: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jul;32(13):2249-2255. doi: 10.1080/14767058.2018.1428303. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29343138.
138. Guo X, Guo S, Miao Z, Li Z, Zhang H. Myo-inositol lowers the risk of developing gestational diabetic mellitus in pregnancies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *J Diabetes Complications*. 2018

- Mar;32(3):342-348. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.07.007. Epub 2017 Jul 21. PMID: 29325728.
139. Farren M, Daly N, McKeating A, Kinsley B, Turner MJ, Daly S. The Prevention of Gestational Diabetes Mellitus With Antenatal Oral Inositol Supplementation: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jun;40(6):759-763. doi: 10.2337/dc16-2449. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28325784.
140. Sobota-Grzeszyk A, Kuźmicki M, Szamatowicz J. Myoinositol in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: Is It Sensible? *J Diabetes Res*. 2019 Dec 7;2019:3915253. doi: 10.1155/2019/3915253. PMID: 31886278; PMCID: PMC6925787.
141. Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E, Visentin S, Dessole F, Ambrosini G, Berghella V. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jan;299(1):55-68. doi: 10.1007/s00404-018-5005-0. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30564926.
142. GRUPPO DI STUDIO INTERASSOCIATIVO AMD-SID DIABETE E GRAVIDANZA. POSITION STATEMENT: Integratori vitaminici, inositolo e probiotici nelle donne con iperglicemia in gravidanza (2018). Festa C, Succurro E, Fraticelli F, Masulli M, Lencioni C, Scavini M, Tumminia A, Parrettini S, Torlone E, Vitacolonna E. <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/4433-2018-position-statemnet-amd-sid-gravidanza-integratori-vitaminici-inositolo-e-probiotici-nelle-donne-con-iperglicemia-in-gravidanza>
143. Di Biase ND, Martinelli M, Florio V, Meldolesi C, Bonito M (2017) The Effectiveness of D-Chiro Inositol Treatment in Gestational Diabetes. *Diabetes Case Rep* 2: 131. doi: 10.4172/2572-5629.1000131
144. Costabile L, Unfer V. Treatment of gestational diabetes mellitus with myo-inositol: analyzing the cutting edge starting from a peculiar case. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Jun;21(2 Suppl):73-76. PMID: 28724184.
145. Motuhifonua SK, Lin L, Alsweiler J, Crawford TJ, Crowther CA. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 15;2(2):CD011507. doi: 10.1002/14651858.CD011507.pub3. PMID: 36790138; PMCID: PMC9930614.
146. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, Gonzalez A, Werner JJ, Angenent LT, Knight R, Bäckhed F, Isolauri E, Salminen S, Ley RE. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012 Aug 3;150(3):470-80. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008. PMID: 22863002; PMCID: PMC3505857.

147. Sohn K, Underwood MA. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Oct;22(5):284-289. doi: 10.1016/j.siny.2017.07.002. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28720399; PMCID: PMC5618799
148. Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, Yaeshima T, Iwatsuki K, Kamei A, Abe K. Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74(8):1656-61. doi: 10.1271/bbb.100267. Epub 2010 Aug 7. PMID: 20699581.
149. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol.* 2008 Nov;49(5):821-30. doi: 10.1016/j.jhep.2008.05.025. Epub 2008 Jun 30. PMID: 18674841; PMCID: PMC2588670.
150. Bagarolli RA, Tobar N, Oliveira AG, Araújo TG, Carvalho BM, Rocha GZ, Vecina JF, Calisto K, Guadagnini D, Prada PO, Santos A, Saad STO, Saad MJA. Probiotics modulate gut microbiota and improve insulin sensitivity in DIO mice. *J Nutr Biochem.* 2017 Dec;50:16-25. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.08.006. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28968517.
151. Mahdizade Ari M, Teymouri S, Fazlalian T, Asadollahi P, Afifirad R, Sabaghan M, Valizadeh F, Ghanavati R, Darbandi A. The effect of probiotics on gestational diabetes and its complications in pregnant mother and newborn: A systematic review and meta-analysis during 2010-2020. *J Clin Lab Anal.* 2022 Apr;36(4):e24326. doi: 10.1002/jcla.24326. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35243684; PMCID: PMC8993604.
152. Gomez Arango LF, Barrett HL, Callaway LK, Nitert MD. Probiotics and pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2015 Jan;15(1):567. doi: 10.1007/s11892-014-0567-0. PMID: 25398206.
153. Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, Mitchell EA, Stanley TV, Purdie GL, Kang JM, Hood FE, Rowden JL, Barnes PK, Fitzharris PF, Crane J. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2017 Mar;117(6):804-813. doi: 10.1017/S0007114517000289. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28367765; PMCID: PMC5426322.
154. Dolatkah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Abbasi MM. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *J Health Popul Nutr.* 2015 Nov 25;33:25. doi: 10.1186/s41043-015-0034-9. PMID: 26825666; PMCID: PMC5026018.

155. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E; Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota Group. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2009 Jun;101(11):1679-87. doi: 10.1017/S0007114508111461. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19017418.
156. Lindsay KL, Brennan L, Kennelly MA, Maguire OC, Smith T, Curran S, Coffey M, Foley ME, Hatunic M, Shanahan F, McAuliffe FM. Impact of probiotics in women with gestational diabetes mellitus on metabolic health: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;212(4):496.e1-11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.008. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25687568.
157. Jamilian M, Bahmani F, Vahedpoor Z, Salmani A, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Hashemi Dizaji S, Asemi Z. Effects of Probiotic Supplementation on Metabolic Status in Pregnant Women: a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Iran Med.* 2016 Oct;19(10):687-682. PMID: 27743432.
158. Masulli M, Vitacolonna E, Fraticelli F, Della Pepa G, Mannucci E, Monami M. Effects of probiotic supplementation during pregnancy on metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108111. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108111. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32194215.
159. Davidson SJ, Barrett HL, Price SA, Callaway LK, Dekker Nitert M. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 19;4(4):CD009951. doi: 10.1002/14651858.CD009951.pub3. PMID: 33870484; PMCID: PMC8094741.
160. Griffith RJ, Alsweiler J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 11;6(6):CD012394. doi: 10.1002/14651858.CD012394.pub3. PMID: 32526091; PMCID: PMC7388385.
161. Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, O'Riley ML, Rainbow KA, Bramwell EL, Kellow NJ. Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2017 May 5;9(5):461. doi: 10.3390/nu9050461. PMID: 28475161; PMCID: PMC5452191.
162. Kijmanawat A, Panburana P, Reutrakul S, Tangshewinsirikul C. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2019 Jan;10(1):163-170. doi: 10.1111/jdi.12863. Epub 2018 Jun 30. Erratum in: *J Diabetes Investig.* 2019 Sep;10(5):1388. PMID: 29781243; PMCID: PMC6319478.



163. Okesene-Gafa KA, Moore AE, Jordan V, McCowan L, Crowther CA. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 24;6(6):CD012970. doi: 10.1002/14651858.CD012970.pub2. PMID: 32575163; PMCID: PMC7386668.
164. Zhang Z, Niu R, Zhang H, Ma T, Chen X, Pan L. Probiotic Supplement for the Prevention of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2023 Feb;227(1):24-30. doi: 10.1055/a-1956-3927. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36368685.
165. Kominiarek MA, Rajan P. Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *Med Clin North Am.* 2016 Nov;100(6):1199-1215. doi: 10.1016/j.mcna.2016.06.004. PMID: 27745590; PMCID: PMC5104202.
166. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012 Mar;129(3):e827-41. doi: 10.1542/peds.2011-3552. Epub 2012 Feb 27. PMID: 22371471.
167. Gupta A, Suri S, Dadhich JP, Trejos M, Nalubanga B. The World Breastfeeding Trends Initiative: Implementation of the Global Strategy for Infant and Young Child Feeding in 84 countries. *J Public Health Policy.* 2019 Mar;40(1):35-65. doi: 10.1057/s41271-018-0153-9. PMID: 30538269.
168. Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, Szajewska H, van Goudoever JB, de Waard M, Brands B, Grivell RM, Deussen AR, Dodd JM, Patro-Golab B, Zalewski BM; EarlyNutrition Project Systematic Review Group. Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):93-106. doi: 10.1159/000496471. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30673669; PMCID: PMC6397768.
169. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board. Nutrition During Pregnancy and Lactation: Exploring New Evidence: Proceedings of a Workshop—in Brief. Harrison M, editor. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020 Jun 17. PMID: 32568490.
170. Gunderson EP, Jacobs DR Jr, Chiang V, Lewis CE, Feng J, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Duration of lactation and incidence of the metabolic syndrome in women of reproductive age according to gestational diabetes mellitus status: a 20-Year prospective study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *Diabetes.* 2010 Feb;59(2):495-504. doi: 10.2337/db09-1197. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19959762; PMCID: PMC2809964.
171. Hall Moran V, Lowe N, Crossland N, Berti C, Cetin I, Hermoso M, Koletzko B, Dykes F. Nutritional requirements during lactation. Towards European alignment of reference values:

- the EURRECA network. *Matern Child Nutr.* 2010 Oct;6 Suppl 2(Suppl 2):39-54. doi: 10.1111/j.1740-8709.2010.00276.x. PMID: 22296250; PMCID: PMC6860587.
172. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, Subías JE, Scaglioni S, Verduci E, Dain E, Langhendries JP, Perrin E, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6 Suppl):1776S-1784S. doi: 10.3945/ajcn.110.000596. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21849603.
173. Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, Prell C, Weber M. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk. *Am J Clin Nutr.* 2016 Feb;103(2):303-4. doi: 10.3945/ajcn.115.128009. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26791192.
174. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT; Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr.* 2007 Nov;98(5):873-7. doi: 10.1017/S0007114507764747. Epub 2007 Aug 10. PMID: 17688705.
175. Jensen CL, Lapillonne A. Docosahexaenoic acid and lactation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009 Aug-Sep;81(2-3):175-8. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.006. Epub 2009 Jul 24. PMID: 19632101.
176. Lönnerdal B. Effects of maternal dietary intake on human milk composition. *J Nutr.* 1986 Apr;116(4):499-513. doi: 10.1093/jn/116.4.499. PMID: 3514820.
177. Dewey KG. Impact of breastfeeding on maternal nutritional status. *Adv Exp Med Biol.* 2004;554:91-100. doi: 10.1007/978-1-4757-4242-8\_9. PMID: 15384569.
178. Prentice A. Milk intake, calcium and vitamin D in pregnancy and lactation: effects on maternal, fetal and infant bone in low- and high-income countries. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2011;67:1-15. doi: 10.1159/000325571. Epub 2011 Feb 16. PMID: 21335986.
179. Brannon PM, Picciano MF. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. *Annu Rev Nutr.* 2011 Aug 21;31:89-115. doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104807. PMID: 21756132.
180. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Jul;58(7):979-84. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601933. PMID: 15220938.

181. Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 May;70(5):803-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03442.x. Epub 2008 Oct 6. PMID: 19178515.
182. Almeida AA, Lopes CM, Silva AM, Barrado E. Trace elements in human milk: correlation with blood levels, inter-element correlations and changes in concentration during the first month of lactation. *J Trace Elem Med Biol*. 2008;22(3):196-205. doi: 10.1016/j.jtemb.2008.03.007. Epub 2008 Jun 27. PMID: 18755395.
183. Lönnerdal B. Regulation of mineral and trace elements in human milk: exogenous and endogenous factors. *Nutr Rev*. 2000 Aug;58(8):223-9. doi: 10.1111/j.1753-4887.2000.tb01869.x. PMID: 10946559.
184. Wojcicki JM. Maternal prepregnancy body mass index and initiation and duration of breastfeeding: a review of the literature. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 Mar;20(3):341-7. doi: 10.1089/jwh.2010.2248. PMID: 21434834; PMCID: PMC3058894.
185. Inturrisi M, Thomas A, Block RN, Kitzmiller J Breastfeeding and diabetes In Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brown F, Coustan D ,Reader DM Managing preexisting diabetes and pregnancy ADA 2008
186. Ringholm L, Roskjær AB, Engberg S, Andersen HU, Secher AL, Damm P, Mathiesen ER. Breastfeeding at night is rarely followed by hypoglycaemia in women with type 1 diabetes using carbohydrate counting and flexible insulin therapy. *Diabetologia*. 2019 Mar;62(3):387-398. doi: 10.1007/s00125-018-4794-9. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30607466.

**Tabella 1. Aumento di peso totale e settimanale nel secondo e terzo trimestre per categoria di BMI pregravidico, secondo le raccomandazioni IOM 2009 (modificato).**

BMI pregravidico (kg/m <sup>2</sup> )	Aumento di peso totale (intervallo in kg)	Aumento di peso nel 2° e 3° trimestre (kg/settimana)* media (intervallo)
<b>sottopeso (&lt;18,5)</b>	<b>12,5-18</b>	0,51 (0,44-0,58)
<b>normopeso (18,5-24,9)</b>	<b>11,5-16</b>	0,42 (0,35-0,50)
<b>sovrappeso (25,0-29,9)</b>	<b>7-11,5</b>	0,28 (0,23-0,33)
<b>obesità (≥30)</b>	<b>5-9</b>	0,22 (0,17-0,27)

\* il calcolo assume un aumento di peso di 0,5-2 kg nel primo trimestre.

BMI: indice di massa corporea

**Tabella 2 Numero minimo di porzioni giornaliere raccomandate per gruppo di alimenti.**

<b>Gruppo alimenti</b>	<b>Porzioni/die</b>
<b>Pane, cereali riso, pasta ecc</b>	<b>9</b>
<b>Verdure</b>	<b>4</b>
<b>Frutta</b>	<b>3</b>
<b>Latte, yogurt, formaggi</b>	<b>2-3</b>
<b>Carne, pesce, fagioli secchi, uova, frutta secca</b>	<b>2</b>

**Tabella 3 Raccomandazioni per un'alimentazione sana.**

**Consumare verdure fresche il più possibile ben lavate (senza lasciarle a lungo in ammollo), preferendo poi una cottura a vapore o a pressione per preservare al massimo il contenuto di vitamine e minerali.**

**Consumare pesce (salmone, nasello, gamberetti, ecc.) almeno 2 volte la settimana in quanto fonte primaria di acidi grassi, in particolare di DHA.**

**Usare come condimento principale l'olio extravergine di oliva, possibilmente a crudo aggiungendolo agli alimenti dopo la cottura.**

**Conservare l'olio di oliva al buio e non riutilizzarlo se rimane da cotture precedenti (l'ossidazione mediata dalla luce o dal calore riduce il contenuto di vitamina E).**

**Bere frequentemente durante la giornata almeno 2 l di acqua incrementando la quantità in caso di elevata sudorazione.**

**Tabella 4 Alimenti potenzialmente rischiosi in gravidanza.**

**Formaggi a pasta molle derivati da latte crudo e muffe, come Camembert, Brie e formaggi con venature blu.**

**Pâtè, inclusi quelli di verdure.**

**Fegato e prodotti derivati (perché a contenuto variabile ma comunque elevato di vitamina A).**

**Cibi pronti, crudi o semicrudi.**

**Carne cruda o conservata, come prosciutto e salame.**

**Frutti di mare crudi, come cozze e ostriche.**

**Pesci di grossa taglia che possono contenere un'alta concentrazione di metil-mercurio, come pesce spada, squalo, tonno (il cui consumo deve essere limitato a non più di 1 scatola di media grandezza o una bistecca di tonno alla settimana).**

**Latte crudo non pastorizzato.**

**Uova crude.**

**Tabella 5 Elaborazione del piano nutrizionale.**

Determinare il fabbisogno calorico per ottenere l'incremento di peso ottimale.
Definire gli orari dei pasti e degli spuntini.
Definire la quantità di CHO (grammi o porzioni) nei singoli pasti o spuntini
Assicurare un adeguato apporto di proteine, amino acidi, acidi grassi, minerali e vitamine
Individuare lo schema di terapia insulinica migliore per raggiungere un ottimale controllo metabolico.
Prevenire le ipoglicemie, frequenti all'inizio della gravidanza, sia perché pericolose per la gravida sia perché causa di iperglicemie reattive

**Tabella 6 Percorso Counting CHO**

1	Conoscere quali sono i vantaggi del counting dei CHO.
2	Sapere cosa sono i carboidrati e quali sono gli alimenti che li contengono.
3	Saper quantificare i carboidrati presenti negli alimenti ed il loro quantitativo nella singola porzione consumata.
4	Riuscire a scambiare gli alimenti mantenendo fissa la quota di carboidrati.
5	Imparare a variare la dose di insulina in base all'apporto dei carboidrati al singolo pasto.
6	Saper usare correttamente il rapporto insulina/carboidrati (I/CHO).
7	Essere in grado di gestire situazioni particolari.

**Tabella 7. Raccomandazioni per la Supplementazione giornaliera in gravidanza in donne sottoposte a chirurgia bariatrica.**

Acido folico 400 mcg/die o 5 mg/die se obese o diabetiche, almeno 1 mese prima del concepimento e fino a tutto il primo trimestre di gravidanza.
Calcio 1200-1500 mg (compreso l'introito con la dieta).
Vitamina D >40 mcg (1000 UI).
Tiamina o vitamina B1 >12 mg.
Ferro 45-60 mg (>18 mg nel bendaggio gastrico).
Vitamina B12 1mg per via intramuscolare ogni 3 mesi da incrementare fino a raggiungere i valori normali; alternativamente 1 mg/die per os.
Rame 2 mg (>1 mg nel bendaggio gastrico).
Zinco 8-15 mg per 1 mg di rame.
Vitamina K 90-120 µg.
Vitamina E 15 mg.
Vitamina A 5000 UI in forma beta-carotene.
Selenio 50 µg.

**Tabella 8. Raccomandazioni per le donne in gravidanza con pregresso intervento di chirurgia bariatrica**

<b>Eseguire una valutazione dello stato nutrizionale, in modo particolare nelle donne che dopo l'intervento hanno perso peso ma sono rimaste sovrappeso o obese.</b>
<b>Monitorare i deficit di micronutrienti, in particolare Vitamina A, D, B12, Potassio, Ferro e Folati, Calcio, Fosforo.</b>
<b>Assumere supplementi vitaminici e minerali prima del concepimento e per tutta la gravidanza.</b>
<b>Assumere acido folico 400 mcg/die, 5 mg/die se persiste l'obesità almeno 1 mese prima del concepimento e fino a tutto il primo trimestre di gravidanza.</b>
<b>Monitorare i deficit di macronutrienti e dosare l'omocisteina.</b>
<b>Sospendere i multivitaminici contenenti vitamina A sotto forma di retinolo.</b>

**Tabella 9. Strategie per prevenire la dumping syndrome post chirurgia bariatrica**

**Fare pasti piccoli e frequenti.**

**Assumere liquidi fra i pasti 30-60 minuti prima o dopo il pasto.**

**Evitare gli zuccheri semplici ed i cibi ricchi di zuccheri semplici (caramelle sciroppi bibite e succhi di frutta).**

**Aumentare l'introito di fibre, carboidrati complessi e proteine.**

**Evitare il consumo di alcol.**

**Può essere utile assumere Pectina, gomma di Guar e glucomannano per rallentare lo svuotamento gastrico.**