

DIABETE GESTAZIONALE

a cura di Amita Ray

A black and white photograph of a pregnant woman's midsection. Her hands are gently cradling her belly, with fingers slightly curled. The lighting is soft, highlighting the contours of her skin and the texture of her hands. The background is dark, making the subject stand out.

ARTICOLI SELEZIONATI E TRADOTTI DA

Gestational Diabetes Mellitus - an overview with some recent advances - Intechopen // Journal of Diabetes Research // International Journal of Molecular Science // Frontiers in Endocrinology // Prenatal Diagnosis // Diabetology & Metabolic Syndrome // BMC Pregnancy & Childbirth

La presente pubblicazione è accreditata come **corso ECM FAD** solo attraverso apposita registrazione su www.ebookecm.it

ECM OPEN BOOKS

Titolo: DIABETE GESTAZIONALE

Curatela: Amita Ray

Traduzioni: Giuditta Spassini

Editing e copertina: Attilio Scullari

Direzione editoriale: Alessandra Pontis, Mario Marcello Verona

Data Pubblicazione: Gennaio 2023



Licenza Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Questa pubblicazione è liberamente scaricabile, copiabile e ridistribuibile su ogni media o in ogni formato, previa citazione completa delle fonti e indicazione delle eventuali modifiche effettuate. Non è possibile invece distribuire la pubblicazione per fini commerciali diretti o indiretti.

Leggi il testo della licenza integrale.



COLLANA ECM OPEN BOOKS

EBOOK PER L'EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA © 2023

ISBN: 9788831253918

INDICE

1. Capitolo introduttivo: Diabete mellito gestazionale	4
2. Un approfondimento clinico sul diabete gestazionale	10
3. Fattori che determinano l'insulino-resistenza materna in gravidanza: una panoramica aggiornata	38
4. Attività endocrina placentare: adattamento e interruzione del metabolismo del glucosio materno in gravidanza e influenza del sesso fetale	56
5. Controversie nello screening e nei criteri diagnostici del diabete gestazionale nella fase iniziale e avanzata della gravidanza	80
6. Esiti a breve e lungo termine del diabete gestazionale e del suo trattamento sullo sviluppo fetale	95
7. Esiti negativi della gravidanza nelle donne con diabete	108
8. Diabete in gravidanza: un disturbo materno che complica il decorso della gravidanza con effetti a lungo termine deleteri per la prole. Una revisione clinica	120
9. Aggiornamento della terapia medico-nutrizionale nel diabete mellito gestazionale	175
10. Metformina in gravidanza: Meccanismi e applicazioni cliniche	195
11. Associazione degli esiti della gravidanza in donne con diabete di tipo 2 trattate con metformina rispetto all'insulina durante la gravidanza	215
12. Algoritmo di somministrazione automatica di insulina Zone-MPC, studiato per la gravidanza complicata da diabete di tipo 1	232
13. Allattamento al seno e diabete gestazionale	268
14. Screening del diabete mellito gestazionale: il potenziale dei microRNA	279
15. Leptina e diabete mellito gestazionale	295
Fonti	307

1. CAPITOLO INTRODUTTIVO: DIABETE MELLITO GESTAZIONALE

Tratto e tradotto da:

Ray, A. (2020). *Introductory Chapter: Gestational Diabetes Mellitus*. In (Ed.), *Gestational Diabetes Mellitus – An Overview with Some Recent Advances*. IntechOpen.



<https://doi.org/10.5772/intechopen.86855>

1. IL DISTURBO

La gravidanza, pur essendo una condizione fisiologica, aggiunge un carico di stress ai processi biologici della madre. L'età avanzata, le gravidanze frequenti a intervalli ridotti e molti altri fattori di rischio possono far sì che uno di questi processi biologici dia luogo, per via dello stress, a uno stato patologico [1].

Il diabete gestazionale è un esempio tipico di disturbo temporaneo della gravidanza ed è caratterizzato da iperglicemia e dalle sue varie manifestazioni. Il termine “gestazionale” implica una risposta fisiologica esagerata in gravidanza. La gravidanza è uno stato di resistenza all'insulina, che è stato progettato dalla natura con l'obiettivo di fornire al feto un'alimentazione adeguata in ogni momento, indipendentemente dai cicli o dalle abitudini alimentari della madre. Quando questa resistenza, che è una risposta fisiologica alla gravidanza, si aggrava e supera la capacità del pancreas di secernere insulina extra, il risultato è uno stato costante di iperglicemia. I fattori e i marcatori di rischio per il GDM [*Gestational Diabetes Mellitus*] sono l'età (più una donna è anziana, più alto è il rischio di GDM), il sovrappeso o l'obesità, l'eccessivo aumento di peso durante la gravidanza, una storia familiare di diabete e il GDM durante una precedente gravidanza [2].

Anche il lattogeno placentare e la prolattina, i cui livelli aumentano costantemente durante la gravidanza, contribuiscono al fenomeno dell'aumento dell'insulino-resistenza impedendo l'ingresso dell'insulina nei tessuti periferici. Un ormone meno esplorato, l'adiponectina, esercita un effetto protettivo inibendo la produzione epatica di glucosio. Nelle gravidanze con GDM, si osserva una significativa diminuzione dell'adiponectina placentare fin dalle prime fasi della gravidanza, il che potrebbe essere un altro fattore di rischio indipendente per il GDM. I livelli di adiponectina sono influenzati anche dalle citochine pro-infiammatorie, e questo indica una relazione tra infiammazione e metabolismo dei carboidrati o addirittura una grave disregolazione metabolica [2].

2. L'ENTITÀ DEL PROBLEMA

Secondo l'International Diabetes Federation (2017), 21,3 milioni dei nati vivi (16,2%) ha avuto una qualche forma di iperglicemia in gravidanza, e la maggior parte di esse (85,1%) è dovuta al diabete gestazionale; inoltre, un nato su sette è affetto da diabete gestazionale. Anche il Rapporto globale dell'OMS sul diabete (2016) fornisce cifre simili: Il 75-90% dei casi di iperglicemia in gravidanza è dovuto al diabete gestazionale e il 10-25% delle gravidanze è interessato da diabete gestazionale. Complica le cose il fatto che la maggior parte dei casi si verifichi in Paesi a basso e medio reddito, e ciò ribadisce che il diabete in sé e il diabete gestazionale non sono malattie da società benestante che ha accesso a un'assistenza sanitaria di qualità [3]. Un gran numero di questi casi proviene da quelle fasce di popolazione che hanno accesso solo a cure prenatali di base, e qui è frequente la mancata diagnosi di diabete gestazionale, con esiti infausti per la madre e il bambino.

3. COMPLICANZE MATERNE E FETALI

Il diabete gestazionale non rilevato, non monitorato e non controllato porta a una grave morbidità e alla mortalità materna e fetale. Il GDM presenta inoltre uno spettro di complicanze a breve e a lungo termine sia per la madre che per il feto [4].

Tra le complicanze a breve termine vi sono quelle che si verificano nella gravidanza indice, ad esempio l'ipertensione è spesso associata al diabete di tipo 2 e lo stesso vale per il GDM. Le donne affette da GDM sviluppano spesso ipertensione in gravidanza e, se confrontate con le donne euglicemiche, sempre in gravidanza, la differenza è significativa. L'ipertensione indotta dalla gravidanza porta a diversi altri problemi in termini di preeclampsia e persino di eclampsia.

Le cause di morbidità a breve termine nella madre sono perlopiù legate alle maggiori dimensioni del feto. Il mancato avanzamento del travaglio e la sproporzione cefalopelvica dovuta a un bambino di grandi dimensioni possono portare a parti strumentali, lesioni perineali e cesarei.

Per il feto, la complicazione principale del GDM è la macrosomia e i problemi che ne derivano. Questi possono essere la morte improvvisa del feto, la distocia di spalla, il travaglio ostruito, l'idamnios, le malpresentazioni e il prolasso del cordone ombelicale. La macrosomia porta anche a un inizio anticipato del travaglio, il che dà origine a un bambino pretermine con tutti i rischi associati alla prematurità. Il principale di questi è la sindrome da distress respiratorio (RDS) dovuta alla mancanza di surfattante: si tratta di un effetto combinato della prematurità e del fatto che anche l'iperglicemia di per sé ritarda la maturazione polmonare.

Il bambino di una madre GDM ha più probabilità di essere ricoverato in terapia intensiva a causa della RDS, anche perché è più soggetto agli squilibri metabolici tipici di questa condizione. L'ipoglicemia, l'iperbilirubinemia e l'ipomagnesemia sono significativamente più frequenti nei neonati di madri GDM.

Quando si considerano le complicanze a lungo termine del GDM, le principali preoccupazioni sono la ricorrenza del GDM nelle gravidanze successive e lo sviluppo del diabete di tipo 2 in età avanzata. Una madre affetta da GDM ha circa il 30-60% di possibilità di recidiva nelle gravidanze successive. Una revisione sistematica di 28 studi che coprono lo stesso numero di anni ha dimostrato che una madre affetta da GDM ha un'incidenza cumulativa di diabete di tipo 2 che va dal 2,6 al 70%. La ricorrenza del GDM nelle gravidanze successive e lo sviluppo del diabete di tipo 2 in età avanzata sono legati a fattori di rischio come l'obesità, l'intervallo tra le gravidanze e la quantità di insulina necessaria durante la gravidanza indice.

Le complicanze a lungo termine nel neonato di una madre GDM sono l'obesità e il diabete di tipo 2 nella vita adulta. Anche il bambino corre il rischio di GDM durante la gravidanza.

4. CONTROVERSIE

Lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale sono variegati e fino ad oggi non si è riusciti a trovare un'unica linea guida universale. A ciò si aggiunge il fatto che sia il diabete gestazionale sia il diabete di tipo 2 dipendono molto dall'etnia. Ciò porta spesso a chiedersi se un unico dato matematico possa effettivamente riflettere l'iperglicemia e le sue complicanze nei diversi gruppi etnici.

Gli organismi internazionali e nazionali consigliano diverse modalità di screening del diabete gestazionale. Un gran numero di linee guida di questo tipo confonde l'operatore sanitario di base e l'ostetrico. Nell'era della medicina *evidence-based*, è necessario disporre di un'unica linea guida solida, comprovata e pratica, il cui uso garantirebbe la diagnosi precoce e la gestione adeguata del diabete gestazionale in tempi brevi in diversi Paesi e gruppi etnici.

5. I PROGRESSI RECENTI

Sebbene lo screening per il GDM rimanga fondamentale per la diagnosi precoce, sono stati identificati anche dei biomarcatori per la previsione e il monitoraggio della condizione. Questi biomarcatori risultano alterati dalla patologia di base del GDM e quindi aiutano a prevedere il disturbo prima che si manifesti clinicamente. Questi biomarcatori possono essere correlati all'insulino-resistenza, all'infiammazione cronica e all'alterazione della funzione placentare, tutti fattori legati alla patofisiologia del GDM. I microRNA, uno di questi gruppi di biomarcatori, sono una classe di RNA non coinvolta nella codifica ma che può modulare l'espressione genica. Pertanto, determinati livelli di micro-RNA in circolo possono essere considerati biomarcatori per prevedere il GDM.

Si sta inoltre cercando di combinare diversi biomarcatori per formare un punteggio di rischio futuro di GDM. È in corso anche la ricerca di fattori di rischio clinici e biomarcatori combinati, che consentono di prevedere il disturbo.

6. LA STRADA DA PERCORRERE

Il diabete mellito gestazionale ha un legame ben documentato con l'età materna, la storia familiare, la dieta, l'obesità e la mancanza di esercizio fisico. Sia l'etnia che la povertà contribuiscono in modo determinante all'aumento del rischio di GDM. La ricerca ha confermato che una dieta migliore, una maggiore attività fisica e un adeguato indice di massa corporea prima della gravidanza possono ridurre lo sviluppo del diabete mellito gestazionale. La sfida è ora quella di trovare il modo di ottenere questi benefici nella pratica, e non solo in contesti di ricerca. Tenendo presente questi aspetti, il primo obiettivo dovrebbe essere la prevenzione primaria. Il ruolo più significativo è quello di creare consapevolezza sul diabete gestazionale tra la popolazione. La sensibilizzazione dovrebbe essere rivolta in particolare ai gruppi

ad alto rischio di sviluppare il diabete. Le procedure per la prevenzione del diabete gestazionale possono ritardare o arrestare ulteriori sviluppi che, a loro volta, riducono la necessità di cure per il diabete gestazionale e di altri trattamenti. La prevenzione del diabete gestazionale e del diabete in sé dovrebbe essere considerata una priorità di salute pubblica. Il compito più grande che la comunità medica deve affrontare è la mancanza di consapevolezza su questa epidemia in tutte le fasce sociali.

Un altro interesse per gli organismi nazionali e internazionali è trovare consenso sulle modalità di screening e diagnosi del diabete gestazionale. Poiché sia l'etnia che la povertà contribuiscono in modo determinante a questo disturbo patologico, le linee guida da elaborare dovrebbero tenere conto di entrambe [5, 6].

Un'altra area che deve essere esaminata è l'identificazione di marcatori che possano predire la condizione con sufficiente accuratezza. È inoltre essenziale che tale identificazione di marcatori sia economicamente sostenibile, poiché sia il diabete che il diabete gestazionale non possono più essere considerati una malattia dell'élite.

2. UN APPROFONDIMENTO CLINICO SUL DIABETE GESTAZIONALE

Tratto e tradotto da:

Siddiqui, H., Mahmood, T., Siddiqui, M. H. , Bagga, P., Ahsan, F., & Shammim, A. (2019). *A Clinical Insight into Gestational Diabetes*. In (Ed.), *Gestational Diabetes Mellitus – An Overview with Some Recent Advances*. IntechOpen.



<https://doi.org/10.5772/intechopen.85892>

Abstract

La gravidanza è uno stato diabetogeno che si manifesta con insulino-resistenza e iperglicemia. La fascia di età a rischio di diabete gestazionale è compresa tra i 20 e i 39 anni per il 96,8% dei casi. Il diabete gestazionale consiste nello sviluppo di sintomi e segni di diabete mellito durante la gravidanza e nel ritorno alla normalità del livello di glucosio durante il puerperio. A seconda del tipo di popolazione e dei criteri diagnostici utilizzati, si ritiene che il diabete gestazionale complichino l'1-16% di tutte le gravidanze. Molti ricercatori americani, europei e asiatici hanno riportato una prevalenza del 3-6%. Rispetto alle donne europee bianche, il tasso di prevalenza del GD è aumentato di circa undici volte nelle donne del subcontinente indiano, di otto volte nel Sud-Est asiatico, di sei volte e tre volte rispettivamente nelle donne arabe e nere afro-caraitiche. Questi dati suscitano un forte interesse clinico per il diabete gestazionale (GD [*Gestational Diabetes*]) e questo capitolo cerca di evidenziare gli aspetti principali del GD sia per la madre che per il feto o il neonato, con un approfondimento sulla gestione del disturbo secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO [*International Federation of Gynaecology and Obstetrics*]).

Parole chiave

Assistenza prenatale, iperinsulinemia, alterata tolleranza al glucosio, Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia, terapia nutrizionale medica

1. INTRODUZIONE

Il diabete gestazionale (GD) è caratterizzato da una alterata tolleranza al glucosio (IGT [*Impaired Glucose Tolerance*]) che si riconosce o insorge per la prima volta durante la gravidanza. Le statistiche internazionali affermano che su 10 gravidanze, almeno 1 si associa al diabete, la maggior parte delle quali è GD. La mancanza di diagnosi o di trattamento del GD può portare a significative complicanze materne e fetali. Inoltre, le donne affette da GD e la loro prole sono più a rischio di sviluppare successivamente il diabete di tipo 2 [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Si prevede che l'incidenza del GD aumenterà rapidamente nel prossimo futuro, fino ad arrivare a una donna incinta su cinque che ne soffre. Secondo uno studio sul campo condotto in uno degli Stati indiani nell'ambito del progetto "*Diabetes in Pregnancy' Awareness and Prevention*", nella maggior parte delle donne in gravidanza sottoposte a screening nelle aree urbane, semiurbane e rurali, la prevalenza del GD è risultata pari al 17,8% nelle aree urbane, al 13,8% nelle aree semiurbane e al 9,9% nelle aree rurali [11, 12, 13, 14, 15, 16].

Il GD può portare allo sviluppo di molti disturbi associati alla gravidanza, come il polidramnios, la pre-eclampsia, il travaglio prolungato, il travaglio ostruito, il parto cesareo, l'atonia uterina, l'emorragia post-partum, le infezioni e la progressione della retinopatia, che sono le principali cause globali di morbidità e mortalità materna. Inoltre, il GD può comportare anche rischi per il feto, tra cui aborto spontaneo, morte intrauterina, nati morti, malformazioni congenite, lesioni alla nascita, ipoglicemia neonatale e sindrome da distress respiratorio infantile.

Gli effetti clinici a lungo termine del GD contribuiscono in modo significativo all'onere delle malattie non trasmissibili in molti Paesi [17, 18].

L'abitudine di stare seduti aumenta il rischio di diabete e malattie cardiache?

Secondo un nuovo studio, le donne anziane stanno sedute da 8,5 a 9 ore al giorno, con conseguenze sui livelli di insulina e sul BMI.

0 secondi di 1 minuto, 21 secondi - Volume 0%

2. EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLA GD

Durante la gravidanza normale, la resistenza all'azione dell'insulina aumenta. Nella maggior parte delle gravidanze, il pancreas è in grado di soddisfare l'aumento della richiesta di insulina e di mantenere il livello normale di glucosio nel sangue. Al contrario, le donne che sviluppano il GD hanno una risposta delle cellule beta alterata, con conseguente secrezione di insulina insufficiente a soddisfare l'aumentata richiesta di insulina. Le probabilità di sviluppare il GD tendono ad aumentare per i seguenti fattori:

- Età: a causa della diminuzione della riserva di cellule beta pancreatiche dovuta all'età.
- Obesità: porta a un aumento della resistenza all'insulina, ulteriormente aggravata dalla gravidanza.
- Fumo: aumenta la resistenza all'insulina e diminuisce la secrezione di insulina.
- Sindrome dell'ovaio policistico: è associata a insulino-resistenza e obesità.
- Antenati non caucasici.
- Storia familiare di diabete di tipo 2.
- Assunzione di una dieta a basso contenuto di fibre e ad alto indice glicemico.
- Aumento di peso.
- Mancanza di attività fisica: l'esercizio fisico aumenta la sensibilità all'insulina.
- GD precedente: la GD si ripresenta in ben l'80% delle gravidanze successive.

Si ritiene che i prodotti della placenta, tra cui il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e la somatomammotropina corionica umana, svolgano un ruolo patologico nell'indurre l'insulino-resistenza materna. L'insulino-resistenza si osserva a livelli massimi nel terzo trimestre di gravidanza. Le donne che sviluppano il GD hanno una funzione delle cellule beta compromessa in modo patologico, il che le rende incapaci di adattarsi alla gravidanza. Nel GD, come nel diabete di tipo 2, il deficit della funzione delle cellule beta è solitamente multifattoriale e poligenico. Tuttavia il diabete autoimmune e il diabete giovanile ad insorgenza matura (MODY [*Maturity-Onset Diabetes of Youth*]) possono occasionalmente essere riconosciuti come GD, quando vengono rilevati in gravidanza a seguito di un aumento del fabbisogno insulinico. L'iperglicemia in tarda gravidanza è associata a macrosomia e ipoglicemia neonatale, iperbilirubinemia e ipocalcemia, nonché a esiti materni avversi, tra cui ipertensione gestazionale, pre-eclampsia e parto cesareo [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

3. DIAGNOSI STRATEGICA DEL GD

Le evidenze internazionali e i protocolli standard suggeriscono delle linee guida precise per lo screening del GD nelle donne in gravidanza.

Le linee guida americane e canadesi raccomandano uno screening universale in due fasi. Si include uno screening con test della glicemia di 1 ora da 50 g (>140 mg/dL viene considerato positivo). Le donne che risultano positive allo screening vengono sottoposte a un test di tolleranza del glucosio orale (OGTT [*Oral Glucose Tolerance Test*]) da 100 g e quelle con 2 o più valori anomali di glucosio nel sangue ricevono la diagnosi di diabete gestazionale.

Le linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), di Regno Unito e Australia, raccomandano uno screening leggermente diverso, basato sul rischio. Viene racco-

mandato un OGTT di 2 ore da 75 g. Alle donne con glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL e glicemia postprandiale (PP) ≥ 140 mg/dL viene diagnosticata la GD [36, 37].

L'OMS e la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) approvano lo screening universale per la GD a 24-28 settimane di gestazione utilizzando la glicemia da 75 g di 2 ore (a digiuno ≥ 126 mg/dL e in PP ≥ 140 mg/dL).

Quasi tutte le linee guida concordano sulla gestione della GD utilizzando la terapia nutrizionale medica (MNT [*Medical Nutrition Therapy*]), che è un piano dietetico standard per le madri con diagnosi di GD e se necessario terapia insulinica. Recentemente, le evidenze mondiali hanno concluso che la tradizionale biguanide-metformina è sicura ed efficace per la gestione della GD dopo 20 settimane di gestazione, se il livello di glucosio nel sangue non riesce ad essere con la MNT [38, 39, 40, 41, 42].

Le donne con GD in gravidanza devono essere gestite con la terapia medica nutrizionale (MNT) e la metformina o l'insulina, a seconda delle necessità. Nel periodo post-partum, l'OGTT deve essere ripetuto a 6 settimane dal parto; se la glicemia è < 140 mg/dL, le donne devono essere sottoposte annualmente a un test della glicemia postprandiale (PPBS [*Post Prandial Blood Screening*]) [43, 44].

3.1 TEST E GESTIONE DEL GD

Idealmente, tutte le donne in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a screening per il diabete gestazionale, soprattutto quelle che presentano uno o più dei fattori di rischio sopra descritti.

Sono necessarie delle risorse umane preparate per gestire i casi dopo la diagnosi. Il test per il GD è raccomandato due volte durante l'assistenza pre-natale (ANC [*Ante Natal Care*]).

Il primo test deve essere effettuato durante la prima visita prenatale, al primo momento utile durante la gravidanza. Se il risultato del primo test è negativo, il test deve essere ripetuto tra il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. È importante

eseguire un secondo test perché la maggior parte delle donne in gravidanza sviluppa un'intolleranza al glucosio nel sangue durante il periodo tra le 24 e le 28 settimane. Nella maggior parte dei casi, un terzo delle donne positive al GD viene diagnosticato durante il primo trimestre. Pertanto, il test viene ripetuto dopo il secondo trimestre.

Tra i due test devono intercorrere almeno 4 settimane. Il test deve essere eseguito per tutte le donne incinte, anche se si presentano in ritardo di gravidanza per l'ANC. Tuttavia, se la donna ha superato le 28 settimane di gravidanza, deve essere eseguito un solo test se si tratta della prima visita per l'ANC [45, 46, 47, 48, 49, 50, 51].

3.2 METODOLOGIA DI DIAGNOSI

Il seguente protocollo a tappe è conforme alle linee guida dell'OMS per lo screening delle donne in gravidanza:

- Il test si esegue con l'assunzione di 75 g di glucosio per via orale disciolti in circa 300 ml di acqua, indipendentemente dal fatto che la gestante sia a digiuno o non a digiuno; segue la misurazione del livello di glucosio nel sangue con un glucometro standardizzato per il plasma dopo 2 ore dall'ingestione (glicemia postprandiale).
- Se entro 30 minuti dall'assunzione di glucosio per via orale la madre vomita, il test deve essere ripetuto il giorno successivo. Se il vomito si verifica dopo 30 minuti, il test continua.
- Il livello soglia di glucosio nel sangue ≥ 140 mg/dL è considerato il limite per la diagnosi di GD [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61].

4. LINEE GUIDA DA ADOTTARE SU SCALA INTERNAZIONALE PER LA GESTIONE DEL GD

4.1 PRINCIPI GUIDA

Tutte le donne incinte che risultano positive al primo test per il GD devono essere sottoposte a terapia nutrizionale medica (MNT) e a esercizio fisico per 2 settimane. Viene consigliato di camminare o fare esercizio fisico per almeno 30 minuti al giorno.

Dopo 2 settimane di MNT ed esercizio fisico, è necessario eseguire un PPBS (post-pasto) di 2 ore. Tutti i protocolli standardizzati per la gestione del GD suggeriscono una gestione iniziale rigorosamente con MNT ed esercizio fisico. Se il diabete non è controllato con la sola MNT (ovvero con modifiche dello stile di vita), si raccomanda la terapia con metformina o insulina.

Se la PPBS a 2 ore è <120 mg/dL, il test deve essere ripetuto come previsto dal protocollo per le gravidanze ad alto rischio, vale a dire con otto test (quattro regolari e quattro supplementari). Si raccomanda di eseguire almeno un test al mese durante il secondo e terzo trimestre. Ulteriori test di follow-up possono essere eseguiti secondo le raccomandazioni del ginecologo. Se la PPBS a 2 ore è ≥ 120 mg/dL, è necessario iniziare la gestione medica (metformina o terapia insulinica) secondo le linee guida (Figura 1) [62, 63, 64, 65, 66].

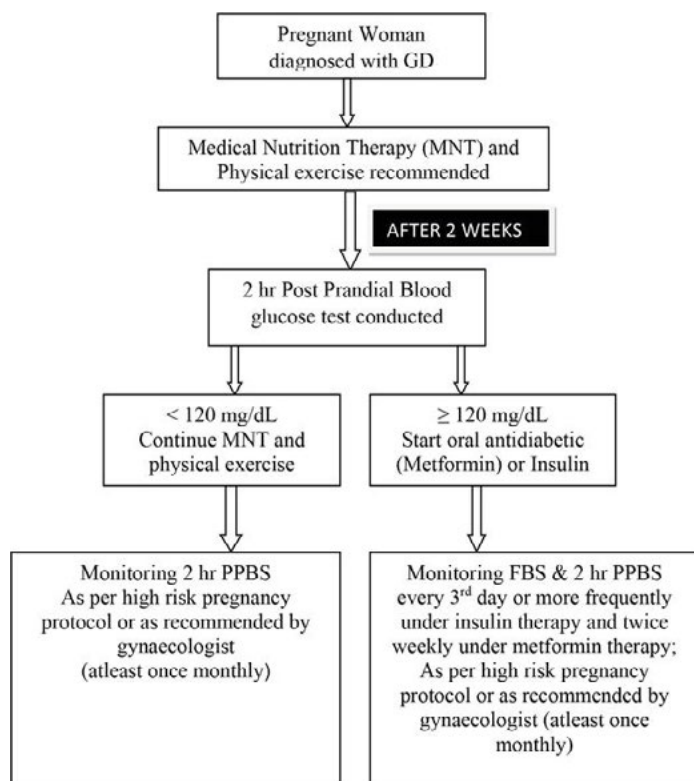


Figura 1. Protocollo di gestione sanitaria standard per le donne in gravidanza con GD.

4.2 TERAPIA NUTRIZIONALE MEDICA (MNT)

4.2.1 Alimentazione sana durante la gravidanza

Tutte le donne in gravidanza affette da GD dovrebbero sottoporsi a terapia nutrizionale medica (MNT) non appena viene formulata la diagnosi. La MNT per la GD prevede innanzitutto un piano alimentare bilanciato e controllato dai carboidrati che favorisce:

- Nutrizione ottimale per la salute materna e fetale

- Energia adeguata per un appropriato aumento di peso gestazionale
- Raggiungimento e mantenimento della normoglicemia [67, 68]

4.3 IL SIGNIFICATO DELLA VALUTAZIONE DEL PIANO NUTRIZIONALE INDIVIDUALIZZATO NELLA GD

La valutazione della dieta o del piano nutrizionale nella GD è un criterio importante per la diagnosi e il successivo follow-up dello sviluppo della madre e del feto. Il piano nutrizionale deve essere individualizzato da paziente a paziente, in modo da poter valutare accuratamente lo stato nutrizionale della donna. Questa valutazione comprende la definizione dell'indice di massa corporea (BMI) o della percentuale di peso desiderabile durante la gravidanza fino all'aumento di peso ottimale per tutta la durata della gravidanza [24, 69].

4.4 MONITORAGGIO DELL'APPORTO CALORICO NELLA GD

Il fabbisogno energetico dell'organismo durante la gravidanza aumenta molto rispetto allo stato di non gravidanza. Considerare il fabbisogno nutrizionale come individuale è molto utile per determinare il fabbisogno energetico e apportare modifiche al piano alimentare in base ai modelli di variazione del peso.

Normalmente il monitoraggio delle calorie non è motivo di preoccupazione nel primo trimestre, a meno che la donna non sia sottopeso. Il monitoraggio del fabbisogno energetico diventa più significativo durante il secondo e il terzo trimestre. L'apporto calorico deve essere sufficiente per un adeguato aumento di peso durante la gestazione.

Idealmente, per una donna media, un aumento di peso di 10-12 kg è considerato normale durante la gravidanza; durante il secondo e terzo trimestre si raccomanda un apporto supplementare di 350 kcal al giorno rispetto al fabbisogno per gli adulti.

La restrizione calorica severa è severamente vietata perché può causare chetonemia e chetonuria nella madre e compromettere la crescita fisica e mentale della prole (Tabelle 1 e 2) [70, 71, 72].

S. no.	Stile di vita	Fabbisogno energetico in gravidanza	Fabbisogno energetico totale (kcal/giorno)
1.	Sedentario	1900 + 350	2250
2.	Moderatamente attivo	2230 + 350	2580
3.	Attivo	2850 + 350	3200

Tabella 1. *Fabbisogno energetico in base allo stile di vita.*

S. no.	Indice di massa corporea	Fabbisogno calorico
1.	<18,5 (sottopeso)	Fabbisogno calorico in base all'attività + 500 kcal/giorno
2.	18,5-22,9 (normale)	Fabbisogno calorico in base all'attività svolta
3.	23-24,9 (sovrappeso)	Fabbisogno calorico in base all'attività svolta
4.	>25 (obesi)	Fabbisogno calorico per attività-500 kcal/giorno

Tabella 2. *Fabbisogno calorico in base all'indice di massa corporea (BMI).*

Il fabbisogno energetico può essere calcolato come segue:

Fabbisogno energetico (kcal/giorno) = $BMR \times PALE$ fabbisogno energetico kcal/giorno = $BMR \times PAL$ E1

*BMR = tasso metabolico basale [*Basal Metabolic Rate*]; *PAL = livello di attività fisica [*Physical Activity Level*].

Dove il tasso metabolico basale (BMR) per una donna adulta di età compresa tra i 18 e i 30 anni è calcolato come $14 \times BW$ (kg) + 471 e allo stesso modo il BMR per le donne adulte di età compresa tra i 30 e i 60 anni è $8,3 \times BW$ (kg) + 788 (*BW = peso corporeo [*Body Weight*]).

4.4.1 Apporto giornaliero di carboidrati

I carboidrati sono essenziali sia per la madre che per il bambino. Sono la fonte principale di glucosio nel sangue. Perciò il tipo, la quantità e la frequenza dell'assunzione di carboidrati influenzano notevolmente il livello di glucosio nel sangue.

I carboidrati devono essere distribuiti in modo uniforme negli alimenti della tabella alimentare giornaliera per evitare un livello elevato di glucosio nel sangue. È meglio distribuire i carboidrati in tre piccoli pasti e due o tre spuntini piuttosto che fare tre pasti abbondanti [8, 73, 74, 75, 76, 77, 78].

I carboidrati complessi (i cereali integrali come l'avena, la verdura e la frutta) dovrebbero essere preferiti ai carboidrati semplici, come gli alimenti con molti zuccheri aggiunti o il miele. Anche annotare le porzioni di carboidrati che la madre consuma durante il giorno aiuta ad assumere la giusta quantità di carboidrati [79].

4.4.2 Assunzione giornaliera di grassi

L'assunzione complessiva di grassi da parte di una donna incinta deve essere pianificata in modo tale che i grassi saturi, come il burro, l'olio di cocco, l'olio di palma, la carne rossa, la carne d'organo e il latte intero, rappresentino meno del 10% delle calorie totali. Il colesterolo alimentare deve essere inferiore a 300 mg/dL. Nei pazienti obesi e in sovrappeso, una dieta a

basso contenuto di grassi può contribuire a rallentare l'aumento di peso [80].

4.4.3 Assunzione giornaliera di proteine

Le proteine sono un elemento dietetico molto importante per la crescita e la salute del feto.

Per soddisfare l'aumento della domanda, si raccomandano almeno tre porzioni di alimenti proteici al giorno. Il latte e i prodotti lattiero-caseari, le uova, il pesce, il pollo, i legumi, la frutta secca, ecc. sono tutte fonti ricche di proteine che una madre può assumere durante la gravidanza [80].

5. FARMACOTERAPIA DELLA GD CON METFORMINA E INSULINA

Il protocollo di trattamento per il diabete gestazionale, ampiamente condiviso, prevede la terapia con metformina o insulina per la gestione clinica delle donne in gravidanza con diagnosi di GD non controllabile con la sola MNT. L'insulina è il primo farmaco scelto per le madri con GD.

Il vantaggio della terapia insulinica rispetto alla metformina è che può essere iniziata in qualsiasi momento della gravidanza per la gestione della GD. Se la gestazione è inferiore alle 20 settimane e la terapia medico-nutrizionale (MNT) non è efficace nel controllare i livelli di glucosio nel sangue, si dovrebbe iniziare l'insulina, mentre la metformina può essere presa in considerazione per la gestione clinica della GD solo dopo le 20 settimane di gestazione.

La terapia con metformina può essere iniziata a 20 settimane di gravidanza, se la MNT da sola non è stata in grado di controllare la glicemia. Nei casi in cui la glicemia della donna non sia controllata nemmeno con la dose massima di metformina e MNT, la terapia deve essere passata alla terapia insulinica. La dose di metformina è di 500 mg BID per via orale fino a una dose massima di 2 g/die.

L'incidenza di ipoglicemia e aumento di peso con la metformina è inferiore a quella dell'insulina. Se è necessaria l'insulina in dosi elevate, si può aggiungere la metformina al trattamento. Le donne in gravidanza in terapia insulinica dovrebbero tenere dello zucchero/glucosio in polvere a portata di mano, per trattare l'ipoglicemia qualora si verifichi [81, 82, 83, 84].

5.1 EFFETTI COLLATERALI COMUNI CON LA METFORMINA

- Diarrea
- Nausea
- Dolore allo stomaco
- Bruciore di stomaco
- Acidosi lattica
- Glicemia bassa

5.2 TIPI DI INSULINE

A differenza delle pazienti con diabete non gravide, che hanno molte scelte per controllare il glucosio, i casi di GD in gravidanza rappresentano una grossa sfida per i medici quando si tratta di scegliere i farmaci. Negli ultimi anni si sono provate diverse nuove insuline, nuovi sistemi di somministrazione e concentrazioni più alte di insuline esistenti. Con l'allarmante aumento della popolazione con diabete gestazionale, la richiesta di nuove insuline sarà sempre maggiore; di conseguenza, la comprensione di queste insuline diventa fondamentale. Sono inoltre necessari ulteriori studi farmacocinetici e farmacodinamici di queste insuline in gravidanza [85].

5.2.1 Insulina a breve durata d'azione e analoghi dell'insulina ad azione rapida

5.2.1.1 Insulina regolare (U-100)

È identica all'insulina umana e viene sintetizzata nei batteri *Escherichia coli*. Viene utilizzata prima del pasto per compensare l'apporto di carboidrati. L'inizio dell'azione è a circa 30 minuti, con variabilità da 10 a 75 minuti. Il picco d'azione si raggiunge a 3 ore (intervallo da 20 minuti a 7 ore) e la durata complessiva

dell'azione è di circa 8 ore. Le fiale di U-100 possono rimanere a temperatura ambiente per 31 giorni [86].

5.2.1.2 Insulina regolare (U-500)

È identica all'insulina umana, ma più concentrata rispetto alla formulazione U-100; anche il suo profilo farmacocinetico è diverso da quello di U-100. L'insorgenza è a ~ 30 minuti, ma la durata d'azione può arrivare a 24 ore. L'insorgenza è a circa 30 minuti, ma la durata d'azione può arrivare fino a 24 ore. L'ipoglicemia grave può verificarsi 24 ore dopo la dose iniziale, anche se ci sono rapporti clinici che suggeriscono che in gravidanza l'ipoglicemia grave è rara con l'insulina U-500. Sono necessarie da due a tre iniezioni al giorno e una fiala di U-500 ha una durata di 40 giorni a temperatura ambiente durante il suo utilizzo [87, 88, 89].

5.2.1.3 Insulina aspartato

Viene prodotta in un tipo di lievito, il *Saccharomyces cerevisiae*, ed è omologa all'insulina umana. Deve essere assunta 5-10 minuti prima dei pasti. Può essere somministrata sotto forma di iniezioni o con un microinfusore di insulina. Il tempo di picco della concentrazione è compreso tra 40 e 50 minuti e la durata d'azione è di 3-5 ore. È disponibile anche sotto forma di penna, penfill e fiale che conservano la loro potenza farmacologica per almeno 28 giorni, a temperatura ambiente durante l'uso. Il rischio di sviluppare ipoglicemia con l'insulina aspartato è minore rispetto all'insulina normale, anche se i pazienti allergici al lievito devono evitarla perché potrebbe causare una reazione al sito [90].

5.2.1.4 Insulina lispro (U-100 e U-200)

È un analogo al precedente, ma prodotto in *Escherichia coli*. L'inizio dell'azione è di 10-15 minuti, il picco d'azione si raggiunge in 30-90 minuti e la durata d'azione è di 3-4 ore. Le iniezioni intraperitoneali sono preferite per il massimo assorbimento e la più breve durata d'azione. Può essere utilizzato sotto forma di pompe di insulina o con iniezioni multiple giornaliere. Le for-

mulazioni U-100 e U-200 sono bioequivalenti e presentano la stessa farmacocinetica. L'insulina lispro U-200 è disponibile solo in penne per evitare errori di somministrazione. Penne, penfill e fiale possono essere conservate per 28 giorni a temperatura ambiente durante l'uso [91].

5.2.2 Insuline intermedie e analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione

5.2.2.1 Insulina isofana (NPH)

Si tratta di insulina U-100 ad azione intermedia. È prodotta in *Escherichia coli* ed è identica all'insulina umana disponibile in sospensione. L'inizio dell'azione è di 1-2 ore, con un picco d'azione medio di 4 ore (range di 4-8 ore). La durata d'azione è di 10-20 ore. Le fiale rimangono utilizzabili per 31 giorni a temperatura ambiente, mentre le penne possono essere utilizzate per 14 giorni [92].

5.2.2.2 Insulina detemir (U-100)

Si tratta di un analogo dell'insulina a lunga durata d'azione prodotto in *S. cerevisiae*. Uno degli inconvenienti di questa formulazione è che può provocare una reazione nei pazienti allergici al lievito. Il Detemir non ha un picco d'azione definito, ma l'azione farmacologica dura fino a 20 ore. Il tempo di insorgenza dell'azione varia da 1 a 2 ore. La penna e il flacone possono essere utilizzati fino a 42 giorni a temperatura ambiente. Le probabilità di sviluppare ipoglicemia con il detemir sono minori rispetto all'NPH, per le donne in gravidanza [93].

5.2.2.3 Insulina glargine (U-100)

È un analogo a lunga durata d'azione prodotto in *Escherichia coli*. Si differenzia dagli altri analoghi per la sua distribuzione nel plasma; la soluzione acida viene neutralizzata nel tessuto sottocutaneo per formare microprecipitati. Questi microprecipitati rilasciano lentamente la glargina nell'arco di 24 ore, senza un picco definito. L'inizio dell'azione è dopo 1-2 ore. Le fiale e le penne sono riutilizzabili per 28 giorni a temperatura ambiente.

5.2.2.4 Insulina degludec U-100 e U-200

Si tratta di analoghi a lunga durata d'azione approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel settembre 2015. La U-100 e la U-200 sono considerate bioequivalenti. L'insulina degludec viene estratta mediante la tecnologia del DNA ricombinante implementate in *S. cerevisiae*, per evitare potenziali reazioni al lievito, se il paziente è allergico. Il lento assorbimento nel sangue e l'azione prolungata dell'insulina degludec sono attribuiti alla formazione di multiesameri solubili. Inizia la sua azione dopo ~ 1 ora e richiede 8 giorni per diventare stazionaria; una volta raggiunto questo stato, la sua durata d'azione è di 42 ore. Di solito viene somministrata una volta al giorno in qualsiasi momento della giornata, per via della sua lunga durata d'azione. I pazienti non conformi possono iniettarsi la dose a intervalli di 8-40 ore senza che si verifichino diminuzioni significative dell'emoglobina glicosilata (HbA1C) rispetto all'assunzione quotidiana alla stessa ora. La U-100 degludec e la U-200 degludec sono dispensate solo in penne per ridurre gli errori di somministrazione. Le penne si conservano fino a 56 giorni a temperatura ambiente durante l'uso [93].

5.3 NUOVO SISTEMA DI SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI PER L'INSULINA

L'insulina in polvere per inalazione è una nuova forma di insulina introdotta negli ultimi anni. È stata approvata dalla FDA nel 2014. L'insulina umana inalata è prodotta in *Escherichia coli* e viene adsorbita su particelle carrier di fumaril diketopiperazina e polisorbato 80. La polvere per inalazione è equivalente come unità all'insulina lispro. La sua insorgenza è di 12-15 minuti e impiega ~ 57 minuti per raggiungere i livelli di picco nel plasma. La durata d'azione è di ~ 2 ore. L'insulina umana inalata è controindicata nei pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica, in quanto può far peggiorare il broncospasmo cronico. I blister sigillati a temperatura ambiente devono essere gettati dopo 10 giorni. Se conservati in frigorifero, sono utilizzabili fino a 1 mese (Figura 2) [94, 95].

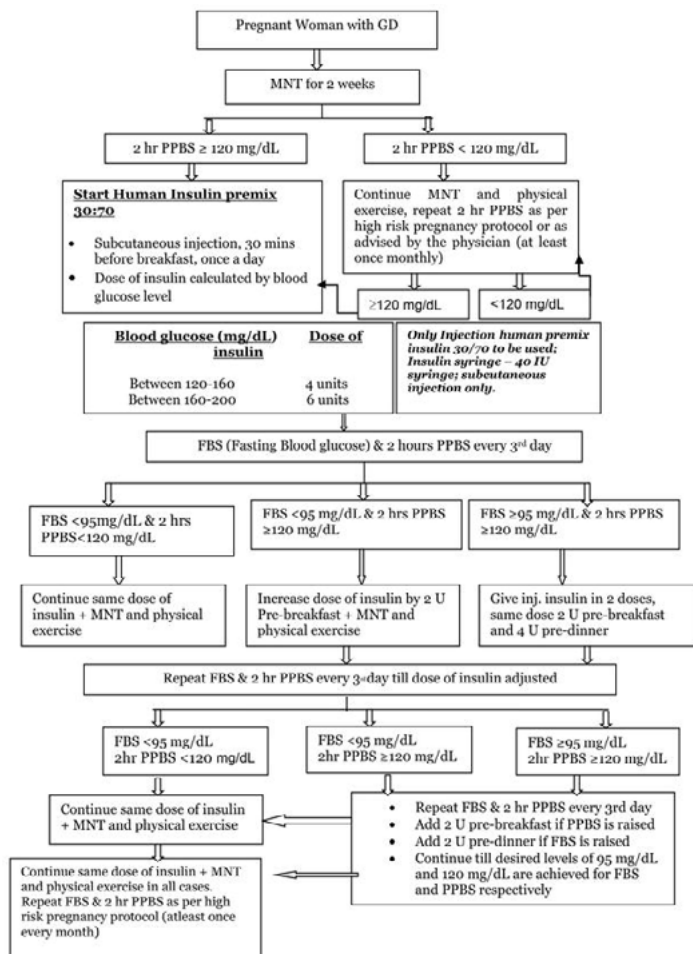


Figura 2. Terapia insulinica per il GD*.

5.4 GLIBURIDI – NUOVI FARMACI IPOGLICEMIZZANTI

Una novità tra gli agenti che abbassano il glucosio sono i gliburidi. Si tratta di una classe di farmaci ipoglicemizzanti orali utilizzati per la gestione del diabete mellito di tipo II. Dal punto di vista farmacologico, siamo nella classe delle sulfoniluree

dei secretagoghi dell'insulina. Questi agenti stimolano le cellule β del pancreas al rilascio di insulina. I membri di questa classe hanno diversi siti di legame sul recettore delle cellule β del pancreas. Anche la dose, la velocità di assorbimento, la durata d'azione e la via di eliminazione differiscono dagli agenti ipoglicemizzanti convenzionali. Oltre ad abbassare direttamente il livello di glucosio nel sangue, la gliburide aumenta l'utilizzo periferico del glucosio, diminuisce la gluconeogenesi epatica e può aumentare il numero e la sensibilità dei recettori dell'insulina. La gliburide si è dimostrata più vantaggiosa rispetto all'insulina perché l'aumento di peso ad essa associato è minore rispetto a quello dell'insulina. Tuttavia, uno dei suoi difetti è che può causare ipoglicemia e richiede un'assunzione costante di cibo per ridurre questo rischio. Il rischio di ipoglicemia aumenta nei soggetti anziani, debilitati e malnutriti. È stato dimostrato che la gliburide riduce la glicemia a digiuno, la glicemia postprandiale e i livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c). Viene metabolizzata nel fegato. I suoi metaboliti sono escreti nelle urine e nelle feci in proporzioni quasi uguali [96].

5.4.1 Indicazioni

Viene prescritta l'assunzione al momento del pasto per abbassare il livello di glucosio nel sangue nei pazienti affetti da diabete mellito non insulino-dipendenti in cui l'iperglicemia non può essere controllata con la sola dieta.

5.4.2 Emivita (t 1/2) e durata d'azione

L'emivita del farmaco non alterato è compresa tra 1 e 2 ore, mentre i suoi metaboliti hanno un'emivita prolungata di 10 ore. La durata d'azione è di 12-24 ore.

5.4.3 Effetti collaterali

Possono verificarsi nausea, bruciore di stomaco, senso di pienezza di stomaco e aumento di peso.

5.4.4 Precauzioni

Controindicato nei pazienti ipersensibili.

Dato l'elevato rischio di ipoglicemia ad esso associato, bisogna invitare i pazienti ad astenersi dalla guida, dall'uso di macchinari o da qualsiasi attività che richieda uno stato vigile o la visione chiara, poiché i bassi livelli di glucosio nel sangue possono causare sonnolenza, affaticamento e visione offuscata.

L'assunzione di alcolici deve essere evitata durante la terapia, poiché aggrava l'ipoglicemia e può causare una reazione simile al disulfiram.

Gli anziani possono essere più sensibili agli effetti collaterali di questo farmaco, in particolare al calo di zuccheri nel sangue.

Durante la gravidanza, questo farmaco deve essere utilizzato solo in caso di necessità grave. La gravidanza può causare o peggiorare il diabete.

Se si usa la gliburide, si può passare all'insulina almeno 2 settimane prima del termine della gravidanza, perché la gliburide rischia di abbassare la glicemia nel neonato.

Non è noto se questo farmaco passi nel latte materno. Tuttavia, farmaci simili passano nel latte materno [97].

5.5 MONITORAGGIO DEI LIVELLI DI GLUCOSIO NEL SANGUE DELLE MADRI CON GD

Il monitoraggio della glicemia nei casi di diabete gestazionale rimane un argomento controverso tra i medici di tutto il mondo. Vari studi di coorte propongono procedure diverse per il monitoraggio del livello di glucosio nel sangue. Alcuni suggeriscono la valutazione dei livelli di HbA1C come parametro accurato; altri suggeriscono l'ecografia e l'analisi di laboratorio dei livelli di glicemia postprandiale ogni 2 settimane. Per le donne i cui livelli di glucosio a digiuno rimangono <105 mg/dL il disturbo può essere gestito con la sola terapia medica nutrizionale, mentre per quelle i cui livelli di glucosio nel sangue sono >105 mg/dL si richiede un'assistenza medica aggiuntiva, compresa la terapia insulinica. Anche la circonferenza addominale fetale (AC) è con-

siderata un parametro fondamentale per il monitoraggio delle madri con GD. Se la CA fetale è al <70° percentile a 30 settimane, gli esiti perinatali saranno privi di complicanze con una gestione continua della terapia dietetica e senza autocontrollo del glucosio. Il rischio troppo elevato di macrosomia è attribuito alle donne con una CA fetale al >70° percentile a 30 settimane. Tali gravidanze trarranno beneficio solo da una riduzione aggressiva del glucosio mediante terapia insulinica. Gli obiettivi di glucosio a digiuno o preprandiale di 60-80 mg/dL devono essere raggiunti in questi casi per eliminare l'eccesso di rischio di nati morti [98, 99, 100, 101].

5.6 IPOGLICEMIA

L'ipoglicemia è rara nelle donne con GD che assumono solo MNT; il rischio di sviluppare ipoglicemia è tuttavia aumentato nelle donne in farmacoterapia, cioè insulina o metformina. L'ipoglicemia comporta grandi rischi per la salute del feto. Pertanto, la gestione dell'ipoglicemia è un aspetto cruciale anche nel GD. Se l'ipoglicemia è asintomatica, i risultati del BGL devono essere confermati prima di iniziare il trattamento (Tabella 3) [102].

Ipoglicemia	Considerazioni
Criteri	<i>Ipoglicemia lieve:</i> Il livello di glucosio nel sangue è <4,0 mmol/L e può essere o meno associato ai sintomi di un basso livello di glucosio nel sangue; <i>Ipoglicemia grave:</i> Il livello di glucosio nel sangue è molto basso, generalmente <3,0 mmol/L, ed è associato a confusione e potenziale perdita di coscienza. La donna necessita di assistenza da parte di terzi per gestire l'episodio.
Cause	Attività fisica intensa; Sovradosaggio di insulina; Mancanza o inadeguatezza di carboidrati nei pasti; Consumo di alcol (riduce la glicemia)
Sintomi	Fame; Lieve giramento di testa/mal di testa; Sudorazione/ tremore/debolezza; Fastidi intorno alle labbra; Irritabilità; Visione offuscata; L'ipoglicemia grave (quando non si è in grado di autotrattarla) può portare a confusione e perdita di coscienza e richiede un trattamento medico urgente.

Trattamento	Consumare una porzione da 15 g di carboidrati ad azione rapida (uno dei seguenti): 5-7 caramelle al glucosio; Bicchiere di bibita ricca di calorie; Tre cucchiaini colmi di zucchero o miele sciolti in acqua; Se dopo 15 minuti i sintomi persistono o se il BGL è inferiore a 4.0 mmol/L, ripetere una dose di carboidrati ad azione rapida; Non sovratrattare con carboidrati ad azione rapida perché ciò può portare a un'iperglicemia di rimbalzo; Quando il BGL è di 4,0 mmol/L o superiore, mangiare carboidrati a più lunga durata; Fare uno spuntino (per esempio un panino o un bicchiere di latte) o il pasto abituale se entro 30 minuti; Evitare un trattamento eccessivo dell'ipoglicemia con conseguente iperglicemia; Documentare il BGL e l'ora dell'episodio ipoglicemico.
Gestione dello stile di vita	Pianificare pasti regolari con un adeguato apporto di carboidrati; Preparare e portare sempre con sé uno spuntino (anche durante l'attività fisica); Cercare di assumere l'insulina a lunga o media durata d'azione alla stessa ora ogni giorno; Identificare i fattori causali dell'episodio ipoglicemico ed evitarli/mitigarli per il futuro; Portare sempre con sé un misuratore di glicemia in modo da poter controllare il BGL in caso di sintomi.

Tabella 3. Aspetti relativi all'ipoglicemia nelle donne in trattamento con ipoglicemizanti orali o insulina.

6. ASSISTENZA OSTETRICA SPECIALE PER LE DONNE IN GRAVIDANZA AFFETTE DA GD

6.1 ASSISTENZA PRENATALE (ANC)

L'assistenza prenatale sono i controlli regolari che consentono ai medici di trattare e prevenire potenziali problemi di salute nel corso della gravidanza e di promuovere stili di vita sani a beneficio sia della madre che del bambino. Nel caso delle donne incinte affette da GD, esse devono essere attentamente monitorate. Le donne affette da GD diagnosticate prima delle 20 settimane di gravidanza vengono sottoposte a un'indagine anatomica fetale tramite ecografia entro le 18-20 settimane di gravidanza.

A 28-30 settimane di gestazione si deve eseguire un'ecografia di crescita fetale, da ripetere a 34-36 settimane di gestazione. L'intervallo tra le due ecografie deve essere di almeno 3 settimane e deve includere la biometria fetale e la stima del liquido amniotico.

Nelle donne GD che presentano un livello di glucosio nel sangue non controllato o qualsiasi altra complicazione della gravidanza, le visite prenatali devono essere programmate almeno una volta al mese come da protocollo per le gravidanze ad alto rischio.

A ogni visita ANC è clinicamente importante monitorare la crescita fetale anomala e del volume del liquido amniotico, rispettivamente per il ritardo di crescita e il polidramnios. Le donne gravide con GD devono essere monitorate diligentemente per l'ipertensione gestazionale, la proteinuria e altre complicanze ostetriche.

Gli steroidi prenatali nelle donne gravide con GD tra le 24 e le 34 settimane di gestazione che richiedono un parto prematuro devono essere somministrati secondo delle linee guida standardizzate. La maggior parte delle linee guida, come la FIGO, suggeriscono l'iniezione di desametasone. Il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue deve essere effettuato con maggiore attenzione nelle 72 ore successive all'iniezione. In caso di aumento dei livelli di glucosio nel sangue durante questo periodo, è necessario modificare la dose di insulina [103, 104, 105].

6.2 MONITORAGGIO DELLA SALUTE FETALE NELLE DONNE IN GRAVIDANZA CON GD

Il tasso di morbidità fetale nelle donne in gravidanza con GD è superiore a quello delle donne normali. Questo rischio è ulteriormente accelerato nelle donne in gravidanza sottoposte a trattamento farmacologico. Per questo motivo è necessaria una vigile sorveglianza del feto con monitoraggio della frequenza cardiaca mediante auscultazione a ogni visita prenatale [105, 106].

6.3 GESTIONE DEL PARTO IN CASO DI GD

Le donne in gravidanza con GD ma con livelli di glucosio nel sangue ben controllati (PPBS a 2 ore <120 mg/dL) possono partorire presso le strutture sanitarie come le donne in gravidanza standard. Tuttavia, le donne gravide con GD in terapia insulinica con livelli non controllati di glucosio nel sangue (PPBS di 2 ore ≥ 120 mg/dL) con MNT ed esercizio fisico e metformina o fabbisogno di insulina a >20 U/die, alla 34esima-36esima settimana devono essere indirizzate ai centri Comprehensive Emergency Obstetric Care (CEmOC), con la supervisione di un ginecologo, per la pianificazione del parto [107].

6.4 TEMPI DEL PARTO

La maggior parte delle gravidanze GD è associata a un ritardo nella maturazione polmonare del feto; pertanto, il parto di routine prima delle 39 settimane non è raccomandato. Questi casi devono essere ricoverati in struttura o possono essere tenuti in una casa di attesa per il parto con un ginecologo disponibile 24 ore su 24 per il monitoraggio.

La gestione dei tempi del parto nelle madri con GD è molto importante se le donne in gravidanza con GD e glicemia ben controllata non hanno partorito spontaneamente; l'induzione del travaglio deve essere programmata a partire dalla 39esima settimana di gravidanza.

Se le donne in gravidanza con GD presentano bassi livelli di glucosio nel sangue, accompagnati da fattori di rischio come ipertensione gestazionale, precedenti nati morti e altre complicanze, questi fattori incidono sul momento del parto individuato dall'ostetrica.

Il parto vaginale è preferito e il taglio cesareo del segmento inferiore (LSCS [*lower segment caesarean section*]) viene praticato solo per indicazioni ostetriche, come nel caso della macrosomia fetale, una condizione in cui il peso stimato del feto è >4 kg e in cui il parto vaginale può causare distocia di spalla nel neonato.

Durante il travaglio è necessario un regolare monitoraggio della glicemia delle gestanti con GD che assumono metformina o insulina. La dose mattutina di insulina/metformina viene sospesa il giorno dell'induzione del travaglio e le gestanti sono sottoposte a un monitoraggio della glicemia ogni due ore.

Bisogna iniziare l'infusione endovenosa con soluzione fisiologica normale (NS) e aggiungere l'insulina regolare in base ai livelli di glucosio nel sangue, come da Tabella 4 [105, 106, 107, 108].

Livello di glucosio nel sangue	Quantità di insulina da aggiungere in 500 ml di NS	Velocità di infusione di NS
90-120 mg/dL	0	100 ml/ora (16 gocce/min)
120 - 140 mg/dL	4 U	100 ml/ora (16 gocce/min)
140 - 180 mg/dL	6 U	100 ml/ora (16 gocce/min)
>180 mg/dL	8 U	100 ml/ora (16 gocce/min)

Tabella 4. Velocità e quantità di infusione di insulina-salina normale in relazione al livello di glucosio nel sangue.

6.4.1 Assistenza neonatale per il bambino di una madre con GD

È prioritaria per prevenire l'ipoglicemia la gestione immediata e tempestiva di tutti i neonati in una struttura adeguata di terapia intensiva neonatale, con particolare attenzione all'allattamento al seno precoce. In qualsiasi situazione di emergenza, i neonati malati devono essere immediatamente rianimati secondo le linee guida standard.

Il monitoraggio dell'ipoglicemia del neonato viene avviato entro un'ora dal parto e ripetuto ogni 4 ore (prima della pop-pata successiva) fino a misurare quattro volte dei valori stabili di glucosio.

Il neonato con un peso normale alla nascita e un livello di glucosio nel sangue di <45 mg/dL è considerato ipoglicemico e deve essere gestito immediatamente. In caso di restrizione della crescita intrauterina (IUGR [*IntraUterine Growth Restriction*]), il limite del livello di glucosio nel sangue dei neonati è <54 mg/dL [108].

6.4.2 Diagnosi di ipoglicemia

Il metodo di analisi dei glucometri non è molto affidabile per la diagnosi di ipoglicemia, poiché la loro precisione cala insieme al livello di glucosio nel sangue. La diagnosi più certa di ipoglicemia è la misurazione della glicemia con metodi di laboratorio consolidati, come il metodo della glucosio ossidasi mediante calorimetro. Tuttavia, se il laboratorio non è disponibile nel luogo del parto, il medico curante può decidere di inviare un campione di glucosio al laboratorio più vicino senza ritardare la fase successiva del processo. Tuttavia, in circostanze avverse, i valori della glicemia ottenuti con i glucometri possono essere presi in considerazione per tutte le fasi operative - se si tratta del benessere del neonato.

6.4.3 Sintomi di ipoglicemia

I sintomi dell'ipoglicemia sono difficili da osservare, poiché nella maggior parte dei casi è asintomatica, variabile e osservata solo in una percentuale ridotta di pazienti o di neonati:

- Stupore o apatia
- Tremori o nervosismo
- Episodi di cianosi
- Convulsioni
- Spasmi apnoici intermittenti o tachipnea

- Grido debole e acuto, zoppia e letargia
- Difficoltà di alimentazione
- Ruotare gli occhi
- Episodi di sudorazione
- Qualsiasi caratteristica clinica inspiegabile nel bambino di madre diabetica

6.4.4 Gestione dell'ipoglicemia nel neonato

Tutti i casi di neonato con ipoglicemia devono essere gestiti nel modo seguente:

6.4.4.1 Fase 1

Indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi di ipoglicemia, se un bambino nasce da una madre con GD, il suo livello di glucosio nel sangue deve essere controllato immediatamente tra 1 e 2 ore dopo la nascita. Se i valori di glucosio nel sangue sono <45 mg/dL, questo deve essere considerato come "ipoglicemia". La gestione primaria in questi casi è che il neonato venga subito attaccato al seno. L'allattamento diretto al seno è il miglior modo di gestire l'ipoglicemia neonatale. Se il neonato non è in grado di succhiare, si deve somministrare il latte materno estratto dalla madre. Se la madre non è in grado di allattare al seno o in caso di assenza di secrezione di latte materno, al bambino deve essere somministrato un qualsiasi alimento artificiale. Se nella struttura sono disponibili centri di gestione dell'allattamento (banche del latte umano), possono essere coinvolti anch'essi nell'alimentazione del bambino.

Dopo un'ora di allattamento al seno del neonato, il livello di glucosio nel sangue deve essere ricontrollato. Se risulta superiore a 45 mg/dL, è necessario garantire un'alimentazione di 2 ore (se non è possibile allattare al seno, si può somministrare un alimento artificiale), spiegando alla madre/ai parenti la situazione e mantenendo il monitoraggio.

6.4.4.2 Fase 2

Se in qualsiasi momento il livello di glucosio nel sangue scende al di sotto di 20 mg/dL, è necessario somministrare immediatamente un'iniezione endovenosa in bolo di destrosio al 10% a 2 mL/kg di peso corporeo del bambino. Questa deve essere seguita da un'infusione endovenosa di destrosio al 10% nel rapporto di 100 mL/kg/giorno. La glicemia deve essere controllata 30 minuti dopo l'inizio dell'infusione. Se il valore è ancora inferiore a 20 mg/dL, il bambino deve essere indirizzato a un centro più avanzato, dove sia disponibile un pediatra [109, 110].

6.4.5 Follow-up post-partum delle donne in gravidanza con GD

L'assistenza post-partum necessaria per le donne con GD è molto simile a quella per le donne senza GD, con la differenza che queste donne sono ad alto rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2 in futuro, anche se nell'80% dei casi il livello di glucosio torna solitamente alla normalità dopo il parto.

L'ANC deve eseguire un OGTT a 75 g (a digiuno e a 2 ore di PP) a 6 settimane dal parto per valutare lo stato glicemico della donna. I cut-off per i livelli plasmatici normali e anormali di glucosio nel sangue nei valori a digiuno e nell'OGTT a 75 g sono [111, 112, 113]:

- Glicemia a digiuno (≥ 126 mg/dL)
- OGTT da 75 g (glicemia a 2 ore)
- Normale (< 140 mg/dL)
- IGT (140-199 mg/dL)
- Diabete (≥ 200 mg/dL)

7. CONCLUSIONE

Questo capitolo riassume tutti gli aspetti clinici del diabete gestazionale, dalla sua fisiopatologia, all'eziologia fino alla sua corretta gestione clinica, sia per la madre con GD che per il neonato. La gravidanza influisce sul metabolismo materno e fetale

e anche nella donna non diabetica possono aver luogo effetti diabetogeni. Tra le donne in gravidanza, il 2-17,8% sviluppa GD. Le alterazioni metaboliche nelle donne in gravidanza normali presentano anche una certa insulino-resistenza che trasferisce il glucosio in modo preferenziale al feto. Per mantenere i livelli di glucosio nel sangue entro un range ristretto, la donna incinta deve di norma aumentare la secrezione di insulina fino a quattro volte. Quando il pancreas non è in grado di compensare l'aumentato fabbisogno di insulina della gravidanza, si verifica il GD con conseguente iperglicemia e iperinsulinemia.

3. FATTORI CHE DETERMINANO L'INSULINO-RESISTENZA MATERNA IN GRAVIDANZA: UNA PANORAMICA AGGIORNATA

Tratto e tradotto da:

Kampmann, U., Knorr, S., Fuglsang, J., & Ovesen, P. (2019). *Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. Journal of diabetes research*, 2019, 5320156.



<https://doi.org/10.1155/2019/5320156>

Abstract

L'insulino-resistenza si modifica durante la gravidanza e nella seconda metà della gravidanza aumenta considerevolmente e può diventare grave, soprattutto nelle donne con diabete gestazionale e di tipo 2. Numerosi fattori come gli ormoni placentari, l'obesità, l'inattività, una dieta non sana e fattori genetici ed epigenetici influenzano l'insulino-resistenza in gravidanza, ma i meccanismi causali sono complessi e non ancora completamente chiari. In questa rassegna proviamo a fornire una panoramica delle numerose componenti che sono state attribuite a contribuire all'insulino-resistenza in gravidanza. La conoscenza delle cause e delle conseguenze dell'insulino-resistenza è di estrema importanza per stabilire il miglior trattamento possibile durante la gravidanza, poiché una grave insulino-resistenza può causare disfunzioni metaboliche nella madre e nella prole, a breve e a lungo termine.

1. INTRODUZIONE

La fisiologia dell'insulino-resistenza durante la gravidanza è affascinante; da un punto di vista evolutivo è progettata per limitare l'utilizzo del glucosio da parte della madre e quindi per trasferire un'adeguata quantità di rifornimento al feto in crescita, che per lo più richiede come fonte di energia il gluco-

sio. Quindi il grado di insulino-resistenza materna che ha luogo durante la gravidanza è associato al flusso di glucosio dalla madre al feto [1]. L'iperglicemia materna porta all'iperglicemia e all'iperinsulinemia fetale, che causano la macrosomia fetale, una delle più comuni e gravi complicanze del diabete materno e dell'obesità. Negli ultimi decenni si è registrato un aumento dell'obesità tra le donne in età riproduttiva, che ha portato a un deterioramento della resistenza fisiologica all'insulina con un impatto negativo sull'ambiente intrauterino, il che influenza la programmazione perinatale e potrebbe portare a disfunzioni metaboliche nella prole.

I fattori che determinano e causano l'insulino-resistenza in gravidanza sono complessi e non ancora completamente svelati, ma in questa rassegna cerchiamo di fornire una panoramica dei fattori ormonali e metabolici che finora sembrano avere un ruolo nello sviluppo dell'insulino-resistenza nella gravidanza umana.

2. LO SVILUPPO DELL'INSULINO-RESISTENZA IN GRAVIDANZA

L'insulino-resistenza è la diminuzione della risposta biologica a una determinata dose di insulina, sia essa endogena o esogena, nel tessuto bersaglio (fegato, muscolo o tessuto adiposo) [2]. In una gravidanza normale, i tessuti materni diventano sempre più insensibili all'insulina. Con l'avanzare della gestazione si osserva una diminuzione del 50-60% della sensibilità all'insulina sia nelle donne con normale tolleranza al glucosio sia in quelle con diabete gestazionale [3]. Nelle donne con una tolleranza al glucosio normale, i cambiamenti nella sensibilità all'insulina sono combattuti da un sufficiente aumento della produzione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche, ma nelle donne con diabete in gravidanza la secrezione endogena di insulina è insufficiente [3]. Nelle donne con diabete di tipo 1, il fabbisogno di insulina aumenta in media del 70% in gravidanza [4] (Figura 1). Dall'11esima alla 16esima settimana si verifica una lieve diminuzione del fabbisogno di insulina come conseguenza di un miglioramento

della sensibilità all'insulina, che notoriamente aumenta il rischio di ipoglicemia soprattutto notturna nelle donne con diabete di tipo 1. Dalla 20esima settimana si verifica una sostanziale diminuzione del fabbisogno di insulina. A partire dalla 20esima settimana si verifica un aumento sostanziale del fabbisogno di insulina come conseguenza di una marcata diminuzione della sensibilità all'insulina fino alla 33esima settimana [4].

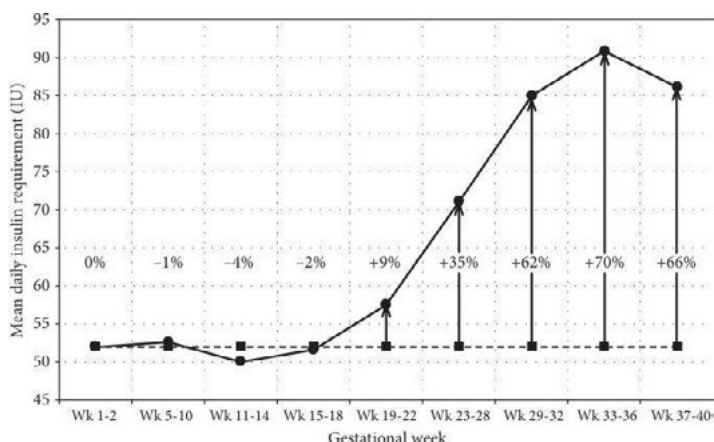


Figura 1

Fabbisogno medio giornaliero di insulina nei diversi periodi della gravidanza per le donne con diabete di tipo 1. La linea tratteggiata rappresenta il fabbisogno insulinico pregravidico e i numeri in percentuale indicano l'aumento o la diminuzione percentuale rispetto ai livelli pregravidici (Skajaa et al. [4]).

L'andamento del fabbisogno di insulina in gravidanza varia tra donne con diabete di tipo 1 e di tipo 2, il che suggerisce una diversa insulino-resistenza mediata dalla gravidanza. Le donne con diabete di tipo 2 richiederebbero un aumento molto maggiore della dose di insulina dall'inizio alla fine di ogni trimestre e il fabbisogno di insulina non diminuisce all'inizio e alla fine della gravidanza, come avviene nelle donne con diabete di tipo 1 [5, 6].

Si ritiene che i cambiamenti nella sensibilità all'insulina durante la gravidanza siano causati in parte dagli ormoni della placenta e in parte da altri fattori legati all'obesità e alla gravidanza che non sono ancora del tutto noti.

3. MECCANISMI MOLECOLARI

Le note alterazioni del metabolismo del glucosio nel diabete gestazionale sono descritte in dettaglio da Catalano [3]. La disfunzione metabolica vede un'alterata risposta insulinica nei tessuti periferici, una ridotta soppressione epatica della produzione di glucosio durante l'infusione di insulina e una ridotta captazione stimolata dall'insulina nel muscolo scheletrico. Il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo rappresentano i principali siti di smaltimento del glucosio nell'organismo. In una gravidanza normale, lo smaltimento del glucosio mediato dall'insulina nell'intero organismo diminuisce del 50% [7]. Ciò è legato a una diminuzione della cascata di segnalazione dell'insulina dai recettori, soprattutto con una minore fosforilazione della tirosina del substrato 1 del recettore dell'insulina, che porta a una minore capacità di traslare il trasportatore di glucosio GLUT 4 sulla superficie della cellula muscolare, che a sua volta media il trasporto del glucosio nella stessa cellula. [2, 8]. La diminuzione della fosforilazione della tirosina chinasi del recettore dell'insulina e dell'attività della tirosina chinasi del recettore si osserva sia nelle donne in gravidanza con normale tolleranza al glucosio sia nelle donne con diabete gestazionale, ma nelle donne con normale tolleranza al glucosio la diminuzione si inverte dopo il parto [8], mentre non migliora significativamente dopo il parto nelle donne con diabete gestazionale [3]. L'insulino-resistenza che persiste nel diabete gestazionale può essere correlata a fattori infiammatori, mediati dall'azione degli ormoni placentari e di altre citochine, che influenzano la cascata di segnalazione dell'insulina dai recettori [3, 7].

In alcuni studi di clamp euglicemico e iperinsulinemico, con una velocità di infusione dell'insulina di 1,0 mU/kg/min, dove l'insulina era combinata con isotopi stabili del glucosio (glucosio 6,6-2H₂) per stimare la produzione endogena (principalmente epatica) di glucosio, è stato riscontrato un aumento significativo del 30% della produzione epatica di glucosio entro la fine della gravidanza nelle donne con normale tolleranza al glucosio e con diabete gestazionale, ma non vi erano differenze tra i gruppi. Durante il clamp, la produzione epatica di glucosio è stata soppressa solo dell'80% nelle donne con diabete gestazionale, mentre nelle donne sane in gravidanza la produzione di glucosio è stata soppressa del 95% [3]. Alcuni studi su pazienti diabetiche di tipo 2 non gravide e gravemente insulino-resistenti, condotti per il clamp nella modalità di studio dose-risposta, hanno dimostrato che la produzione endogena di glucosio non è completamente soppressa prima della somministrazione di una dose pari a 5,0 mU/kg/min [9], ma resta da chiarire in che misura la produzione endogena di glucosio e la cascata di segnalazione dell'insulina siano influenzate durante la gravidanza in pazienti con diabete di tipo 2 e grave insulino-resistenza.

4. RESISTENZA ALL'INSULINA E OBESITÀ

L'obesità è una causa importante dell'insulino-resistenza e le variazioni della sensibilità all'insulina durante la gravidanza sono in parte correlate alla massa grassa materna. Così, le variazioni della sensibilità all'insulina all'inizio della gravidanza nelle donne magre sono inversamente correlate alle variazioni della massa grassa materna e durante la gravidanza si osserva un aumento significativo della massa grassa sia nelle donne magre che in quelle obese. [3]. Anche il metabolismo lipidico è influenzato dalla resistenza all'insulina durante la gravidanza, che porta a concentrazioni raddoppiate o triplicate di trigliceridi e colesterolo alla fine della gestazione. L'aumento degli acidi grassi liberi è

di conseguenza dovuto a un effetto attenuato dell'insulina sulla lipolisi [2].

Nelle donne obese in gravidanza, i depositi di grasso della parte superiore del corpo sono predominanti e la predilezione per l'immagazzinamento del grasso a livello centrale aumenta le concentrazioni di acidi grassi liberi e la lipotossicità che porta all'infiammazione, alla disfunzione endoteliale, alla diminuzione dell'invasione del trofoblasto e, di conseguenza, alla riduzione del metabolismo e della funzione placentare [10]. La combinazione di un eccesso di apporto di lipidi e glucosio al feto e, nell'utero, di una funzione placentare e di un ambiente metabolico non ottimali, tutto ciò aumenta il rischio di malattie metaboliche nella prole [10].

Poiché l'obesità svolge un ruolo centrale nell'insulino-resistenza, nelle sezioni successive ne verranno approfonditi diversi aspetti.

5. SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO (PCOS)

Nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS [*Polycystic Ovary Syndrome*]), l'obesità non è sempre presente, ma l'adiposità viscerale è predominante a causa dei livelli di testosterone più elevati sia nelle donne obese che in quelle non obese con PCOS. L'adiposità viscerale amplifica e peggiora gli esiti metabolici e riproduttivi e aumenta l'insulino-resistenza attraverso un aumento della lipolisi e degli acidi grassi liberi, il che porta a un'iperinsulinemia compensatoria, che a sua volta aumenta l'adipogenesi e le adipochine infiammatorie e incrementa ulteriormente l'insulino-resistenza [11]. Le donne obese con PCOS presentano livelli ridotti di globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG [*Sex Hormone-Binding Globulin*]), aumento del testosterone, maggiore irsutismo, livelli più elevati di glucosio e maggiore resistenza all'insulina, con conseguente aumento del rischio di irregolarità mestruale, infertilità, aborto spontaneo, ipertensione in gravidanza, diabete gestazionale, parto prematuro, iperan-

drogenismo biochimico e clinico, intolleranza al glucosio, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica. Inoltre, l'indice di massa corporea (BMI) ha un impatto maggiore sull'insulino-resistenza nelle donne con PCOS in generale rispetto ai controlli sani [11]. In gravidanza, la PCOS è associata a un maggiore aumento di peso gestazionale e, di conseguenza, a un peggioramento degli esiti della gravidanza e del bambino [12]. Alcuni studi indicano tuttavia che le donne magre non gravide con PCOS potrebbero essere insulino-sensibili come i controlli corrispondenti per età e peso, come è stato dimostrato in alcuni studi che hanno utilizzato la tecnica del clamp euglicemico iperinsulinemico. Questi studi sottolineano quindi l'importanza di essere normopeso per evitare l'insulino-resistenza [13-15].

6. LA PLACENTA

La placenta svolge un ruolo cruciale nello sviluppo dell'insulino-resistenza in gravidanza. È degno di nota il fatto che vi sia un rapido ripristino dell'omeostasi del glucosio subito dopo l'espulsione della placenta al momento del parto, ma i potenziali legami tra la placenta e l'insulino-resistenza devono ancora essere chiariti in modo più approfondito.

La placenta è la via di comunicazione tra l'ambiente materno e quello fetale e le alterazioni della struttura e della funzione placentare possono influenzare la crescita e lo sviluppo fetale. Lo scambio di glucosio tra la madre e il feto è fondamentale per la crescita e il benessere del feto e il glucosio è il principale substrato energetico della placenta. Il ruolo della placenta anche nel metabolismo del glucosio fa sì che essa incida sulle complicanze del diabete materno. Parlando di dualità tra l'omeostasi del glucosio materno e la funzione placentare, uno studio recente ha dimostrato gli effetti tossici dell'insulino-resistenza e dei livelli di insulina circolante sui tessuti placentari, almeno nelle prime fasi della gravidanza [16].

L'obesità e il diabete materni sono associati a specifici cambiamenti strutturali della placenta, come l'aumento del peso della placenta, l'aumento dell'angiogenesi e il ritardo nella maturazione dei villi [17]. Si suggerisce che questi cambiamenti siano strettamente correlati al controllo glicemico in gravidanza. Inoltre, la funzione placentare può essere compromessa nelle gravidanze complicate da obesità e diabete materno. Può anche essere il risultato di una funzione mitocondriale compromessa per l'aumento dello stress ossidativo [18]. Inoltre, l'attività di specifiche proteine trasportatrici di aminoacidi nella placenta può essere alterata [19].

L'associazione specifica tra la struttura e la funzione della placenta e il grado di insulino-resistenza periferica deve ancora essere studiata, ma è stato suggerito che i potenziali legami tra la placenta e l'insulino-resistenza siano mediati dalla secrezione di ormoni, citochine e adipochine o dal rilascio di altre sostanze dalla placenta alla circolazione materna.

7. GLI ORMONI

Durante la gravidanza, molti assi ormonali sono influenzati dalla placenta, che secerne ormoni specifici della gravidanza nella circolazione materna. La placenta secerne anche ormoni che eludono la normale regolazione ormonale o addirittura si sostituiscono alle normali vie di regolazione. Gli ormoni placentari possono anche influenzare la secrezione ormonale grazie a somiglianze strutturali con ormoni presenti anche nello stato non gravidico.

Esempi di ormoni specifici della gravidanza sono la gonadotropina corionica umana (hCG), il lattogeno placentare umano (hPL) e l'ormone della crescita placentare umano (hPGH). La prolattina, l'estradiolo e il cortisolo sono esempi di ormoni che si trovano in dosi maggiori nella circolazione di una donna in gravidanza.

Un esempio di acquisizione del metabolismo materno è l'asse dell'ormone della crescita: l'ormone della crescita ipofisario (GH) viene gradualmente sostituito dall'hPGH durante la gravidanza. Questo ormone sostituisce quasi completamente l'ormone della crescita ipofisario nella circolazione materna a circa 20 settimane di gravidanza ed è secreto in modo tonico piuttosto che pulsatile, a differenza del GH [20]. Inoltre, il livello sierico dell'hPGH è paragonabile ai livelli acromegalici, cioè 10 volte superiore al GH al di fuori della gravidanza. In particolare, l'hPGH è stato descritto come una bioattività somatogena piuttosto che lattogena, a differenza del GH [21]. L'hPGH può avere gli stessi effetti diabetogeni dell'ormone della crescita ipofisario, come l'iperinsulinemia, la diminuzione dell'assorbimento di glucosio e della sintesi di glicogeno stimolati dall'insulina e la compromissione della capacità dell'insulina di sopprimere la gluconeogenesi epatica. Alcuni di questi effetti sono stati dimostrati *in vitro* nei roditori [22], mentre gli effetti durante la gravidanza umana sono meno evidenti [23]. Sembra che l'hPGH sia il driver dei livelli di fattori di crescita insulino-simili (IGF) durante la gravidanza [24, 25], il che indica un'interazione tra GH, hPGH, IGF e proteine leganti i fattori di crescita insulino-simili (IGF-BPs), che potrebbe essere la via che correla l'insulino-resistenza con l'asse dell'ormone della crescita durante la gravidanza. È interessante notare che la proteina plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A), che a causa della sua abbondanza nel primo trimestre viene utilizzata per la valutazione del rischio al momento della scansione della translucenza nucale, sembra essere strettamente associata alle IGF-BP e quindi all'asse ormone della crescita-IGF durante la gravidanza [26]. Questi risultati implicano chiaramente un ruolo dell'asse ormone della crescita-IGF durante la gravidanza.

L'estradiolo, il progesterone, la prolattina, il cortisolo, l'hPL e l'hPGH sono stati precedentemente descritti come mediatori del cambiamento della sensibilità all'insulina durante la gestazione. Tuttavia, in uno studio di Kirwan et al. sono state effettuate correlazioni tra le variazioni dei livelli plasmatici di cortisolo, leptina, gonadotropina corionica umana (HCG), estradiolo, pro-

gesterone e hPL e le variazioni della sensibilità insulinica durante la gravidanza. Gli autori hanno trovato solo una correlazione significativa tra la sensibilità all'insulina e i livelli di cortisolo [27]. McIntyre et al. [23] hanno invece riscontrato una correlazione significativa tra IGFBP1, trigliceridi e leptina e le stime della sensibilità insulinica materna. Attualmente, quindi, non è stato individuato un singolo ormone in grado di spiegare l'insulino-resistenza della gravidanza.

Molti ormoni placentari hanno un'emivita molto breve nella circolazione materna ed entro 24-48 ore dal parto l'effetto di tali ormoni placentari svanisce e la fisiologia non gravidica è quasi ripristinata [28, 29]. Un'implicazione clinica di ciò è che entro uno o due giorni dal parto nelle madri con diabete di tipo 1 si assiste al ripristino del fabbisogno di insulina verso i livelli pre-gravidici, o addirittura verso livelli inferiori [30].

8. CITOCHINE E ADIPOCHINE

Anche le alterazioni delle citochine sono state studiate come potenziale meccanismo fisiopatologico alla base dell'aumento dell'insulino-resistenza in gravidanza. Il tessuto adiposo bianco e la placenta agiscono come organi endocrini, secernendo adipochine e citochine come leptina, adiponectina, fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e interleuchina-6 (IL-6) [3]. Nayak et al. hanno studiato le variazioni dei livelli di citochine (IFN- γ , IP-10, IL-1 α , MIP1- α , adiponectina e leptina) e di ICAM1 (una glicoproteina della superficie cellulare espressa sulle cellule endoteliali e sulle cellule del sistema immunitario che può essere misurata grazie allo shedding) in donne in sovrappeso e obese durante la gravidanza e hanno scoperto che IL-1 α , ICAM1 e adiponectina erano inversamente associate all'insulina e all'insulino-resistenza, ma gli autori hanno concluso che sono necessari ulteriori studi per confermare il ruolo di queste citochine nel metabolismo del glucosio e dell'insulina nelle donne obese in gravidanza [31]. Anche il TNF- α è risultato correlato inversamente alla sensibili-

tà all'insulina in donne in gravidanza con normale tolleranza al glucosio e in donne con diabete gestazionale [27]. È stato dimostrato che il $\text{TNF-}\alpha$ contribuisce all'insulino-resistenza attraverso l'alterazione della segnalazione dell'insulina, aumentando la fosforilazione della serina del substrato del recettore dell'insulina (IRS-) 1 e diminuendo l'attività della tirosin-chinasi del recettore dell'insulina (IR) [7]. Quindi il $\text{TNF-}\alpha$ può essere prodotto nella placenta e nel muscolo scheletrico per indurre o esacerbare l'insulino-resistenza. Tuttavia, in uno studio successivo di McIntyre et al. non è stato possibile confermare l'associazione tra $\text{TNF-}\alpha$ e insulino-resistenza in donne sane in gravidanza [23], mentre Catalano sostiene che il $\text{TNF-}\alpha$ svolge un ruolo significativo nello sviluppo dell'insulino-resistenza nelle donne con diabete gestazionale [3].

Tutti gli studi disponibili hanno esaminato i cambiamenti infiammatori solo in donne in gravidanza con un normale metabolismo del glucosio o con diabete gestazionale. Restano da eseguire studi su come i marcatori infiammatori e gli ormoni influenzino la sensibilità all'insulina nelle donne in gravidanza con diabete di tipo 1, diabete di tipo 2 e insulino-resistenza grave.

9. ESOSOMI

Poiché i livelli circolanti di ormoni placentari non sono ben correlati con la sensibilità materna all'insulina [27], potrebbero essere coinvolti dei meccanismi ancora ignoti. Nuovi dati suggeriscono che gli esosomi (cioè le nanovesicole derivate dalla membrana) possono svolgere un ruolo durante tutta la gravidanza, compresa la mediazione della risposta placentare all'iperglicemia e alla sensibilità all'insulina. Gli esosomi sono secreti sia dalla placenta che dal tessuto adiposo [32] ed è stato dimostrato che contengono molte sostanze diverse che si trovano anche a livello intracellulare nel loro tessuto di origine. Tali sostanze possono essere correlate ai processi immunomodulatori degli esosomi placentari, potenzialmente in grado di collegare i processi

infiammatori e l'insulino-resistenza. Il contenuto degli esosomi derivati dal tessuto adiposo, ad esempio la leptina e l'adiponectina, collega facilmente l'insulino-resistenza alla secrezione di esosomi [32]. È stato riscontrato che i livelli di esosomi circolanti (totali e derivati dalla placenta) sono più elevati nel diabete gestazionale rispetto alle gravidanze normali durante tutta la gestazione [33] e l'iperglicemia aumenta il rilascio di esosomi da cellule primarie di trofoblasto umano del primo trimestre [34], il che suggerisce un'associazione tra i livelli circolanti di esosomi placentari e lo stato metabolico materno durante la gravidanza.

10. ATTIVITÀ FISICA

È ormai assodato che l'esercizio fisico o l'attività fisica riducano l'insulino-resistenza negli esseri umani non gravidi, stimolando i trasportatori di glucosio sulla superficie delle cellule muscolari scheletriche e migliorando così l'assorbimento del glucosio [35, 36]. Inoltre, da decenni l'esercizio fisico è associato a una riduzione del rischio di diabete di tipo 2 [37]. Una recente revisione sistematica e meta-analisi ha anche dimostrato una riduzione delle concentrazioni di glucosio nel sangue in donne con e senza diabete in gravidanza sia durante che dopo esercizi fisici episodici e continuativi [38]. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico può ritardare o prevenire l'insorgenza del diabete mellito gestazionale [39], per non parlare degli effetti benefici dell'esercizio fisico nel trattamento delle donne con diabete gestazionale [40]. Così, in un recente studio randomizzato controllato (RCT), l'esercizio fisico iniziato insieme alla gravidanza della durata di almeno 30 minuti per 3 volte alla settimana riduceva del 45,8% il rischio di diabete gestazionale nelle donne gravide sovrappeso e obese [41]. Van Poppel et al. hanno anche dimostrato che in un gruppo di donne gravide sovrappeso e obese, l'attività fisica moderata-intensa era associata a un miglioramento della sensibilità all'insulina e della risposta all'insulina a 32 settimane di gravidanza [42].

11. IL MICROBIOMA

Uno dei fattori che potrebbero avere un impatto importante sull'omeostasi del glucosio è il microbiota intestinale. Diversi studi hanno dimostrato una diversa abbondanza microbica tra individui sani e individui con prediabete, insulino-resistenza e diabete di tipo 2 [43-45]. Il trapianto di feci da individui magri a obesi con sindrome metabolica ha dimostrato un miglioramento della sensibilità periferica all'insulina del ricevente; anche la diversità microbica intestinale è aumentata dopo il trapianto [46].

Koren et al. hanno dimostrato un cambiamento significativo nel microbiota intestinale di 91 donne in gravidanza, con una perdita della ricchezza batterica e un aumento della beta-diversità dal primo al terzo trimestre. Nello stesso studio, topi non gravidi privi di germi sono stati inoculati con campioni di feci della coorte di studio ed è emerso che il microbiota del terzo trimestre induceva maggiore adiposità e insulino-resistenza rispetto all'inoculazione di feci del primo trimestre [47]. Questi risultati indicano che in gravidanza il microbiota intestinale può contribuire ai cambiamenti metabolici materni. Analogamente, uno studio danese ha analizzato i profili del microbiota intestinale in 50 donne con diabete gestazionale e in 157 donne sane in gravidanza, scoprendo che nel terzo trimestre di gravidanza il diabete gestazionale era associato a un microbiota intestinale alterato rispetto alle donne in gravidanza con una normale tolleranza al glucosio [48]. Inoltre, un gruppo finlandese aveva precedentemente dimostrato una riduzione della prevalenza del diabete gestazionale dal 36% al 13% nelle donne magre in gravidanza trattate con probiotici [49]. Tuttavia, in un RCT di recente pubblicazione, in cui 439 donne gravide sovrappeso o obese sono state trattate per valutare se il rischio di diabete gestazionale e/o il metabolismo del glucosio potessero essere migliorati da integratori di olio di pesce e/o probiotici, non è stato riscontrato alcun effetto benefico né sul rischio di diabete gestazionale né sul metabolismo del glucosio misurato come glucosio a digiuno, insulina o insulino-resistenza (HOMA) [50]. Una possibile spiegazione della diffe-

renza tra i due studi potrebbe essere che il carico metabolico dell'obesità nel secondo studio era così grave da non poter essere superato dagli effetti potenzialmente benefici dell'olio di pesce o del probiotico nella regolazione del metabolismo del glucosio.

D'altra parte, due recenti meta-analisi hanno dimostrato che l'uso di probiotici è associato a un miglioramento del metabolismo glucidico e lipidico nelle donne in gravidanza e potrebbe anche ridurre il rischio di diabete gestazionale [51, 52]. Un'altra meta-analisi ha dimostrato che l'integrazione con probiotici ha ridotto significativamente l'insulino-resistenza (HOMA-IR) e l'insulina sierica a digiuno nelle donne con diabete gestazionale, rispetto ai controlli sani in gravidanza [53].

La questione se la modifica dell'intestino possa essere uno strumento efficace per ridurre l'insulino-resistenza nelle donne in gravidanza è complicata e gli studi sono in corso. I risultati differiscono in quanto l'intestino umano ospita un complesso ecosistema microbico e gli studi attuali hanno utilizzato diversi pre o probiotici o probiotici multistrato, rendendo difficile confrontare gli studi e trarre una conclusione definitiva.

12. PREDISPOSIZIONE GENETICA E RESISTENZA ALL'INSULINA IN ETÀ AVANZATA

Il patrimonio genetico di una donna può predisporre a un eccesso di insulino-resistenza, ma anche alcuni episodi intercorsi nella vita possono alterare l'insulino-resistenza in seguito.

L'ereditarietà genetica dell'insulino-resistenza in gravidanza dipende dall'ereditarietà genetica di una donna per l'obesità, la PCOS, il diabete gestazionale e/o il diabete di tipo 2, tutti disturbi che contribuiscono all'insulino-resistenza e che per la maggior parte ne condividono la composizione genetica.

Gli studi di associazione genomica hanno descritto più di 250 loci associati al diabete di tipo 2. Una parte minore di questi loci è associata a una maggiore suscettibilità all'aumento della resistenza all'insulina; tuttavia, la maggior parte dei loci

è associata a un'alterazione della secrezione di insulina e della funzione delle cellule beta [54]. La composizione genetica del diabete di tipo 2 è dominata da alleli con un impatto ridotto sul rischio di malattia [54]. Non esistono studi di associazione genome-wide (GWAS) che descrivano esclusivamente l'insulino-resistenza in gravidanza. Tuttavia, uno studio GWAS condotto sulle partecipanti allo studio HAPO (iperglicemia e esito avverso di gravidanza [*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*]) ha rilevato che i geni e gli SNP precedentemente descritti come associati a tratti glicemici alterati in popolazioni non gravide erano associati anche a una risposta glicemica alterata nelle donne in gravidanza [55]. Lo studio ha anche descritto due nuove associazioni tra l'alterata risposta al glucosio in gravidanza e due loci genetici (HKDC1 e BACE2) [56]. Un altro studio GWAS del 2012 descrive come le varianti genetiche in CDKAL1 e vicino a MTNR1B siano associate al diabete gestazionale nelle donne coreane [56]. Le varianti genetiche trovate nello studio coreano, insieme ad altri comuni polimorfismi di suscettibilità al diabete di tipo 2, sono state descritte come associate al diabete gestazionale in studi sui geni candidati [57]. Inoltre, il genotipo G7G del polimorfismo TNF-alfa 308 G/A aumenta i livelli di insulina e l'insulino-resistenza nelle donne con diabete gestazionale [58]. Nelle donne gravide non diabetiche, le varianti genetiche di KCNJ11 e MTNR1B sono associate all'insulino-resistenza durante la gravidanza [59]. Concentrandosi sui processi infiammatori durante la gravidanza, i ricercatori dello studio HAPO hanno dimostrato come le varianti in 6 dei 31 geni del percorso infiammatorio fossero associate ai tratti metabolici materni, usando un approccio basato sui geni candidati [60].

Come nel caso del diabete di tipo 2, gli studi GWAS hanno identificato una serie di loci di varianti associate all'obesità. Sono stati identificati più di 500 loci, ma i loci combinati spiegano solo circa il 4% della variazione del BMI [61].

13. INFLUENZA DELL'AMBIENTE PRECOCE SULLA RESISTENZA ALL'INSULINA NELLA VITA SUCCESSIVA

Non esistono studi sulle prime esperienze di vita e sullo sviluppo dell'insulino-resistenza in gravidanza, ma studi epidemiologici e clinici hanno illustrato come l'ambiente precoce abbia la capacità di influenzare la salute nella vita successiva. Sia la carenza che l'eccesso di nutrizione intrauterina possono alterare la tolleranza al glucosio, il diabete di tipo 2, le malattie cardiovascolari e l'obesità nell'adolescenza e nell'età adulta.

Nel 1998 è stato pubblicato uno studio di riferimento, con risultati relativi alla carestia olandese o "inverno della fame" durante la Seconda Guerra Mondiale. Lo studio di follow-up dei soggetti esposti alla carestia in utero ha mostrato durante un test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) un'elevata glicemia a 2 ore rispetto ai controlli non esposti alla carestia, soprattutto se l'esposizione alla carestia si era verificata nel secondo o terzo trimestre [62]. L'esposizione intrauterina può essere meno drammatica del vivere direttamente la carestia; comunque, anche nascere con un basso peso alla nascita aumenta il rischio di malattie metaboliche nella vita successiva [63]. Allo stesso modo, alcuni studi hanno riportato un legame causale tra il fumo materno e il successivo aumento del rischio di insulino-resistenza, diabete di tipo 2 e ipertensione, anche se l'evidenza in questo caso è più debole rispetto a quella del sovrappeso/obesità [64]. All'altro estremo dello spettro, anche l'esposizione intrauterina all'iperglicemia e/o all'obesità materna aumenta il rischio di obesità e di alterata tolleranza al glucosio nella vita successiva [22, 65, 66]. Uno studio recente descrive come l'esposizione intrauterina all'iperglicemia influenzi la prole in modo specifico per il sesso, con le femmine più soggette agli effetti [67]. Lo stesso studio descrive come l'esposizione intrauterina all'iperglicemia comprometta maggiormente gli indici di insulino-resistenza derivati dall'OGTT rispetto agli indici di secrezione insulinica. L'insulino-resistenza materna si traduce in un eccesso di glucosio e lipidi, che porta a una sovranutrizione del feto e di conseguen-

za a un aumento del rischio di malattie metaboliche più avanti nella vita [22]. Si può quindi ipotizzare che l'insulino-resistenza in gravidanza sia influenzata anche dall'esposizione precoce.

14. MECCANISMI CHE COLLEGANO L'ESPOSIZIONE NELLE PRIME FASI DELLA VITA ALLA SALUTE SUCCESSIVA

L'esposizione precoce influisce non solo sul rischio della donna di aumentare la resistenza all'insulina in gravidanza, ma anche sul rischio di malattia dei suoi figli più avanti nella vita. Tuttavia, i meccanismi fisiopatologici alla base dei cambiamenti osservati negli studi epidemiologici e clinici sono complessi e poco chiari.

Probabilmente alcune vie patogenetiche derivano dagli effetti dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia sul tessuto adiposo, sui muscoli, sul fegato, sui vasi sanguigni e sul pancreas. Diversi studi che hanno utilizzato combinazioni di clamp iper/euglicemici e iper/euinsulinemici hanno riportato alterazioni dell'espressione genica nel tessuto adiposo e nel grasso durante l'esposizione acuta o a breve termine all'iperglicemia [68, 69].

Tuttavia, i cambiamenti nella sequenza del DNA non possono spiegare le alterazioni del fenotipo metabolico osservate tra una generazione e l'altra. Le modifiche epigenetiche sono state quindi proposte come un possibile meccanismo attraverso il quale le esposizioni nelle prime fasi della vita inducono effetti a lungo termine. Le modifiche epigenetiche comprendono la metilazione del DNA, le modifiche degli istoni, le proteine che modificano la cromatina e l'alterazione della regolazione o dell'espressione degli RNA non codificanti. Le modifiche degli istoni comprendono l'acetilazione delle lisine, la metilazione di lisine e arginine e la fosforilazione di serine e treonine. Le modifiche istoniche possono alterare il reclutamento e il legame delle proteine regolatrici del DNA e, di conseguenza, modificare la replicazione e la trascrizione del DNA. Gli RNA non codificanti sono coinvolti nel silenziamento genico, nell'inattivazio-

ne dell'X, nell'imprinting genomico e nella riprogrammazione delle cellule germinali, tutti processi che comportano modifiche epigenetiche. La metilazione della citosina è il fenomeno epigenetico più studiato e comporta l'aggiunta di un gruppo metile alla posizione C5 dell'anello della citosina. La citosina metilata è solitamente seguita da guanine e quindi chiamata "sito CpG". Questa sequenza di DNA modificata è distribuita sulla maggior parte del genoma umano e spesso contribuisce a reprimere la trascrizione [70]. Le modifiche di questi segni epigenetici nelle prime fasi della vita, soprattutto nell'utero, creano una memoria epigenetica e programmano il fenotipo della prole. Sono stati osservati cambiamenti epigenetici come conseguenza dell'esposizione intrauterina alla carestia, del diabete gestazionale materno e del diabete di tipo 2, creando così un legame fisiopatologico tra l'esposizione precoce e le malattie metaboliche successive [71-73].

15. CONCLUSIONE

L'insulino-resistenza in gravidanza è accentuata in situazioni di diabete, obesità e inattività e può diventare una problematica grave con importanti implicazioni per l'esito della gravidanza e la morbilità a lungo termine per la madre e la prole. I meccanismi alla base dell'insulino-resistenza in gravidanza sono molteplici e probabilmente coinvolgono fattori ormonali, placentari, genetici ed epigenetici, nonché modifiche derivanti dal livello di attività, dalla dieta/microbioma e dal sovrappeso/obesità.

La conoscenza delle cause e delle conseguenze dell'insulino-resistenza in gravidanza è di estrema importanza ed è fondamentale cercare di comprendere più a fondo i meccanismi alla base dell'insulino-resistenza che si sviluppa durante la gravidanza e l'impatto sulla prole, al fine di personalizzare il miglior trattamento possibile per le donne con diabete in gravidanza, a beneficio sia della madre che della generazione futura.

4. ATTIVITÀ ENDOCRINA PLACENTARE: ADATTAMENTO E INTERRUZIONE DEL METABOLISMO DEL GLUCOSIO MATERNO IN GRAVIDANZA E INFLUENZA DEL SESSO FETALE

Tratto e tradotto da:

Stern, C.; Schwarz, S.; Moser, G.; Cvitic, S.; Jantscher-Krenn, E.; Gauster, M.; Hiden, U. *Placental Endocrine Activity: Adaptation and Disruption of Maternal Glucose Metabolism in Pregnancy and the Influence of Fetal Sex*. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 12722.



<https://doi.org/10.3390/ijms222312722>

Abstract

La placenta è un organo endocrino fetale che secreta diversi ormoni steroidei e proteici, proteine metaboliche, fattori di crescita e citochine per adattare la fisiologia materna alla gravidanza. L'apporto di nutrienti, soprattutto di glucosio, è fondamentale per la crescita del feto. Pertanto, durante la gravidanza, si verifica un'insulino-resistenza materna, che aumenta i livelli di glucosio nel sangue della madre e, di conseguenza, garantisce un adeguato apporto di glucosio al feto in via di sviluppo. Allo stesso tempo, la massa e la funzione delle cellule β materne aumentano per compensare la maggiore richiesta di insulina. Questi adattamenti sono regolati anche dalla funzione endocrina della placenta. Un'eccessiva resistenza all'insulina o la conseguente incapacità di aumentare la produzione di insulina interrompono la modulazione fisiologica del metabolismo del glucosio mediato dalla gravidanza e possono causare il diabete gestazionale materno (GDM [*Gestational Diabetes Mellitus*]). Sempre più evidenze suggeriscono che questo adattamento del metabolismo del glucosio materno è diverso nelle gravidanze di femmine e maschi. Inoltre, il rischio di sviluppare il GDM varia a seconda del sesso del feto. Contribuiscono probabilmente a questo dimorfismo sessuale le differenze di sesso negli ormoni e nelle proteine bioattive derivate dalla placenta, che adattano e modulano il metabolismo del glucosio materno. Questa

rassegna fornisce una panoramica sull'adattamento e il disadattamento del metabolismo del glucosio materno da parte dei fattori derivati dalla placenta e mette in evidenza le differenze di sesso in questa regolazione.

Parole chiave

Gravidanza, funzione endocrina placentare, metabolismo del glucosio, insulino-resistenza, diabete gestazionale, dimorfismo sessuale

1. MODULAZIONE DEL METABOLISMO DEL GLUCOSIO NELLA GRAVIDANZA NORMALE

Nelle gravidanze fisiologiche si verificano profondi cambiamenti fisici, ormonali e umorali, con l'obiettivo di allocare le risorse nutrizionali essenziali per lo sviluppo fetale e le aumentate richieste materne durante la gravidanza, il parto e l'allattamento. Questo periodo unico in cui l'organismo femminile si adatta alla riproduzione umana è sempre più riconosciuto come uno spartiacque per la salute futura della madre e della prole [1]. Uno degli aggiustamenti metabolici più importanti e critici è l'adattamento della sensibilità e della produzione di insulina nel tempo [2,3]. Questo adattamento del metabolismo materno del glucosio può a sua volta influenzare il metabolismo lipidico e aumentare i livelli di stress ossidativo, soprattutto se gli adattamenti legati alla gravidanza superano la normale tolleranza al glucosio [1,2]. Comunque, in questa rassegna ci concentreremo sull'adattamento del metabolismo del glucosio in gravidanza.

1.1. INSORGENZA DELL'INSULINO-RESISTENZA IN GRAVIDANZA

Durante la gravidanza, i valori di glucosio a digiuno tendono ad abbassarsi. I meccanismi sottostanti non sono del tutto chiari, ma sappiamo che un ruolo lo potrebbe avere la maggiore richiesta di glucosio per lo sviluppo del feto e della placenta [4,5].

Nel primo trimestre, la riduzione della glicemia a digiuno è accompagnata da un aumento della sensibilità all'insulina, che consente di assorbire e immagazzinare grandi quantità di glucosio come risorsa energetica per uno stadio più avanzato di gravidanza [6]. Nel corso della gravidanza invece la sensibilità insulinica materna diminuisce e i livelli di insulina materna aumentano fino al 50%, il che si accompagna a un progressivo aumento dei livelli di glucosio postprandiale e a un picco di glucosio prolungato [4,5,7]. Questo fenomeno è favorito dalla produzione di ormoni locali e placentari, come estrogeni, progesterone, leptina, cortisolo, lattogeno placentare e ormone della crescita placentare [8]. L'aumento dell'insulino-resistenza materna porta a un aumento delle concentrazioni di glucosio nel sangue materno e quindi facilita il trasporto di glucosio attraverso la placenta, favorendo la rapida crescita del feto [3,6].

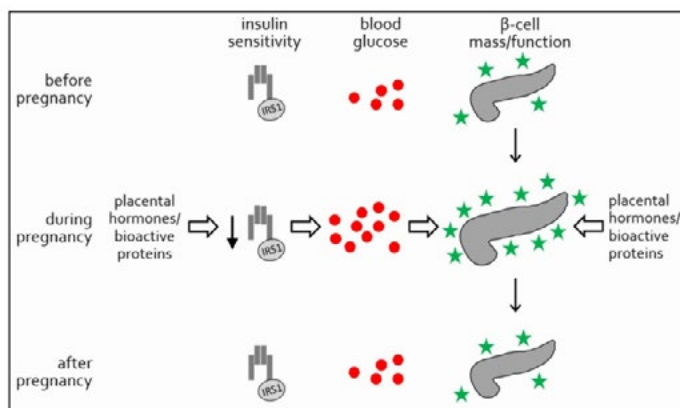
Il glucosio passa passivamente nella placenta lungo il gradiente di concentrazione tra il compartimento materno e quello fetale. Questo gradiente è mantenuto dall'elevata secrezione basale di insulina delle cellule β del feto, che a loro volta presentano una relativa insensibilità al glucosio, con conseguenti bassi livelli di glucosio nel sangue fetale [9]. Infatti, i livelli di glucosio fetale sono inferiori a quelli materni [10,11].

L'insulino-resistenza materna è fisiologica in gravidanza e si esprime soprattutto a livello del muscolo scheletrico e del tessuto adiposo. È di fondamentale importanza per il mantenimento dell'apporto di carburante materno a sostegno del feto in crescita, soprattutto durante il terzo trimestre [12]. I fattori fisiologici alla base della diminuzione della sensibilità all'insulina non sono ancora del tutto spiegati. Tuttavia, sembrano essere associati agli effetti metabolici di diversi ormoni e proteine bioattive derivati dalla placenta ed elevati nella circolazione materna durante la gravidanza. Ciò indica un ruolo centrale della placenta nello sviluppo dell'insulino-resistenza in gravidanza [5,12].

1.2. BILANCIAMENTO DELL'INSULINO-RESISTENZA ATTRAVERSO L'ESPANSIONE DELLA FUNZIONE DELLE CELLULE β

Se da un lato l'organismo materno deve soddisfare la richiesta d'energia del feto inducendo l'insulino-resistenza, dall'altro deve mantenere l'omeostasi del glucosio materno [3]. Degli studi sugli animali hanno dimostrato che, durante una gravidanza sana, l'insulino-resistenza provoca l'iperplasia e l'ipertrofia delle cellule β pancreatiche e un aumento della secrezione di insulina stimolata dal glucosio [6], contrastando un eccessivo passaggio di glucosio al feto. Un equilibrio tra l'insulino-resistenza materna e l'aumento della massa delle cellule β assicura un apporto ottimale di glucosio al feto [6]. Gli ormoni e le proteine di derivazione placentare contribuiscono in modo significativo all'adattamento della massa delle cellule β materne nel tempo, che consiste in un aumento della loro proliferazione e delle loro dimensioni [13].

All'avvicinarsi del parto la massa di cellule β materne inizia a ridursi fino a raggiungere le dimensioni precedenti alla gravidanza [9] e, pochi giorni dopo il parto, anche la sensibilità all'insulina ritorna ai livelli precedenti alla gravidanza, cosa che evidenzia il ruolo degli ormoni placentari nell'alterazione dell'omeostasi del glucosio e della sensibilità all'insulina durante la gravidanza [6] (Figura 1).



Sensibilità all'insulina, glicemia e massa e funzione delle cellule β durante la gravidanza normale. Come conseguenza dell'insulino-resistenza indotta dagli ormoni placentari, la glicemia aumenta (cerchi rossi). A causa dell'elevata glicemia e di diversi ormoni e proteine bioattive derivati dalla placenta, le cellule β subiscono un'iperplasia e un'ipertrofia e producono maggiori quantità di insulina (stelle verdi) (modificato da [6]).

1.3. PROSPETTIVE

Questa rassegna discuterà il ruolo degli ormoni e delle molecole bioattive derivate dalla placenta nell'adattamento del metabolismo del glucosio materno nella gravidanza normale e nello sviluppo di un metabolismo del glucosio disfunzionale nel GDM. Un'attenzione particolare sarà rivolta al dimorfismo sessuale nel metabolismo materno del glucosio e al ruolo delle molecole derivate dalla placenta.

2. METODOLOGIA

Le pubblicazioni sono state cercate nella banca dati PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> ultimo accesso 10 agosto 2021). Per le sezioni che trattavano le differenze di sesso, abbiamo cercato con la combinazione "sesso fetale" o "genere fetale" e "resistenza materna all'insulina", "metabolismo materno del glucosio", "GDM" o il nome dell'ormone o della proteina di segnalazione corrispondente. Tra le pubblicazioni ottenute, sono state selezionate e incluse quelle che valutavano i parametri metabolici o le molecole di segnalazione nella circolazione materna (non nel liquido amniotico o nel sangue del cordone ombelicale) in base al sesso del feto/neonato. Gli studi che hanno preso in esame coorti più ampie sono stati tenuti maggiormente in considerazione.

3. DIABETE GESTAZIONALE, FISIOPATOLOGIA E SCREENING

3.1. FISIOPATOLOGIA DEL GDM: INSULINO-RESISTENZA E INSUFFICIENZA DELLE CELLULE β

L'alterazione del metabolismo fisiologico del glucosio in gravidanza porta al GDM. Il GDM è definito come iperglicemia riconosciuta per la prima volta in gravidanza e può essere visto come conseguenza di un apporto insulinico inadeguato a soddisfare le richieste di normale regolazione del glucosio nel sangue [14]. Manca ancora un modello completo e conclusivo che spieghi la fisiopatologia del GDM, ma l'insulino-resistenza generale in gravidanza è stata identificata come acceleratore nello sviluppo del GDM [15]. Si ipotizza che l'iperglicemia derivi da un apporto insulinico inadeguato a soddisfare le richieste di normale regolazione della glicemia [14] a causa di una disfunzione delle cellule β [16]. Quando le cellule β materne non sono in grado di adattarsi ai cambiamenti metabolici che accompagnano la gravidanza, ciò porta a episodi iperglicemici ricorrenti che portano al GDM [6,17]. Pertanto, il GDM è definito come iperglicemia che si manifesta per la prima volta in gravidanza e può essere visto come conseguenza di un apporto insulinico inadeguato a soddisfare le richieste di normale regolazione della glicemia [14]. Sia la compromissione delle cellule β che l'insulino-resistenza tissutale sono componenti critiche della fisiopatologia del GDM, che alla fine si traduce in un'inadeguata regolazione dell'omeostasi del glucosio durante la gravidanza.

L'iperglicemia durante la gravidanza si associa costantemente a conseguenze negative per la madre e per il neonato [18] e contribuisce in modo significativo ai rischi per la salute dopo la nascita sia nelle madri che nei bambini. Questo porta a un'ulteriore amplificazione di malattie non trasmissibili [15,19].

3.2. SCREENING GDM E FATTORI DI RISCHIO

Il diabete è uno dei più comuni disturbi medici della gravidanza, con un impatto significativo materno e fetale [20]. A

livello globale, la prevalenza del GDM è in aumento e l'International Diabetes Federation riporta che il 14% delle gravidanze mondiali è complicato dal GDM (<https://idf.org/> ultimo accesso 30 luglio 2021). In alcune popolazioni, il GDM colpisce fino al 41,9% delle gravidanze [21].

Lo screening standard del GDM in donne “metabolicamente sane” è effettuato tra la 24esima e la 28esima settimana con diverse procedure. Negli Stati Uniti è comunemente utilizzata una strategia a due fasi (test di provocazione con glucosio non a digiuno da 50 g seguito da un test di glucosio venoso della durata di 1 ora), mentre l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) raccomanda una procedura a una fase (con un test di tolleranza al glucosio orale da 75 g della durata di 2 ore; oGTT) [22]. I “criteri IADPSG” sono ampiamente accettati e raccomandati dalle società sanitarie internazionali. Essi definiscono la diagnosi di GDM quando almeno una delle soglie è raggiunta o superata (glucosio plasmatico a digiuno 5,1 mmol/mol o 92 mg/dL, glucosio plasmatico a 1 ora 10,0 mmol/mol o 180 mg/dL, glucosio plasmatico a 2 ore 8,5 mmol/mol o 153 mg/dL) [22].

Gli elementi associati a un rischio più elevato di GDM sono: il BMI in sovrappeso o obeso ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), la sindrome metabolica, il pre-diabete, la sindrome dell'ovaio policistico, l'età superiore ai 35 anni, l'anamnesi familiare di diabete mellito di tipo 2 (T2D) e l'etnia. L'eccessivo aumento di peso gestazionale, l'anamnesi di GDM in una precedente gravidanza, il precedente parto di un neonato di peso superiore a 4.500 g o le gravidanze multiple, nonché i fattori legati allo stile di vita, come un'alimentazione non sana prima e durante la gravidanza o uno stile di vita fisicamente inattivo, sono anch'essi fattori di rischio conosciuti [6,23].

4. L'ADATTAMENTO E L'INTERRUZIONE DEL METABOLISMO DEL GLUCOSIO MATERNO DIPENDONO DAL SESSO DEL FETO

Negli ultimi anni è emerso che il disadattamento del metabolismo del glucosio materno nel GDM è influenzato dal sesso del feto. Diversi studi di coorte di grandi dimensioni hanno rivelato un rischio maggiore di sviluppare GDM quando le donne erano incinte di maschi [24,25,26]. Inoltre, non solo la prevalenza, ma anche la gravità del GDM sembra più elevata nelle gravidanze con un feto maschio. Pertanto, il rischio di richiedere una terapia insulinica è più elevato nelle gravidanze con maschi [27], così come il rischio per la madre di sviluppare T2D più tardi nella vita [28]. Un metastudio basato su dati relativi a 2,4 milioni di donne ha avvalorato questo risultato calcolando un aumento del 4% del rischio di sviluppare GDM nelle gravidanze con feti maschi [29]. Un'analisi più dettagliata del metabolismo del glucosio ha rivelato che, nelle madri che portavano in grembo un maschio, l'aumento della glicemia media aggiustata all'oGTT era parallelo a una diminuzione della funzione β -cellulare media aggiustata [25].

La diversa incidenza di GDM tra le gravidanze con feti di sesso maschile e quelle con feti di sesso femminile indica differenze di sesso nella regolazione del metabolismo del glucosio materno nella gravidanza normale, come suggerito dalla letteratura recente. Tuttavia, i risultati mostrano degli effetti specifici del sesso sulla modulazione del metabolismo del glucosio in coorti diverse. Analizzando una coorte di 582 donne prevalentemente in sovrappeso, Walsh et al. [30] hanno osservato una maggiore resistenza all'insulina (HOMA-IR) nelle gravidanze con maschi alla fine del primo trimestre. In una coorte di 877 donne, Geng et al. [31] hanno riscontrato una glicemia a digiuno più elevata e un HOMA- β più basso, una misura della funzione delle cellule β , nel secondo trimestre delle gravidanze con feti maschi. Al contrario, Yamashita et al. [32] e Xiao et al. [33] hanno osservato una maggiore insulino-resistenza materna nelle gravidanze con feti di sesso femminile a 24-28 settimane di gestazione. Misurando la

glicemia a digiuno in modo longitudinale per tutta la gravidanza in una coorte che comprendeva solo donne sovrappeso e obese, Rafferty e colleghi non hanno osservato alcun effetto del sesso del feto [34]. Poiché le coorti analizzate differiscono per il BMI medio delle partecipanti, per la percentuale di donne affette da disturbi del metabolismo del glucosio o per l'etnia, è difficile confrontare o estrapolare i risultati alla popolazione generale. Pertanto, sono necessari studi di coorte più omogenei per ottenere una migliore comprensione delle differenze mediate dal sesso nella regolazione del metabolismo del glucosio.

Le differenze di sesso nel metabolismo materno del glucosio suggeriscono che i segnali derivati dal feto che alterano il metabolismo materno possono essere diversi tra maschi e femmine. La placenta è un organo fetale che mette in comunicazione madre e feto e presenta una massiccia attività endocrina. Alcune molecole di segnale come ormoni, citochine e fattori di crescita modulano il metabolismo materno in gravidanza. Pertanto, un dimorfismo sessuale nel rilascio placentare di queste molecole bioattive può essere alla base di un dimorfismo sessuale nel metabolismo del glucosio materno. Nei prossimi paragrafi parleremo della placenta come organo endocrino, nonché di ormoni, fattori di crescita e proteine metabolicamente attive prodotte dalla placenta, oltre che dei loro effetti sul metabolismo del glucosio materno, e infine della possibile esistenza di differenze di sesso.

5. LA PLACENTA: ORGANO ENDOCRINO DEL FETO

La placenta è un organo endocrino molto attivo e la sua funzione è fondamentale per la prosecuzione della gravidanza e per l'adattamento del metabolismo materno, oltre che del sistema endocrino e immunitario. L'elemento più importante per l'attività endocrina della placenta è il sinciziotrofoblasto multinucleato. Le cellule del trofetto derma, che costituiscono la parete della blastocisti, possono essere osservate al 5° giorno dopo la fecondazione e si differenziano nel sinciziotrofoblasto che rico-

pre la blastocisti durante le fasi iniziali dell'impianto. In seguito, il sinciziotrofoblasto si espande continuamente per formare la superficie esterna della placenta. La gonadotropina corionica umana (hCG), uno dei principali ormoni della gravidanza, viene rilasciata in granuli secretori formati nell'apparato di Golgi [35] e inizia ad aumentare nel terreno di coltura della blastocisti a partire dal sesto giorno dopo la fecondazione [36] e nel siero materno sette giorni dopo la fecondazione. Tuttavia, in questa fase, a causa dell'assenza di connessione vascolare con la circolazione sanguigna materna, l'azione paracrina dell'hCG è limitata [37]. Infatti, il ruolo principale dell'hCG è quello di prolungare l'attività endocrina del corpo luteo, che produce e secerne progesterone. Inoltre, l'hCG stimola la differenziazione dei trofoblasti, l'angiogenesi uterina e l'immunotolleranza [38].

Poco dopo l'impianto, all'interno del sinciziotrofoblasto si formano dei vacuoli che si fondono in assembramenti più grandi. Questi grandi vacuoli si riempiono in fretta con una miscela di secrezioni ghiandolari materne, plasma sanguigno materno e sangue. I grandi vacuoli sono separati da trabecole, precursori villosi costituiti da sinciziotrofoblasti e riempiti da citotrofoblasti in continua proliferazione. Alcuni citotrofoblasti invadono come trofoblasti extravillosi dai villi primari nei tessuti materni ed entrano nei vasi sanguigni uterini (arterie, vene, linfatici), nelle ghiandole e nello stroma deciduale. In questo modo, i trofoblasti extravillosi si ancorano alla placenta, invadono e rimodellano i vasi sanguigni uterini per ottimizzare il flusso sanguigno materno da e verso la placenta [39,40]. L'accesso al flusso sanguigno materno facilita l'adesione e l'azione sistemica degli ormoni e delle proteine secrete dalla placenta nella circolazione materna.

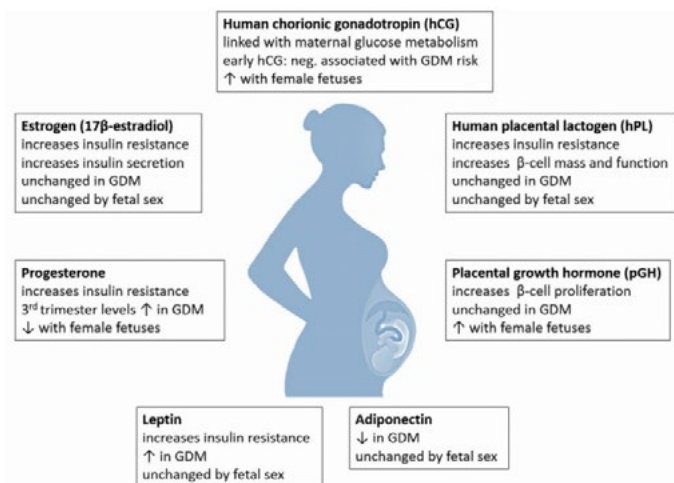
Lo spazio intervilloso è collegato ai vasi materni già molto presto nella gravidanza. Pertanto, l'hCG e altre sostanze rilevanti possono essere rilasciate dalla placenta nella circolazione materna attraverso il seguente percorso: sinciziotrofoblasto-spazio intervilloso-vene uterine invase-circolo materno [41,42]. Tuttavia, nel primo trimestre, il flusso sanguigno materno attraverso lo spazio intervilloso è limitato da tappi di trofoblasti extravillosi. I

tappi di trofoblasto derivano dall'invasione del trofoblasto extravilloso nelle arterie spirali uterine e limitano il flusso sanguigno attraverso le arterie spirali verso la placenta nel primo trimestre [43]. Il rilascio ormonale dalla placenta nella circolazione materna va di pari passo con il passaggio da un basso a un alto flusso sanguigno materno, attraverso lo spazio intervilloso: basso nel primo trimestre in presenza di tappi di trofoblasto, alto dopo la disintegrazione dei tappi alla fine del primo trimestre [43]. Questa variazione del flusso sanguigno rappresenta quindi un ulteriore meccanismo per aumentare il rilascio sistemico di ormoni e proteine della placenta.

Pertanto, la combinazione tra l'attività endocrina del trofoblasto, la crescita della placenta e, di conseguenza, le sue dimensioni, nonché l'accesso alla circolazione materna regolato dallo sviluppo, modulano i livelli materni di ormoni e molecole bioattive derivate dalla placenta.

6. ORMONI PLACENTARI: RUOLO NEL METABOLISMO DEL GLUCOSIO E NEL DIMORFISMO SESSUALE

Alcuni studi sui roditori hanno scoperto che gli ormoni legati alla gravidanza sono in grado di influenzare la funzione delle cellule β materne e la sensibilità dei tessuti periferici all'insulina. Tuttavia è ancora oggetto di discussione se e come questi meccanismi possano essere applicabili all'uomo. Il seguente capitolo illustra gli ormoni importanti e le proteine bioattive derivate dalla placenta, il loro potenziale ruolo nell'aumentare l'insulino-resistenza materna e la funzione delle cellule β e se sono alterati dal GDM o dal sesso fetale. Una panoramica è mostrata nella Figura 2.



La placenta è un organo endocrino che produce diverse proteine metaboliche (leptina, adiponectina), ormoni peptidici (hCG, hPL, PGH) e ormoni steroidei (progesterone, estrogeni) che hanno un'influenza significativa sul metabolismo del glucosio materno e sul suo adattamento durante la gravidanza (modificato da [12]).

6.1. L'HCG PRECOCE È INVERSAMENTE CORRELATA AL RISCHIO DI DIAGNOSI DI GDM

La hCG è un ormone glicoproteico considerato principalmente un prodotto del sinciziotrofoblasto, sebbene possa essere secreto anche da diversi tessuti normali non placentari e da neoplasie trofoblastiche o non trofoblastiche [44,45]. La molecola standard di hCG viene rilasciata come eterodimero, costituito da una catena polipeptidica di α - e una di β -subunità (α -hCG, β -hCG). L'hCG può essere rilevata nel siero materno già sette giorni dopo la fecondazione e otto giorni dopo l'ovulazione. Durante la procedura di fecondazione in vitro, le molecole di hCG intatte vengono sintetizzate dall'embrione a otto cellule e compaiono tra i due e gli otto giorni dopo la fecondazione nel terreno

di coltura dell'embrione [36]. Dopo l'impianto della blastocisti, la concentrazione di hCG aumenta esponenzialmente nel primo trimestre, raddoppiando circa ogni 48 ore e raggiungendo il picco tra le 11 e le 13 settimane di gestazione. Successivamente, a 20 settimane di gestazione, l'hCG diminuisce all'80% e rimane a questa concentrazione fino al termine della gravidanza. L'hCG è stata a lungo considerata solo per il suo effetto luteotrofico, dato che agisce sulle cellule luteali del corpo luteo materno per mantenere la produzione di progesterone nell'ovaio e, quindi, assicurare il mantenimento dell'endometrio altamente differenziato (cioè la decidua). Più recentemente però sono state descritte molte altre importanti funzioni di questo versatile ormone. Durante le prime fasi della gravidanza, l'hCG regola la placentazione emocoriale, che comprende la regolazione della crescita uterina, fetale e placentare, nonché la protezione della gravidanza dalla contrazione miometriale e dal rigetto immunitario [46].

Nonostante alcune controversie, forse dovute alla diversa composizione delle coorti di pazienti e/o a criteri diagnostici eterogenei per il GDM, ci sono sempre più evidenze di un legame tra l'hCG sierica materna e il metabolismo del glucosio materno. Di conseguenza, l'hCG e la β -hCG liberate nelle prime fasi della gravidanza sono inversamente correlate al rischio di GDM [47,48,49,50]. Questa correlazione è stata confermata nei trofoblasti primari derivati da GDM, che hanno mostrato una significativa riduzione dell'espressione di geni associati alla differenziazione, tra cui un'alterata sintesi della subunità β -hCG [51]. Inoltre, la β -hCG sierica è correlata negativamente con l'indice di valutazione del modello di omeostasi dell'insulino-resistenza (HOMA-IR) [52]. Il glucosio di per sé potrebbe non influenzare direttamente la sintesi di hCG placentare, dal momento che la doppia perfusione di cotiledoni placentari umani isolati con una coltura addizionata di glucosio non ha avuto alcun effetto sulla secrezione di hCG placentare [53]. Tuttavia, le concentrazioni fisiologiche di insulina inibiscono la secrezione di hCG in espianti di placenta del primo trimestre [54] e inibiscono anche il rilascio di β -hCG dalla linea cellulare di trofoblasto JAR, quan-

do coltivata in assenza di siero fetale di vitello [55]. Un'altra via di segnalazione trovata di recente – attraverso la quale l'hCG può essere associata al GDM – è l'asse del recettore della tireotropina (TSH) [47]. Grazie alla sua debole affinità per il recettore del TSH, si è ipotizzato che l'hCG stimoli la ghiandola tiroidea e aumenti la tiroxina libera nel siero, che promuove la secrezione di insulina e mantiene l'omeostasi del glucosio.

La scoperta che l'hCG materna è elevata nelle gravidanze con feti di sesso femminile risale agli anni '80 [56]. Ampi studi di coorte basati su interventi di fecondazione in vitro (FIV) e sullo screening del primo trimestre per la sindrome di Down hanno confermato questi dati e quantificato le relazioni in modo più dettagliato: già al 14° giorno dopo la fecondazione, i livelli materni di hCG sono più alti del 18% nelle gravidanze con embrioni femminili [57,58]. Durante il primo trimestre, diversi studi hanno evidenziato livelli di hCG materna tra il 6% e il 15% [59,60,61] più elevati nelle gravidanze con feti di sesso femminile. Un ampio studio che ha analizzato i campioni di 1,1 milioni di donne ha rivelato livelli di hCG più elevati dell'11% nel primo trimestre e dell'8% nel secondo trimestre in caso di feto di sesso femminile [62]. I livelli di hCG rimangono più elevati nelle gravidanze con bambine durante il terzo trimestre [63] e alla nascita [64]. L'osservazione che il GDM è associato a livelli più bassi di hCG e l'idea che l'hCG possa agire come antidiabetogeno, attraverso la via di regolazione degli ormoni tiroidei, si adattano bene alla scoperta che le gravidanze di femmine mostrano livelli materni di hCG più elevati e quindi potrebbero avere un rischio ridotto di GDM.

6.2. IL LATTOGENO PLACENTARE AUMENTA LA MASSA E LA FUNZIONE DELLE CELLULE β MATERNE

In base alle somiglianze strutturali, il lattogeno placentare umano (hPL) è un membro della famiglia delle somatotropine, che comprende anche l'ormone della crescita (GH), l'ormone della crescita placentare (pGH, codificato da GH2, alias GH-

V) e la prolattina (PRL) [65]. L'hPL, noto anche come somatomammotropina corionica umana, è rilevabile sia nel sangue del cordone ombelicale sia nel sangue materno, a partire dalla sesta settimana di gestazione. Nella seconda metà della gravidanza, le sue concentrazioni aumentano di 10 volte fino a raggiungere un plateau nelle ultime quattro settimane di gestazione. Con il progredire della placentazione, i livelli circolanti materni di prolattina (PRL), rilasciata dall'ipofisi anteriore materna, diminuiscono rendendo l'hPL l'ormone lattogeno dominante. L'hPL agisce prevalentemente attraverso i recettori della prolattina (PRLR) e, sebbene con un'affinità di legame molto inferiore, anche attraverso i recettori dell'ormone della crescita [66]. Come altri ormoni derivati dalla placenta, l'hPL potrebbe promuovere lo stato di insulino-resistenza sistemica e, di conseguenza, adattare il metabolismo materno del glucosio e dei grassi per garantire il continuo apporto di glucosio e aminoacidi al feto in crescita [67].

L'hPL agisce anche attraverso il PRLR sulle β -cellule materne per aumentare la massa e la funzione delle β -cellule, promuovendo il loro adattamento all'aumento del fabbisogno di insulina durante la gravidanza normale. La rilevanza di questa interazione hPL-PRLR in gravidanza è resa evidente da diversi polimorfismi a singolo nucleotide del gene *PRLR*, che sono associati a un aumento del rischio di GDM [68]. Un effetto diretto dell'hPL sulle cellule β è stato precedentemente confermato in vitro nelle isole umane adulte. Coltivate in presenza di ormoni lattogeni, le isole hanno risposto con un aumento della secrezione di insulina indotta dal glucosio [69]. Tuttavia, la potenziale influenza dell'hPL sullo sviluppo del GDM non è ancora ben definita. Sebbene sia stato suggerito che il diabete pre-gestazionale sia associato a un aumento dei livelli ematici di hPL [70], le differenze nei livelli ematici di hPL tra pazienti con GDM e controlli sono ancora oggetto di dibattito. Due studi con un numero relativamente elevato di partecipanti non hanno mostrato differenze nei livelli di hPL tra i casi di GDM e i controlli [70,71]. Inoltre, sebbene siano stati riscontrati livelli più elevati di hPL nel sangue del cordone

ombelicale di feti di sesso femminile, non è stata identificata alcuna differenza di sesso nel sangue materno [72].

6.3. L'ORMONE DELLA CRESCITA PLACENTARE NON È ALTERATO NEL GDM MA PUÒ ESSERE ASSOCIATO A MACROSOMIA

In quanto membro della famiglia delle somatotropine, l'ormone della crescita placentare (pGH) è all'85% omologo all'hPL e assomiglia all'ormone della crescita umano (hGH, GH ipofisario), che viene rilasciato prevalentemente dalle cellule somatotrofiche dell'ipofisi anteriore. Il pGH è espresso nel sinciziotrofoblasto e nei trofoblasti extravillosi ed è secreto dalla placenta nella circolazione materna in modo non pulsatile. I livelli sistemici di pGH aumentano gradualmente nel secondo trimestre e sostituiscono l'hGH verso il termine della gestazione [73]. A differenza di altri ormoni derivati dalla placenta, il pGH viene secreto esclusivamente nella circolazione materna, ma non in quella fetale [74]. Il pGH è considerato un importante regolatore del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) materno, poiché i livelli materni di pGH e IGF-I sono significativamente correlati e diminuiscono nelle gravidanze affette da ritardo di crescita intrauterino [75]. Tuttavia, poiché il pGH non è rilevabile nella circolazione fetale, l'alterata crescita fetale potrebbe essere più una conseguenza dell'alterato sviluppo della placenta e del trasporto transplacentare dei nutrienti. I recettori per il pGH sono espressi nella placenta e fanno pensare a meccanismi autocrini/paracrini da parte del pGH [76].

È interessante notare che la secrezione di pGH è l'unica, tra gli ormoni derivati dalla placenta, che può essere modulata dal glucosio, come dimostrato negli espianiti di villo a termine e nelle colture di trofoblasti. Il trattamento con glucosio determina una riduzione della produzione di pGH che dipende dalla dose [77]. Questa osservazione è supportata da dati in vivo, che dimostrano che i livelli di pGH diminuiscono durante il test orale del glucosio nelle donne con GDM [76]. Il pGH può segnalare in modo efficiente attraverso il PRLR [9] e attraverso il recettore

del GH (GHR). Entrambi sono localizzati sulle cellule β e la loro attivazione stimola la secrezione di insulina indotta dal glucosio [69,78]. L'mRNA *del GHR* è notevolmente aumentato nel pancreas di ratte gravide [79], suggerendo un ruolo del GH nella stimolazione della proliferazione e della funzione delle β -cellule. Tuttavia, uno studio su una piccola coorte di GDM ha riportato che i livelli di pGH nel sangue materno non sono diversi tra i casi di GDM e i controlli a venti settimane di gestazione [80]. È interessante notare che è stato descritto un dimorfismo sessuale nei livelli materni di pGH, con livelli più elevati nelle gravidanze con feti di sesso femminile nel terzo trimestre di gravidanza [81].

6.4. IL RAPPORTO ADIPONECTINA/LEPTINA È INVERSAMENTE ASSOCIATO AL GDM

L'adiponectina e la leptina sono entrambe adipochine, cioè ormoni secreti dagli adipociti, coinvolte nella disfunzione vascolare legata alle malattie metaboliche, tra cui l'obesità e i T2D [82]. Mentre l'adiponectina e la leptina sono sintetizzate principalmente dal tessuto adiposo, è stato riportato che entrambe vengono rilasciate dalla placenta e secrete nella circolazione materna [3,83,84]. In stato di non gravidanza, la leptina aumenta la sensibilità periferica all'insulina, migliora la funzione delle cellule β [85] e sopprime l'assunzione di cibo come segnale di sazietà [86]. Tuttavia, la gravidanza è associata a un'insensibilità alla leptina che ne sopprime l'azione e che può addirittura promuovere l'insulino-resistenza e l'alterazione della tolleranza al glucosio [87]. Le concentrazioni plasmatiche di leptina sono due volte più elevate durante la gravidanza rispetto allo stato non gravidico e raggiungono i valori più alti alla 28esima settimana di gestazione. Ci sono evidenze forti a suggerire che la placenta, piuttosto che il tessuto adiposo materno, contribuisce in modo significativo all'aumento dei livelli di leptina materna [87]. Infatti, nella placenta umana vengono prodotte elevate quantità di mRNA e proteine di leptina, identiche alla leptina di origine adiposa, all'inizio, a metà e alla fine della gestazione [88]. A livello cellulare, la

leptina placentare è espressa nel sinciziotrofoblasto e nelle cellule endoteliali vascolari fetali. Secondo studi in vitro condotti con cotiledoni di placenta umana in doppia perfusione, circa il 95% della leptina placentare totale viene rilasciata nella circolazione materna [89]. La leptina di origine placentare o materna può indurre la produzione di hCG attraverso il legame con i recettori placentari della leptina [90]. In questo contesto, vale la pena ricordare che l'adiponectina aumenta l'espressione di hPL negli espianti di placenta umana e nella linea cellulare di trofoblasto JEG3 [91], il che avvalorava il ruolo delle adipochine, fondamentali nella regolazione degli ormoni derivati dalla placenta.

A differenza della leptina, i livelli circolanti materni di adiponectina diminuiscono progressivamente durante la gravidanza e sono ancora più bassi nelle donne con GDM [92]. Questa diminuzione è proporzionale all'aumento del BMI, dell'insulino-resistenza e dell'emodiluizione, suggerendo che l'ipoadiponectinemia potrebbe essere coinvolta nello sviluppo dello stato di insulino-resistenza osservato nella tarda gravidanza. Tuttavia, l'adiponectina non influisce sulla secrezione di insulina al basale o stimolata dal glucosio, né sull'apoptosi delle cellule β al basale o indotta dagli acidi grassi, sebbene le cellule β umane esprimano i recettori dell'adiponectina AdipoR1 e AdipoR2 [93,94]. I livelli materni di leptina sono associati alla resistenza/sensibilità insulinica gestazionale, valutata mediante il test di tolleranza al glucosio per via endovenosa o l'HOMA-IR nella tarda gravidanza [95,96]. Un gran numero di studi indica che le donne con GDM presentano livelli plasmatici di leptina elevati rispetto ai controlli, mentre i livelli materni di adiponectina sono più bassi nelle donne con GDM [70,97,98]. Si suggerisce che l'iperleptinemia interferisca con il trasporto di glucosio insulino-dipendente agli adipociti e sopprima la secrezione di insulina nelle cellule β pancreatiche [99,100]. Inoltre, i livelli di leptina placentare e del sangue del cordone ombelicale sono più elevati nelle gravidanze con neonati macrosomici rispetto a quelle con neonati di peso normale. Ciò suggerisce che la leptina derivata dalla placenta, secreta nella circolazione fetale, possa essere coinvolta nella cre-

scita fetale e nello sviluppo della macrosomia, che è uno dei principali esiti negativi del GDM [97].

L'esistenza di una differenza dipendente dal sesso nei livelli di leptina materna sembra controversa: un piccolo studio che ha analizzato il plasma materno durante tutta la gravidanza in 37 donne incinte ha rivelato livelli di leptina più elevati in tutti i trimestri quando le donne erano incinte di bambine [101]. Tuttavia, studiando la leptina in campioni di sangue del primo e del secondo trimestre di 582 donne in gravidanza non è stata trovata nessuna differenza correlata al sesso [30]. I livelli di angio-poietina non sembrano diversi tra donne incinte di un maschio e donne incinte di una femmina [102].

6.5. L'ESPRESSIONE DEGLI ESTROGENI MATERNI E DEL RECETTORE ESTROGENICO ADIPOSO SONO ALTERATI NEL GDM

Nella fase iniziale della gravidanza umana, gli estrogeni sono sintetizzati prevalentemente dal corpo luteo. A circa nove settimane di gestazione, la placenta, più precisamente il sinciziotrofoblasto, subentra nella produzione dei tre estrogeni endogeni predominanti: estrone (E1), 17 β -estradiolo (E2) ed estriolo (E3) [103]. Una volta sintetizzati, E1 ed E2 possono essere ulteriormente catabolizzati in estriolo E3 ed estetrolo (E4); la conversione di E1 in E2 avviene esclusivamente nella placenta [104]. Nella gravidanza normale, i livelli di estrogeni aumentano progressivamente verso il termine. Tuttavia, a causa della mancanza di alcuni enzimi chiave, la sintesi placentare degli ormoni steroidei dipende in modo critico dai precursori steroidei, forniti dagli organi steroidogenici fetali e materni. Di conseguenza, la sintesi placentare di estrogeni richiede il deidroepiandrosterone (DHEA) e la sua forma solfatata deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), entrambi forniti dalle ghiandole surrenali fetali e materne. L'E3 viene rilasciato in quantità elevate durante la gravidanza, sebbene la sua attività biologica sia molto bassa. Tuttavia, il legame competitivo dell'E3 con i recettori degli estrogeni può influenzare l'attività dell'E2, che è coinvolto nella regolazione

dell'angiogenesi, della differenziazione del trofoblasto e dell'invasione [104].

Gli estrogeni sono coinvolti nell'adattamento delle isole alla gravidanza, attraverso degli effetti protettivi diretti e indiretti sulle cellule β [105]. Questa ipotesi si basa principalmente su osservazioni in modelli di roditori, che dimostrano che l'E2 può indurre l'espansione della massa delle β -cellule attraverso la segnalazione del recettore degli estrogeni (ER) α , inducendo la replicazione delle cellule β esistenti o la neogenesi di nuove cellule β . Tuttavia, è importante sottolineare che i dati ottenuti dagli esperimenti sugli animali devono ancora essere convalidati nelle cellule β umane. Si ritiene che gli estrogeni e i loro recettori svolgano un ruolo importante nella regolazione del peso corporeo e della sensibilità all'insulina, anche se non si conoscono i meccanismi esatti dell'adattamento mediato dagli estrogeni della risposta delle cellule β all'insulino-resistenza. Recentemente, livelli materni di E3 non coniugato superiori al 95° percentile all'inizio del secondo trimestre sono stati associati in maniera significativa a un aumento del rischio di sviluppare GDM, il che suggerisce che livelli sierici materni molto elevati di E3 all'inizio della gravidanza possono inibire l'interazione dell'E2 con il suo recettore, promuovendo così l'insulino-resistenza e lo sviluppo di GDM [106]. Mentre l'E3 materno è aumentato, l'espressione di ER α ed ER β nel grasso sottocutaneo è significativamente diminuita nelle donne con GDM. Inoltre, l'espressione genica di leptina (LEP) ed ER β è correlata in modo significativo nel deposito adiposo sottocutaneo [107]. È stato quindi proposto il concetto che l'aumento dell'espressione della leptina nel deposito adiposo viscerale materno, insieme all'aumento delle citochine proinfiammatorie e alla ridotta espressione dei recettori degli estrogeni nel grasso sottocutaneo, potrebbe svolgere un ruolo nello sviluppo del GDM. L'espressione di ER α nei trofoblasti extravillosi e nella decidua [108] è sovraregolata nelle gravidanze GDM, e tale scoperta suggerisce che le condizioni diabetiche non solo influenzano la segnalazione degli estrogeni nel tessuto adiposo materno, ma anche nella placenta.

Tuttavia, i dati sulle differenze di sesso nei livelli di estrogeni materni sono contrastanti. Un'ampia coorte di 1343 partecipanti ha rivelato livelli di estrogeni del 9% più elevati durante il primo trimestre di gravidanza di donne femmine [109], come riscontrato anche da un piccolo studio un anno dopo [110]. Tuttavia, diversi studi non hanno rilevato differenze dipendenti dal sesso nel primo trimestre [101,111] o al termine della gravidanza [101,111].

6.6. IL PROGESTERONE È ASSOCIATO IN MODO INVERSA-MENTE PROPORZIONALE AL GLUCOSIO E ALL'INSULINA ALL'INIZIO DELLA GRAVIDANZA

Come gli estrogeni, il progesterone è un ormone steroideo prodotto dal corpo luteo durante le primissime fasi della gravidanza, che garantisce il mantenimento della decidua dopo l'impianto della blastocisti. Circa 6-10 settimane dopo l'ultima mestruazione, la produzione di progesterone si sposta dal corpo luteo alla placenta, che ne è ora la fonte predominante [112]. Il sinciziotrofoblasto secerne quindi progressivamente progesterone nella circolazione materna. Questo porta a un aumento di peso e a un deposito di grasso indotti, mediati da un aumento dell'assunzione di cibo e dalla regolazione dell'adipogenesi e dell'espressione della sintasi degli acidi grassi nelle cellule precursori dei pre-adipociti [113,114]. Oltre al suo ruolo nella decidua, si suggerisce che il progesterone moduli la risposta immunitaria materna e sopprima la risposta infiammatoria. Inoltre, il progesterone riduce la contrattilità uterina contrastando l'attività stimolatoria della prostaglandina e dell'ossitocina [115].

Nella gravidanza umana, al progesterone sono state attribuite alcune funzioni diabetogene, che si manifestano nell'ultimo trimestre. Queste funzioni sono correlate all'insulino-resistenza dovuta a un ridotto legame con l'insulina, alla sottoregolazione del GLUT4 (codificato da SLC2A4), alla diminuzione del trasporto di glucosio nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo, nonché alla gluconeogenesi indotta dall'insulina nel fegato

[113,116]. L'espressione del recettore del progesterone (PgR) è stata dimostrata mediante immunoistochimica nelle isole pancreatiche umane [117], ma gli effetti diretti del progesterone sulla secrezione insulinica e sulla proliferazione delle isole sono ancora oggetto di discussione. Tuttavia, uno studio prospettico e longitudinale ha recentemente dimostrato che i livelli di progesterone sono significativamente più bassi nelle gravidanze con GDM rispetto ai controlli alla settimana 10-14 e si associano in modo significativo e inversamente proporzionale ai livelli di glucosio, insulina e C-peptide [118]. In quella fase della gestazione, i livelli di progesterone materno non sembrano differire tra gravidanze maschili e femminili [110,111]. Un altro studio ha riscontrato dei livelli di progesterone molto più elevati nelle pazienti con GDM rispetto ai controlli appaiati, se prelevati tra la 25a e la 29a settimana gestazionale [119]. È importante notare che la supplementazione profilattica con il gestagene sintetico 17 α -idrossiprogesterone caproato per la prevenzione del parto pretermine ricorrente è stata correlata a un'aumentata incidenza di GDM e giustifica uno screening precoce del GDM in questo particolare gruppo di pazienti [120]. In linea con il minor rischio di GDM nelle gravidanze con figlie femmine, due studi di coorte con 335 e 142 partecipanti hanno rivelato livelli ridotti di progesterone materno nelle gravidanze con feti di sesso femminile nel secondo e terzo trimestre [121,122].

7. CAUSE ORMONALI E MOLECOLARI ALLA BASE DEL DIMORFISMO SESSUALE FETALE E PLACENTARE

Il dimorfismo sessuale si presenta molto presto nella gravidanza: nei topi e nei bovini si osserva un aumento del tasso di crescita dei feti maschi già allo stadio di blastula [123]. Anche nell'uomo è probabile che esista questo dimorfismo precoce e una differenza di crescita è stata osservata alla 12a settimana dopo il concepimento [124]. In contrasto con la maggiore crescita dei feti maschi, le placente maschili sono più piccole e quindi

sembrano essere più efficienti rispetto a quelle femminili, ipotizzando una minore capacità di riserva in caso di necessità [125]. Queste differenze precoci di sesso nella funzione placentare sono attribuite ai cromosomi sessuali, poiché l'espressione genica differenziale si verifica molto presto e precede la produzione di ormoni sessuali fetali, che possono influenzare anche la placenta.

Infatti, le gonadi embrionali di maschi e femmine sono indistinguibili fino a 6 settimane dopo il concepimento. Lo sviluppo dei testicoli è indotto e regolato dai geni del cromosoma Y, tra cui SRY (Sex Determining Region Y) [126,127]. La produzione di testosterone inizia alla nona settimana [128] e aumenta fino alla 16esima settimana. Poi, i livelli tornano a diminuire leggermente [129]. Inoltre, i livelli di testosterone nel liquido amniotico sono più elevati nelle gravidanze maschili all'inizio del secondo trimestre [130] e i livelli nella circolazione fetale rimangono più alti nei maschi fino alla nascita [131]. Tali livelli fetali di testosterone distinti nelle gravidanze maschili potrebbero avere effetti sulla produzione ormonale placentare. Tuttavia, i livelli nella circolazione materna non sembrano essere influenzati dal sesso del feto [109,132].

Le ovaie fetali iniziano a differenziarsi anche più tardi rispetto ai testicoli, tra le 11-12 settimane. Poiché la placenta produce elevate quantità di estrogeni, gli estrogeni fetali non contribuiscono in modo significativo ai livelli totali e un ampio studio di coorte non ha rivelato alcuna differenza negli estrogeni del sangue del cordone ombelicale nelle femmine rispetto ai maschi [133]. Analogamente, anche i livelli materni non sembrano differire (cfr. sopra).

Nelle prime fasi dello sviluppo, l'espressione genica dipendente dal sesso può essere dovuta a differenze genetiche ed epigenetiche. In seguito, gli ormoni sessuali fetali, soprattutto il testosterone, contribuiscono al dimorfismo sessuale. Sono stati proposti diversi meccanismi che spiegano come i cromosomi sessuali pongano la prima pietra del dimorfismo sessuale in termini di espressione genica differenziale (rivisti in [134]): (a) espressione femminile dei geni del cromosoma X; (b) fuga dall'inattiva-

zione del cromosoma X; (c) inattivazione del cromosoma X a mosaico; (d) dosaggio del cromosoma X nei feti femminili e (e) espressione genica del cromosoma Y nei feti maschili, compreso SRY. Pertanto, la diversa espressione dei geni legati al cromosoma sessuale porta a differenze nell'espressione dei geni autosomici [135,136,137].

In combinazione con gli effetti degli ormoni sessuali e dei processi da essi regolati, questi meccanismi danno origine a fenotipi placentari specifici per sesso che, a loro volta, mostrano risposte distinte agli stimoli ambientali materni [138,139]. L'influenza dell'ambiente materno sulla funzione placentare è ben documentata dal concepimento alla nascita; i principali responsabili sembrano essere i meccanismi epigenetici, cioè la metilazione del DNA e la regolazione da parte dei microRNA. Questi meccanismi aumentano il dimorfismo sessuale della placenta umana, poiché sono modulati anche dal sesso del feto [140,141,142].

8. CONCLUSIONI

In questa rassegna, abbiamo evidenziato il ruolo degli ormoni placentari nell'adattamento del metabolismo del glucosio materno ed elaborato il ruolo del sesso fetale in questa regolazione. Gli ormoni e le proteine metaboliche derivate dalla placenta svolgono un ruolo centrale sia nell'instaurazione della fisiologica resistenza all'insulina associata alla gravidanza, sia nel sostenere l'aumento equilibrato della massa e della funzione delle cellule β . Sebbene negli ultimi anni le coorti di studio tendano ad ingrandirsi, i risultati relativi alle differenze di sesso nel metabolismo del glucosio e negli ormoni placentari nella circolazione materna non sono sempre chiari.

Sono necessari ulteriori studi per esaminare in parallelo i parametri del metabolismo del glucosio e gli ormoni placentari, in modo da chiarire completamente le affascinanti relazioni tra la regolazione fetale e l'organismo materno, che passano attraverso la placenta.

5. CONTROVERSIE NELLO SCREENING E NEI CRITERI DIAGNOSTICI DEL DIABETE GESTAZIONALE NELLA FASE INIZIALE E AVANZATA DELLA GRAVIDANZA

Tratto e tradotto da:

Huhn EA, Rossi SW, Hoesli I e Göbl CS (2018) *Controversies in Screening and Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Early and Late Pregnancy*. Front. Endocrinol. 9:696.



doi: 10.3389/fendo.2018.00696

Abstract

Questa revisione serve a valutare le strategie di screening e di diagnosi del diabete gestazionale e del diabete conclamato in gravidanza. Ci concentriamo sui diversi approcci di screening e diagnosi precoce nel primo trimestre, tra cui il glucosio plasmatico a digiuno, il glucosio plasmatico casuale, il test di tolleranza al glucosio orale, l'emoglobina A1c, i modelli di previsione del rischio e i biomarcatori. Attualmente non si raccomanda lo screening precoce del diabete gestazionale, poiché i potenziali benefici e danni della diagnosi precoce e del successivo trattamento devono essere ulteriormente valutati in studi controllati randomizzati.

1. INTRODUZIONE

È noto che il diabete mellito gestazionale (GDM [*Gestational Diabetes Mellitus*]) si manifesta nella seconda metà della gravidanza in presenza di una alta resistenza fisiologica all'insulina. Pertanto, il GDM viene normalmente diagnosticato dopo 24 settimane di gestazione. Lo screening e la diagnosi del GDM variano notevolmente a seconda della specializzazione medica e a seconda del Paese in cui si è. Tra i punti controversi per lo

screening del GDM abbiamo: le raccomandazioni di non sottoporsi affatto allo screening; approccio universale o approccio selettivo basato sul rischio; momento ottimale dello screening; metodo di screening appropriato [glucosio plasmatico a digiuno (FPG), glucosio plasmatico casuale (RPG), test di provocazione del glucosio (GCT)]; criteri per la diagnosi (1 o 2 fasi, 75 o 100 g di carico di glucosio, se sono necessari 1 o 2 valori anomali per la diagnosi); valori di cut-off appropriati. Inoltre, si discute sull'utilità del trattamento di forme di GDM più lievi e sul rapporto costo-efficacia delle diverse strategie di screening o di diagnosi. Questo articolo fornisce un aggiornamento sulle strategie di screening e di diagnosi del GDM e del diabete conclamato. Inoltre, discuteremo gli ultimi sviluppi relativi alla diagnosi precoce del GDM nel primo trimestre.

2. IL MODO DURATURO DI SVILUPPARE CRITERI DIAGNOSTICI E DI SCREENING

Dopo quasi sei decenni di ricerca e di sforzi enormi per raggiungere un consenso, non è ancora disponibile una linea guida uniforme e accettata a livello globale su come e quando effettuare lo screening e la diagnosi di GDM. I primi criteri sono stati stabiliti da O'Sullivan e Mahan nel 1964 sulla base dell'OGTT a 3 ore e 100 g e riguardavano le donne con maggiori probabilità di sviluppare il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) più avanti nella vita dopo la gravidanza (1). Invece gli studi successivi hanno potuto dimostrare che anche gradi minori di iperglicemia erano associati a un aumento del rischio di esiti perinatali avversi, tra cui dei feti grandi per l'età gestazionale, la distocia di spalla, l'ipoglicemia neonatale, l'aumento del rischio di parto cesareo o i disturbi ipertensivi (2-5). Successivamente, lo studio *Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) ha riportato una relazione lineare continua tra l'iperglicemia materna e gli esiti avversi perinatali, rendendo difficile la definizione di parametri diagnostici chiari (6). Sulla base di questi risultati, nel 2010 l'Associazione

Internazionale dei Gruppi di Studio sul Diabete e la Gravidanza (IADPSG) ha sviluppato una nuova linea guida che raccomanda un test diagnostico universale in un'unica fase, usando l'OGTT 75 g tra le 24 e le 28 settimane di gestazione, considerando un solo valore come anormale (7). Utilizzando i nuovi criteri, la prevalenza del GDM è aumentata nello studio HAPO fino a circa il 18%, ma varia molto a seconda dei diversi gruppi demografici. Ad esempio, la prevalenza nello studio HAPO variava tra il 9,3 e il 25,5% a seconda del centro partecipante (8). I nuovi parametri diagnostici hanno un impatto significativo sui costi e sugli spazi delle infrastrutture. Tuttavia, molti esperti giustificano tali criteri e l'aumento del carico di lavoro citando il crescente carico di lavoro del T2DM a livello globale (9). Le soglie IADPSG sono state accettate da molte organizzazioni sanitarie come l'OMS nel 2013 e sono ora indicate come i criteri OMS 2013 (10). Ma il dibattito sui criteri di screening e di diagnosi è ancora aperto. L'American Diabetes Association (ADA), che ha approvato i criteri IADPSG nel 2011, ha modificato le proprie linee guida nel 2014 e ora considera entrambi gli approcci come accettabili per la diagnosi di GDM (l'OGTT da 75 g come step unico e lo screening a due step: GCT seguito da un OGTT di 100 g se anormale) (11). L'ADA afferma che non ci sono dati sufficienti per dimostrare la superiorità di uno screening e di un approccio diagnostico rispetto all'altro, in quanto – utilizzando i criteri dell'OMS del 2013 – non è stato adeguatamente valutato l'impatto sui costi e sugli esiti a breve e lungo termine della madre e della prole. Nella linea guida aggiornata del 2018, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) raccomanda l'approccio di screening in due fasi utilizzando i criteri di Carpenter e Coustan o del National Diabetes Data Group, affermando tuttavia che “i singoli studi e le istituzioni possono scegliere di utilizzare le raccomandazioni dell'IADPSG” (12). La Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) ha riconosciuto i problemi legati alla variabilità delle risorse nelle diverse regioni nella sua linea guida del 2015 (13). Sono generalmente raccomandati i criteri dell'OMS del 2013, ma l'esecuzione dell'OGTT varia

a seconda delle circostanze locali. La diagnosi dovrebbe basarsi sui risultati ottenuti dal siero o dal plasma venoso, ma l'uso di glucometri palmari calibrati sul plasma può essere accettabile in luoghi in cui il supporto di laboratorio non è disponibile. Sebbene i criteri dell'OMS del 2013 stiano diventando sempre più accettati, le principali società di diabetologia e di ostetricia stanno ancora lottando per trovare l'equazione ideale. Un aiuto per risolvere questi problemi potrebbe arrivare da studi randomizzati e controllati su larga scala, che studino l'impatto dell'intervento su donne che soddisfano diversi criteri di GDM e valutino il rapporto costo-efficacia dei cambiamenti negli esiti a breve e a lungo termine.

3. SCREENING DEL DIABETE CONCLAMATO IN GRAVIDANZA E MOTIVAZIONI VALIDE PER LO SCREENING PRECOCE DEL GDM

Molte organizzazioni sanitarie raccomandano di effettuare il test per il diabete manifesto nelle donne ad alto rischio alla prima visita prenatale (7, 11). Le donne con diabete manifesto in gravidanza presentano un tasso più elevato di disfunzione vascolare. Hanno un rischio più elevato di malformazioni congenite e un rischio significativamente maggiore di esito negativo della gravidanza (14). Queste donne traggono il massimo beneficio da un trattamento precoce. Tuttavia, un test precoce porta anche all'identificazione dell'iperglicemia al di sotto della soglia del diabete manifesto in gravidanza. Come per lo screening e la diagnosi del GDM in tarda gravidanza, anche sui criteri diagnostici del GDM "precoce" non c'è consenso. Molti esperti non raccomandano affatto lo screening per il GDM nel primo trimestre, poiché non esistono dati validi sui benefici e sui danni della diagnosi e del trattamento del GDM nelle prime fasi della gravidanza (15). Lo scopo del test precoce sarebbe principalmente quello di identificare le donne a basso o alto rischio di GDM. Questa stratificazione del rischio ridurrebbe la necessità di uno scree-

ning e di una diagnosi universali a partire dalla 24a settimana e ridurrebbe il carico di lavoro e i costi. Il secondo obiettivo sarebbe quello di identificare le donne già affette da GDM e di iniziare il trattamento il più precocemente possibile per migliorare adeguatamente gli effetti negativi a breve e a lungo termine della prolungata esposizione intrauterina all'iperglicemia. L'iperglicemia materna che si verifica anche prima della diagnosi di GDM dopo 24 settimane di gestazione sembra già aumentare il tasso di crescita fetale (16) e - se il trattamento inizia dopo 26 settimane - l'adiposità del bambino (17, 18). Studi recenti suggeriscono un rischio a lungo termine per la prole di T2DM e malattie cardiovascolari. Il GDM sembra influenzare la metilazione del DNA coinvolta nel metabolismo energetico e nei processi antinfiammatori. Questa "programmazione metabolica" potrebbe essere modificata da un intervento successivo durante la gravidanza, ma questo aspetto è da chiarire con altri studi. Dopo aver valutato il GDM nel primo trimestre - in teoria già da ora - sarebbe utile un intervento precoce per le donne con maggior rischio di esiti avversi della gravidanza e a lungo termine.

4. METODI PER LO SCREENING PRECOCE DEL GDM

Sono stati valutati molti metodi diversi per lo screening del GDM nelle prime fasi della gravidanza. Esistono marcatori glicemici diretti come FPG, RPG, GCT e/o OGTT, metodi indiretti come l'emoglobina glicosilata A1c (HbA1c) o la fruttosamina e nuovi marcatori biochimici, molti dei quali derivati da analisi proteomiche o metabolomiche. Di seguito vengono illustrati in dettaglio gli approcci più promettenti.

4.1 GLUCOSIO PLASMATICO A DIGIUNO E CASUALE NELLE PRIME FASI DELLA GRAVIDANZA

La maggior parte delle organizzazioni sanitarie concorda sul fatto che durante la gravidanza è raccomandabile lo screening del diabete preconfezionale non diagnosticato, soprattutto nelle

popolazioni ad alto rischio (19). Di conseguenza, il principale vantaggio del FPG è la sua utilità nel diagnosticare il diabete conclamato già alla prima visita prenatale utilizzando i criteri diagnostici standard [cioè, se il FPG supera i 125 mg/dl (6,9 mmol/l)] (7, 13, 20). Sebbene il gruppo di consenso IADPSG abbia raccomandato nel 2010 che il GDM potesse essere diagnosticato da concentrazioni di FPG comprese tra 92 e 125 mg/dl (5,1 e 6,9 mmol/l) in qualsiasi momento della gestazione (incluso il primo trimestre), anche questo approccio è stato criticato per mancanza di evidenze (20). In primo luogo, le soglie IADPSG considerate diagnostiche per il GDM sono state ricavate dallo studio HAPO, in cui i livelli di glucosio FPG e OGTT sono stati valutati alla fine del secondo e all'inizio del terzo trimestre (6). Inoltre, uno studio asiatico ha mostrato un calo continuo dei valori di FPG durante il primo trimestre (21). Pertanto, i cut-off IADPSG non sono necessariamente applicabili ai periodi più precoci della gestazione (9). In secondo luogo, non sono disponibili studi clinici randomizzati a sostegno di un eventuale beneficio del trattamento del GDM diagnosticato prima delle 24 settimane di gestazione (19). A causa di queste preoccupazioni, alcuni autori hanno suggerito che l'uso della soglia IADPSG per il FPG non è giustificato nelle prime fasi della gravidanza e i rappresentanti della IADPSG hanno rilasciato una dichiarazione nel 2016 per far cessare l'uso della soglia FPG (15). Tuttavia, livelli più elevati di FPG nel primo trimestre potrebbero essere considerati un fattore di rischio indipendente per il successivo sviluppo di GDM, paragonabile al BMI pre-gestazionale (22). In effetti, studi precedenti hanno indicato un'associazione tra FPG del primo trimestre e manifestazione di GDM tra le 24 e le 28 settimane di gestazione utilizzando i cut-off IADPSG, con misure di concordanza (area sotto la curva caratteristica operativa del ricevitore, ROC-AUC) comprese tra 0,614 (23) e 0,654 (21), rispettivamente. Un recente studio retrospettivo ha suggerito che l'RPG valutato tra le 12 e le 16 settimane è in grado di predire il GDM secondo vari criteri diagnostici con una ROC-AUC di 0,80 (24). Questo dato sembra essere sorprendentemente elevato

rispetto alle misure di concordanza osservate per il FPG. Sebbene i risultati siano contrastanti (studi precedenti hanno riportato un ROC-AUC meno ottimistico, pari a 0,69, per il GDR valutato tra le 24 e le 28 settimane di gestazione) e il GDR possa essere influenzato da diverse condizioni pre-test, come l'assunzione di cibo, presenta diversi vantaggi in termini di tempo ed economicità (24, 25). Pertanto, sono necessarie ricerche future che includano studi prospettici di conferma.

4.2 OGTT ALL'INIZIO DELLA GRAVIDANZA

Un OGTT precoce prima delle 24 settimane di gestazione (utilizzando un carico orale di glucosio di 75 g disciolto in 300 ml di acqua) può essere utilizzato anche per la diagnosi di diabete conclamato se il livello di glucosio plasmatico a 2 ore supera i 199 mg/dl (11,1 mmol/l) secondo le linee guida FIGO e OMS (10, 13). Per quanto riguarda la diagnosi di GDM prima delle 24 settimane di gestazione, potrebbero valere le stesse preoccupazioni discusse in precedenza per il FPG. Tuttavia, uno studio recente ha rilevato che le donne che soddisfano i cut-off IADPSG già all'inizio della gestazione mostrano una ridotta sensibilità all'insulina, in parte spiegata da un maggior grado di obesità in queste pazienti (26). In accordo con questi risultati, Lapolla et al. hanno osservato una ridotta sensibilità insulinica in pazienti con diagnosi precoce di GDM secondo i criteri di Carpenter-Coustan (27).

4.3 EMOGLOBINA GLICOSILATA A1C NELLA PRIMA GRAVIDANZA

Secondo le attuali linee guida, l'HbA1c può essere utilizzata anche per rilevare il diabete conclamato alla prima visita prenatale ($\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)). Il test deve essere eseguito in un laboratorio che utilizza un metodo certificato NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) standardizzato al test DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) (20). Paragonabile alla RPG, l'HbA1c ha il vantaggio di essere poco costosa e di non richiedere lo stato di digiuno. Fong e collaboratori hanno

valutato la sua performance predittiva per la progressione del GDM in uno studio di coorte retrospettivo che ha concluso che i livelli di HbA1c tra il 5,7 e il 6,4% (39-46 mmol/mol) potevano identificare efficacemente le pazienti a più alto rischio di sviluppare il GDM (28). Un altro studio condotto in Nuova Zelanda ha indicato che l'HbA1c $\geq 5,9\%$ (41 mmol/mol) è altamente predittivo di diabete preesistente e di esiti avversi della gravidanza (29). Inoltre, un altro studio svizzero ha concluso che tutte le donne incinte con HbA1c del primo trimestre $\geq 6,0\%$ (42 mmol/mol) hanno sviluppato GDM più avanti nella gravidanza, mentre quelle con HbA1c $< 4,5\%$ (26 mmol/mol) non lo hanno fatto (30). Al contrario, Agarwal et al. hanno riscontrato che la ROC-AUC dell'HbA1c valutata tra le 24 e le 28 settimane era pari a 0,54 e hanno concluso che l'HbA1c rimane un test di screening insufficiente per il GDM secondo i criteri dell'OMS del 1999 (31). Potrebbe essere importante assoggettare l'HbA1c ai cambiamenti specifici della gravidanza (32), richiedendo valori di riferimento specifici per ogni trimestre (33). Inoltre, i dati relativi a donne con GDM dopo la gravidanza indicano che l'HbA1c nel momento pre-diabetico è una versione ridotta delle componenti fisiopatologiche sottostanti all'alterazione del metabolismo del glucosio, tra cui l'alterazione dell'azione dell'insulina e la disfunzione delle cellule β (34). Pertanto, l'HbA1c potrebbe essere inferiore ad altri test per rilevare delle sottili alterazioni del metabolismo del glucosio.

4.4 ALTRI MARCATORI BIOCHIMICI

L'attuale standard di riferimento OGTT è difficile da replicare, richiede tempo, è sgradevole per alcune pazienti, dipende dall'etnia e la quantità di glucosio viene somministrata senza considerare il BMI materno (35). Quindi la ricerca di un test point-of-care semplice, non a digiuno, o di un modello di rischio che includa i biomarcatori (per un riepilogo dei modelli di rischio che incorporano biomarcatori $\pm$ fattori materni, vedere la Tabella 1) sembra essere la conseguenza più logica. Sono stati

valutati molti marcatori biochimici nel primo trimestre (Figura 1), ma spesso solo in piccole osservazioni caso-controllo senza ulteriori convalide prospettiche. Alcuni biomarcatori come l'insulina a digiuno, i marcatori infiammatori come la proteina C-reattiva (CRP) o il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) o il recettore della (pro)renina solubile non sono riusciti a fornire informazioni aggiuntive sul rischio di GDM oltre alla valutazione del rischio da parte dei fattori di rischio clinici come il BMI materno (47, 49, 50).

Biomarker models	Gestational age (weeks)	Source	Population		Study design	Diagnostic criteria for GDM	Test performance measures	References
			GDM	No GDM				
MF, PAPP-A, FIGF	11–13	Serum	787	30,438	Prospective cohort	WHO 1999	AUC 0.841, DR 58% at FPR 10%, (PAPP-A and FIGF added no advantage)	Singalski et al. (33)
MF, FIGF, PAPP-A	11–14	Serum and Plasma	40	94	Case-control	WHO 2013	AUC 0.77, DR 34.5% at FPR of 10% (no difference of PAPP-A in both groups)	Elathariades et al. (37)
MF, PAPP-A, free β -HCG	11–13	Serum	248	732	Case-control	ADIPS 1998	AUC 0.90, DR 73.8% at FPR 10%	Sweeting et al. (33)
MF, triglycerides, lipocalin-2, PAPP-A, Leptin, Adiponectin, PAI-2	11–13	Serum	248	732	Case-control	ADIPS 1998	AUC 0.91, DR 76.8% at FPR 10% (Leptin, Adiponectin, and PAI-2 added no advantage)	Sweeting et al. (33)
MF, PAPP-A, adiponectin, FPG13, endoglin	11–13	Serum	12	80	Case-control	WHO 2013	DR 63.6% at FPR of 10%, + BMI increased DR to 73% (no differences of FPG13 or endoglin in both groups)	Farina et al. (43)
CRP, 1.5 AG, adiponectin, SHBG	6–16	Serum	46	178	Prospective high-risk cohort	WHO 2013	AUC of 1.5 AG 0.61; adiponectin (<8.9 μ g/ml) DR (3.3 95%CI 1.05–9.67), SHBG had no link to GDM when corrected for BMI, ethnicity, or family history	Consort et al. (41)
MF, adiponectin, leptin	6–14	Serum	107	2463	Prospective cohort	OGTT 7 g 2 h >8 mmol/l	AUC 0.81 DR 44% at FPR of 10%	Thagaard et al. (42)
MF, adiponectin, SHBG, folistatin-like 3	11–13	Serum	80	300	Case-control	WHO 1999	AUC 0.84, DR 56.6% at FPR 10%, (no difference of folistatin like-3 in both groups)	Nanda et al. (45)
GlyFn, adiponectin, CRP, placental lactogen, SHBG	11–13	Serum	90	92	Case-control	WHO 1999	AUC 0.92, no association between SHBG and GDM, glyFn alone has a high AUC of 0.91 (Sens 91%, Spec 90%)	Raananen et al. (44)
AG 1.5	13–23	Serum	50	50	Case-control	WHO 2013	AUC 0.961 (Sens 87%, Spec 94.1%)	Boritz et al. (46)
SHBG, hsCRP	6–16	Serum	27	242	Prospective observational study	Capriente-Coutant	AUC 0.716, Sens 74.1% und Spec 75.6%	Maged et al. (48)
MF, hsCRP, TNF- α	11–13	Serum	200	800	Case-control	WHO 1999	AUC 0.82, DR 52% at FPR 10% using MF alone (hsCRP and TNF-alpha added no advantage)	Singalski et al. (47)
Apolipoprotein E, coagulation factor IX, fibrinogen alpha chain, KGF β -5	12–16	Serum	30	30	Case-control	WHO 2013	AUC 0.965 (65%CI 0.966–0.912), sens 80% and spec 96%, Cave: Post-hoc analysis, results have not validated yet in independent cohort!	Zhao et al. (49)

AUC, area under the curve; BMI, body mass index; CRP, c-reactive protein; DR, detection rate; FPR, false positive rate; Free β -HCG, free β -human chorionic gonadotropin; GDM, gestational diabetes mellitus; GlyFn, glycosylated fibrinectin; hsCRP, high sensitive c-reactive protein; KGF β -5, insulin like growth factor binding protein-5; MF, maternal factors; OGTT, oral glucose tolerance test; PAI-2, plasminogen activator inhibitor-2; PPG13, placental protein 13; PAPP-A, pregnancy associated plasma protein-A; FIGF, Placental growth factor; sens, sensibility; SHBG, sexual hormone binding globulin; spec, specificity; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; WHO, world health organization; 1.5 AG, 1.5 Anhydrolactulose.

Tabella 1. Sintesi dei biomarcatori testati in un modello multivariato per il successivo sviluppo di diabete gestazionale.

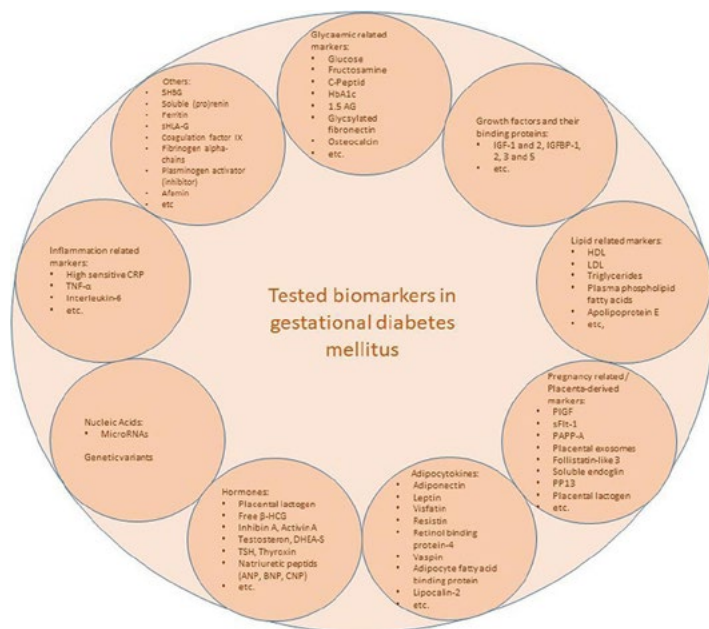


Figura 1.

La Figura 1. presenta la panoramica dei biomarcatori testati. CRP, proteina c-reattiva; Free β -HCG, gonadotropina corionica umana libera; GlyFn, fibronectina glicosilata; HbA1c, emoglobina A1c; HDL, lipoproteina ad alta densità; hsCRP, proteina c-reattiva ad alta sensibilità; IGF, fattore di crescita insulino-simile; IGFBP, proteina che lega il fattore di crescita insulino-simile; LDL, lipoproteina a bassa densità; MF, fattori materni; PAI-2, inibitore dell'attivatore del plasminogeno-2; PP13, proteina placentare 13; PAPP-A, proteina plasmatica associata alla gravidanza-A; PIGF, fattore di crescita placentare; microRNA, acidi micro ribonucleici; sFlt-1, tirosina chinasi-1 solubile simile al Fms; SHBG, globulina legante gli ormoni sessuali; sHLA-G, antigene leucocitario umano solubile-G; TNF- α , fattore di necrosi tumorale- α ; TSH, ormone stimolante la tiroide; 1.5 AG, 1,5 anidroglicucitolo.

Il marcatore attualmente disponibile, il fattore di crescita della placenta (PIGF), è ben espresso dalla placenta. Sono stati osservati dei bassi livelli di PIGF nelle prime fasi della gravidanza, come segno di scarsa placentazione, in donne con preeclampsia e/o restrizione della crescita intrauterina (IUGR) e il PIGF è ora ampiamente utilizzato per prevedere la preeclampsia al momento dello screening delle aneuploidie a 11-14 settimane di gestazione (51). In un piccolo studio caso-controllo, Eleftheriades et al. hanno potuto dimostrare un aumento del PIGF all'inizio della gravidanza nelle donne con GDM rispetto alle donne gravide non affette dal disturbo (37). Si è potuto migliorare un modello di previsione del rischio, prima con i soli fattori materni, grazie a un'AUC di 0,73 a 0,77 con l'aggiunta del PIGF ma non della proteina plasmatica-A associata alla gravidanza (PAPP-A). D'altra parte, un ampio studio prospettico di coorte condotto nel Regno Unito con oltre 31.000 donne ha messo in luce solo pochi vantaggi nell'incorporare PIGF e PAPP-A a un modello di rischio che includeva i fattori materni (AUC 0,84) (36). Anche per il PAPP-A esistono risultati contrastanti. Alcuni studi riportano che i livelli di PAPP-A sono diminuiti all'inizio della gravidanza nelle donne che successivamente hanno sviluppato GDM (52-55), mentre altri non mostrano differenze rispetto alle altre donne (56, 57). Sweeting et al. hanno riportato un livello di PAPP-A più basso soprattutto nelle donne di etnia sud-asiatica e nelle donne multipare (38). L'aggiunta di marcatori di aneuploidia ha aumentato il valore predittivo con un'AUC dello 0,88% dai soli fattori materni allo 0,90% con un tasso di rilevamento (DR) del 73,8% con un tasso di falsi positivi (FPR) del 10%.

Le adipocitochine, come l'adiponectina e la leptina, sono ormoni secreti dal tessuto adiposo. L'adiponectina svolge un ruolo importante nella regolazione del glucosio e sembra essere un buon marcatore della sensibilità insulinica dell'intero organismo (58). Una recente meta-analisi che incorpora otto studi che utilizzano i livelli di adiponectina all'inizio della gravidanza ha suggerito una moderata capacità predittiva dell'adiponectina nella previsione del GDM con un'AUC di 0,79, una sensibilità

del 60,3% (95% CI 46,0%, 73,1%) e una specificità dell'81,3% (95% CI 71,6%, 88,3%) (59). La leptina regola l'assunzione e il dispendio energetico e i suoi livelli sono correlati alla quantità di grasso viscerale nel primo trimestre (60). Qiu et al. hanno riscontrato che ogni aumento di 10 ng/ml del livello di leptina è associato a un rischio maggiore del 20% di GDM (61), ma altri studi non hanno riportato alterazioni dei livelli di leptina nelle donne che hanno poi sviluppato GDM (62) o solo un'associazione in donne gravemente obese (42). Quest'ultimo studio ha riportato un'AUC di 0,82 con una DR del 42% a un FPR del 10% in donne normopeso e moderatamente obese quando adiponectina e leptina sono state incluse nel modello di rischio basato sui fattori materni. In uno studio caso-controllo di modeste dimensioni (44), l'adiponectina del primo trimestre e un biomcatore di recente introduzione, la fibronectina glicosilata (GlyFn), sono state associate in modo indipendente al successivo sviluppo di GDM dopo l'aggiustamento per i parametri clinici materni (ma non per il BMI materno) con un'AUC di 0,91 per la GlyFn e un'AUC di 0,63 per l'adiponectina. La proteina glicata GlyFn deve essere ulteriormente validata in studi prospettici ampi. Un altro marcatore del controllo glicemico a breve termine è l'anidroglicucitolo 1,5 (1,5 AG). L'1,5 AG è la forma 1-deossi del glucosio ed è un marcatore del controllo glicemico a breve termine (prima di 24-72 ore) e delle sue variazioni. Boritza et al. (45) hanno potuto dimostrare che 1,5 AG era in grado di distinguere le donne con GDM e le altre donne prima delle 20 settimane di gestazione in un piccolo studio caso-controllo. 1,5 AG aveva un alto valore predittivo con un'AUC di 0,951, una sensibilità dell'87% e una specificità del 94,1% con un cut-off di $\leq 60,3$ umol/l.

In ogni caso la valutazione dei nuovi biomarcatori richiederà diversi anni e sono necessari degli studi prospettici osservazionali su larga scala per dimostrarne l'utilità clinica e per valutarne il rapporto costo-efficacia rispetto allo screening e alla diagnosi del GDM più tardivi. Inoltre, è improbabile che un solo biomcatore abbia una sensibilità e una specificità sufficientemente elevate

per valutare l'iperglicemia materna precoce. È più probabile che la combinazione di più parametri, comprese le caratteristiche materne di base come il BMI, raggiunga prestazioni predittive adeguate, come nel caso dello screening al primo trimestre per l'aneuploidia o, più recentemente, per la preeclampsia. Inoltre, il campo in rapido sviluppo degli "omici", in particolare le analisi proteomiche e metabolomiche, forniranno approfondimenti sulla fisiopatologia dei diversi fenotipi di diabete gestazionale. Un modello specifico di proteine o metaboliti aiuterà a inquadrare i processi biologici in modo più olistico. Queste "impronte digitali" metaboliche di diverse fonti di fluidi corporei potrebbero essere utilizzate a fini predittivi, come è già stato dimostrato in piccoli studi caso-controllo (48, 63).

4.5 SCREENING BASATO SUI FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio clinici per il GDM, come l'età materna più elevata, l'obesità, il GDM in una gravidanza precedente, l'anamnesi familiare di diabete, la glicosuria e l'origine etnica, potrebbero essere usati in combinazione per identificare le donne con un rischio maggiore di sviluppare il GDM. Tuttavia, gli indicatori di rischio clinico proposti hanno mostrato un'accuratezza diagnostica limitata se utilizzati separatamente (64, 65). Pertanto, alcuni autori hanno suggerito che la sensibilità e la specificità dello screening del GDM con i fattori di rischio potrebbero essere notevolmente migliorate utilizzando modelli di previsione del rischio clinico che includano combinazioni statistiche di diversi indicatori di rischio (43, 65-70), che potrebbero essere anche combinati con il FPG (71, 72). Inoltre, potrebbero essere inclusi altri marcatori biochimici per migliorare la previsione (73). Tuttavia, la progettazione di punteggi di rischio sufficienti richiede un numero adeguato di casi e controlli sani. Un'altra limitazione è che l'associazione di diversi fattori di rischio (ad esempio, il BMI) varia tra i diversi gruppi etnici (74). Inoltre, è necessaria una validazione esterna nella pratica clinica (che spesso non è ancora avvenuta). Nella letteratura attuale si trovano molti mo-

delli di stima del rischio per il GDM, che si basano su diversi criteri diagnostici (65-68, 71). Sebbene possano essere applicabili anche nelle fasi iniziali della gestazione per identificare le donne a rischio particolarmente elevato, il loro significato clinico non è stato studiato né confrontato in popolazioni indipendenti. Inoltre, vi è una forte evidenza da grandi studi epidemiologici (75) che l'adesione a uno stile di vita sano (attività fisica, dieta sana, non fumatore) prima della gestazione è fortemente associata a un rischio minore di GDM. Tuttavia, negli algoritmi di valutazione del rischio pubblicati mancano dati sui fattori legati allo stile di vita, il che indica la necessità di ulteriori ricerche su questo argomento.

5. CARATTERISTICHE MATERNE DEL GDM PRECOCE VS TARDIVO

Può esserci una sovrapposizione tra la categorizzazione del GDM e del diabete conclamato se il diabete conclamato non era già stato diagnosticato prima della gravidanza. A questo proposito, le donne con diagnosi di GDM all'inizio della gravidanza sembrano avere esiti peggiori della gravidanza, simili a quelli osservati nel diabete conclamato (18). I dati di Sweeting et al. suggeriscono un fenotipo eterogeneo di GDM "precoce", con un rischio che procede dal diabete conclamato in gravidanza al GDM precoce, dove la condizione di rischio più bassa è per il GDM diagnosticato a partire dalla 24esima settimana di gestazione. Inoltre, l'adiposità materna e un fenotipo più resistente all'insulina potrebbero giocare un ruolo nell'eterogeneità del GDM "precoce" (26).

6. CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

Il GDM viene attualmente diagnosticato durante il secondo o terzo trimestre, quando delle disfunzioni metaboliche sfavorevoli potrebbero aver già colpito la madre e il feto. La combinazione

dei fattori di rischio materni e dei biomarcatori che precedono l'insulino-resistenza potrebbe migliorare la diagnosi precoce di una coorte ad alto rischio di GDM. Gli studi futuri dovrebbero valutare se lo screening e la diagnosi precoci del GDM possono essere migliorati con l'aggiunta di nuovi biomarcatori coinvolti nella fisiopatologia del GDM, se la diagnosi precoce e le strategie di intervento possono migliorare gli esiti avversi a breve e lungo termine e se i modelli di screening combinati di biomarcatori e fattori materni sono economicamente vantaggiosi.

6. ESITI A BREVE E LUNGO TERMINE DEL DIABETE GESTAZIONALE E DEL SUO TRATTAMENTO SULLO SVILUPPO FETALE

Tratto e tradotto da:

Murray, SR, Reynolds, RM. *Short- and long-term outcomes of gestational diabetes and its treatment on fetal development*. Prenatal Diagnosis. 2020; 40: 1085-1091.



<https://doi.org/10.1002/pd.5768>

Abstract

A livello globale, la prevalenza del diabete mellito gestazionale (GDM) è in aumento, soprattutto a causa dell'incremento dell'obesità materna. Sono stati descritti diversi metodi per lo screening e la diagnosi del GDM, anche se non esiste ancora un consenso sui metodi da preferire. Il GDM comporta notevoli rischi per la salute a breve e a lungo termine della madre, del feto in via di sviluppo e dei bambini nati da madri con GDM. I rischi a breve termine per il feto includono la macrosomia (peso eccessivo alla nascita), la distocia di spalla, il trauma da parto e l'ipoglicemia nell'immediato periodo post-partum. Tra i rischi a lungo termine per la prole nata da madri con GDM c'è l'aumento dei tassi di obesità nell'infanzia e nell'età adulta e un aumento del rischio cardiometabolico. Sono stati identificati diversi trattamenti farmacologici per il GDM, tra cui l'insulina e i farmaci orali per la riduzione del glucosio metformina e glibenclamide. Sebbene questi farmaci orali per la riduzione del glucosio mostrino esiti infantili a breve termine simili a quelli dell'insulina, è sempre più evidente che questi farmaci possono avere esiti negativi a lungo termine sui bambini e sugli adulti esposti ai farmaci in utero. La ricerca futura sui trattamenti per il GDM dovrebbe includere un follow-up a lungo termine dei bambini esposti ai farmaci per la riduzione del glucosio in utero per determinare il rischio cardiometabolico a lungo termine nella prole nata da madri con GDM.

Cosa si sa già di questo argomento?

- La prevalenza del GDM è in aumento e continuerà a crescere a causa dell'aumento globale dell'obesità materna.
- Gli esiti fetali a breve termine del GDM sono l'aumento del rischio di trauma da parto, macrosomia e ipoglicemia.
- Gli esiti fetali a lungo termine del GDM sono l'aumento dei tassi di obesità nell'infanzia e nell'età adulta e l'aumento del rischio cardiometabolico.

Qual è il contributo di questo studio?

- Gli esiti a lungo termine del GDM rimangono dubbi, in particolare per i farmaci che abbassano il glucosio, come la metformina.
- Bisognerebbe trattare negli studi futuri il follow-up dei bambini esposti ai farmaci ipoglicemizzanti per determinare il loro futuro rischio cardiometabolico.

1. INTRODUZIONE

Il diabete mellito gestazionale (GDM [*Gestational Diabetes Mellitus*]) è un disturbo metabolico della gravidanza, definito come iperglicemia di nuova insorgenza in donne senza diabete manifesto prima della gravidanza e che si risolve dopo la nascita. 1 Il momento di insorgenza del GDM può variare durante la gravidanza, ma in genere viene diagnosticato alla 24-28esima settimana di gestazione. La prevalenza del GDM nel complesso è in aumento, ma è difficile capire la prevalenza precisa, in quanto essa è influenzata dai criteri diagnostici utilizzati e dalle caratteristiche della popolazione. Sono stati descritti diversi criteri diagnostici (Tabella 1) e la prevalenza è risultata essere 2,4 volte superiore quando si utilizzano i criteri dell'International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG) (2) rispetto ai criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 1993 (ora sostituiti dalle linee guida OMS 2013). (4) Nel 2012 è stato pubblicato l'importante studio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO), che ha sottoposto a

25.505 donne un test di tolleranza al glucosio orale con prelievo di sangue al basale e a una e due ore dopo il carico orale di glucosio di 75 g. (5) Questo studio ha rilevato che la prevalenza del GDM variava tra il 9% e il 26% (media 18%) nei 15 centri dei nove Paesi coinvolti (si è utilizzato un criterio diagnostico di diabete preesistente di $>5,8$ mmol mmol/l per il glucosio plasmatico a digiuno e >11.1 mmol/L per il glucosio plasmatico a 2 ore; con questo criterio, i valori medi di glucosio - che incidono sul peso alla nascita -, i valori medi di C-peptide cordonale e di percentuale di grasso corporeo raggiungevano 1,75 volte le probabilità stimate degli stessi esiti ai valori normali di glucosio basati sui modelli di regressione logistica aggiustati per HAPO). Indipendentemente dai criteri diagnostici utilizzati, la prevalenza del GDM è in aumento in tutto il mondo a causa dell'aumento dell'obesità materna, dell'età materna e dell'inattività fisica. 6

Organizzazione	Screening	Soglie diagnostiche	Digiuno mmol/l (mg/dl)	1 ora mmol/l (mg/dl)	2 ore mmol/l (mg/dl)
Carico di glucosio (g)					
IADPSG2, a	Tutte le donne o le donne ad alto rischio, decisione basata sulla frequenza di fondo dell'intolleranza al glucosio nella popolazione locale	75	≥ 5.1 (92)	≥ 10.0 (180)	≥ 8.5 (153)
OMS3, b	Lo screening deve essere determinato dai singoli Paesi in base alla prevalenza dell'intolleranza al glucosio nella popolazione locale	75	≥ 5.1 (92)	≥ 10.0 (180)	≥ 8.5 (153)

NICE8, c	≥ 1 fattore di rischio per GDM: BMI >30 kg/m ² Precedente bambino macrosomico ≥4,5 kg Precedente GDMF parente di primo grado con diabete mellito (DM) Origine familiare con alta prevalenza di DM	75	≥5.6 (101)		≥7.8 (140)
SEGNAL7, d	≥ 1 fattore di rischio per GDM: BMI >30 kg/m ² Precedente bambino macrosomico ≥4,5 kg Precedente GDMF parente di primo grado con diabete mellito (DM) Origine familiare con alta prevalenza di DM	75	≥5.1 (92)	≥10.0 (180)	≥8.5 (153)
ADA1, e	Donne con ≥1 fattore di rischio per il DM: Parente di primo grado con DM Ragione o etnia ad alto rischio Storia di malattia cardiovascolare Ipertensione (140/90 mmHg o assunzione di antipertensivi) Lipoproteine ad alta densità <35 mg/dL, trigliceridi >250 mg/dL Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) Inattività fisica Altre condizioni cliniche associate all'insulino-resistenza (es. acanthosis nigricans)	75	≥5.1 (92)	≥10.0 (180)	≥8.5 (153)
Diabete Canada 9	Tutte le donne in gravidanza senza DM preesistente noto	75	≥5.3 (95)	≥10.6 (190)	≥9.0 (162)

Tabella 1. Soglie di screening e di diagnosi per il GDM. a Associazione Internazionale dei Gruppi di Studio sul Diabete e la Gravidanza; b Organizzazione mondiale della sanità; c National Institute for Health and Care Excellence; d Scottish Intercollegiate Guidelines Network; e American Diabetes Association.

Oltre a non esserci consenso sui criteri diagnostici da privilegiare per il GDM, anche i criteri di screening e la tempistica dello screening prenatale variano a seconda delle linee guida utilizzate.

Lo screening precoce viene generalmente effettuato nel primo trimestre per escludere il diabete preesistente nelle donne ad alto rischio. La definizione di “rischio” dipende dalle linee guida utilizzate. Le diverse raccomandazioni delle linee guida in materia di screening sono riassunte nella Tabella 1. Alcune linee guida utilizzano i fattori di rischio per il GDM come metodo di screening (7, 8) mentre altre utilizzano i fattori di rischio per il diabete mellito (DM) come metodo di screening per il GDM (1, 9). Non vi è inoltre consenso sul miglior strumento di screening precoce: sono stati indicati nelle linee guida nazionali e internazionali il glucosio plasmatico a digiuno, il glucosio plasmatico casuale, l'HbA1c e il test di tolleranza orale al glucosio (OGTT) (1, 2, 7-9). Lo screening per il GDM nelle ultime fasi della gravidanza viene generalmente eseguito con un OGTT condotto tra le 24 e le 28 settimane di gestazione; i risultati del test di screening vengono utilizzati anche per la diagnosi. Questo OGTT di 2 ore da 75 g è approvato da numerose linee guida nazionali (Tabella 1), tra cui il National Institute of Clinical Excellence del Regno Unito (8). Il metodo di screening e di diagnosi raccomandato dall'American College of Obstetricians and Gynaecologists consiste in un test di provocazione del glucosio in due fasi (per lo screening del GDM) seguito da un OGTT (per la diagnosi del GDM) per coloro che hanno risultati positivi (10).

La patogenesi del GDM è definita dall'incapacità del pancreas materno di rispondere all'aumentato fabbisogno insulinico della gravidanza (11). La gravidanza è uno stato di insulino-resistenza che comporta la necessità di un aumento dell'insulina secreta dalle cellule beta pancreatiche. Gli ormoni della gravidanza (lattogeno placentare umano, prolattina, progesterone ed estrogeni) creano un riorientamento del metabolismo materno dall'utilizzo del glucosio a quello dei lipidi, al fine di facilitare l'approvvigionamento di glucosio per il feto in via di sviluppo (12). Nella gravidanza normale, il pancreas materno risponde a questo cambiamento aumentando la quantità di insulina secreta per mantenere i normali livelli di glucosio nel sangue. Dopo il parto, la sensibilità materna all'insulina ritorna rapidamente alla

normalità (13). Le donne con GDM presentano una maggiore resistenza all'insulina rispetto alle donne senza GDM ed è probabile che questa resistenza sia già presente prima della gravidanza e che persista durante tutta la gravidanza (11). La riduzione della sensibilità all'insulina, combinata con una risposta inadeguata da parte delle cellule beta pancreatiche per aumentare la produzione di insulina, provoca l'iperglicemia materna.

Il GDM è importante da diagnosticare e trattare in gravidanza a causa dei suoi esiti negativi a breve e lungo termine per la madre e il feto. Per la madre, le complicanze a breve termine del GDM includono un aumento del rischio di gravi complicanze perinatali, come l'ipertensione gestazionale, il parto cesareo (12), la pre-eclampsia e la distocia di spalla. (14-16) Le complicanze materne a lungo termine del GDM includono un'alta probabilità di recidiva di GDM in una gravidanza successiva (stimata fino al 48% in una recente meta-analisi) (17) e un aumento del rischio per la madre di sviluppare il diabete di tipo 2 in età avanzata (il 50% delle donne affette da GDM svilupperà il diabete di tipo 2 entro 5-10 anni, un rischio aumentato di 7 volte rispetto alle donne senza GDM) (18, 19). Questa revisione tratterà e discuterà nel dettaglio gli esiti avversi del GDM per il feto.

La gestione del GDM mira a ridurre il rischio di esiti avversi materni e fetali alterando l'iperglicemia. Lo storico studio ACHOIS (*Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy*) (20) è stato il primo a dimostrare una riduzione della morbidità materna e fetale con l'introduzione di interventi medici per il GDM. Il GDM deve essere gestito da un'équipe multidisciplinare con il contributo di clinici endocrini e ostetrici, infermieri specializzati in diabete e dietisti. Formare le madri è fondamentale per un buon controllo glicemico nelle donne con GDM, anche se permangono dibattiti e incertezze sul metodo e sulla frequenza più appropriati per il monitoraggio domiciliare del glucosio e se un monitoraggio più frequente e continuo del glucosio possa apportare dei benefici ulteriori. (21) L'intervento sullo stile di vita, che comprende la modifica della dieta, l'attività fisica e la gestione del peso, è il trattamento di prima linea per il GDM. Se

l'iperglicemia persiste nonostante l'intervento sullo stile di vita, è possibile introdurre una terapia farmacologica. Il trattamento farmacologico per il GDM comprende gli agenti che abbassano il glucosio, la metformina e la glibenclamide (nota anche come gliburide) e l'insulina (22). C'è interesse anche per l'uso di agenti non farmacologici come il myo-inositolo, un isomero dell'inositolo che si trova endogenamente in fonti alimentari naturali come frutta, verdura, noci e cereali. Sebbene vi siano alcune prove che il myo-inositolo riduca la glicemia, mancano ancora i dati clinici (23). Si attendono i risultati degli studi in corso. Dopo il parto, alle donne con GDM viene consigliato di interrompere qualsiasi trattamento farmacologico che stavano assumendo per il GDM, a causa del rapido ritorno della sensibilità all'insulina. Tuttavia, a causa dell'aumento del rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 in età avanzata, si dovrebbe metter loro a disposizione uno screening postnatale. Anche in questo caso non c'è consenso sul meccanismo di screening per il periodo postnatale (HbA1C o glicemia a digiuno (8)) , ma la maggior parte delle linee guida nazionali raccomanda di effettuare una forma di screening postnatale tra le 4 settimane e i 6 mesi dopo il parto e poi su base annuale.

2. IMPATTO A BREVE TERMINE DEL GDM SULLO SVILUPPO FETALE

Oltre a essere associato a esiti materni sfavorevoli, il GDM è associato a esiti fetali sfavorevoli, come dimostrato in modo definitivo dallo storico studio HAPO pubblicato nel 2008 (14). L'iperglicemia materna è associata a macrosomia fetale (peso eccessivo alla nascita, solitamente definito come superiore a 4 kg), che a sua volta è associata a un aumento del rischio di distocia di spalla e trauma da parto (24). Il GDM materno può anche portare a ipoglicemia fetale nel periodo immediatamente successivo al parto, quando il neonato è ancora iperinsulinemico, e questo può portare al ricovero in unità neonatale (14, 24). È noto che

il GDM è anche associato a un aumento del rischio di distress respiratorio nel neonato, che può portare al ricovero in unità neonatale (14, 25).

La maggior parte delle linee guida sul GDM raccomanda il parto elettivo (induzione del travaglio o taglio cesareo elettivo) nelle donne con GDM intorno alla data presunta del parto e prima di questa se si verificano complicanze materne o fetali (8). Nelle donne con diabete pre-esistente, è raccomandato il parto precoce programmato (normalmente il periodo va dalla 37esima settimana di gravidanza alla 38esima + 6 giorni) per ridurre il rischio di morte perinatale (26, 27) anche se rimane incerto se il GDM sia associato a un aumento del rischio di morte perinatale, dato che le prove sono contrastanti. Un ampio studio di coorte condotto in Francia su oltre 50.000 nascite ha dimostrato un aumento del rischio di mortalità perinatale fino al 30% nei neonati nati a termine da madri con GDM rispetto alle madri senza diabete (15). Quando l'analisi è stata condotta escludendo le nascite complicate da un diabete preesistente (quindi con presenza di farmaci per la riduzione del glucosio somministrati alle donne nell'anno successivo al parto), l'aumento del rischio di morte perinatale vi era solo nelle donne con GDM controllato con la dieta. Al contrario, uno studio di coorte di popolazione condotto in Canada su oltre 1 milione di donne ha mostrato una riduzione della mortalità perinatale nelle madri con GDM (rischio relativo [RR] 0,63, intervalli di confidenza al 95% [CI] 0,43-0,94) (28) e uno studio di coorte di popolazione condotto in Svezia (n = 1 260 297 donne) non ha dimostrato alcuna differenza nella mortalità perinatale nelle donne con GDM rispetto alla popolazione non diabetica (rapporto di probabilità [OR, *odds ratio*] 0,80, 95% CI 0,58-1,10) (29). Le attuali linee guida raccomandano quindi il parto elettivo per ridurre il rischio di morbidità materna e fetale, ma non per ridurre il rischio di mortalità perinatale, tranne in caso di diabete preesistente.

Anche l'associazione tra GDM e anomalie fetali rimane incerta. Esiste una chiara evidenza di un'associazione tra diabete preesistente e anomalia congenita (26), laddove le donne con

diabete preesistente presentano un numero di anomalie congenite doppio rispetto a quanto ci si aspetterebbe in una popolazione non diabetica, tuttavia l'evidenza per il GDM è contrastante. Lo studio canadese discusso in precedenza ha dimostrato un aumento del rischio di anomalie congenite nelle gravidanze complicate da GDM rispetto alle gravidanze non diabetiche (rischio assoluto 37,5 per 1000 nascite nel GDM contro 29,04 per 1000 nascite nella popolazione non diabetica (28)), ma è importante dire che questo studio potrebbe aver incluso donne con diabete mellito di tipo 2 preesistente, sovrastimando il tasso di anomalie congenite. Un altro studio più piccolo, condotto su 5500 donne con GDM, non ha dimostrato differenze nei tassi di anomalie congenite nei bambini nati da madri con GDM rispetto a quelli con normale tolleranza al glucosio (2,3% vs 1,5% rispettivamente, $P > .05$). Attualmente non è raccomandato un maggiore screening per le anomalie congenite nelle donne con GDM (8).

3. IMPATTO A LUNGO TERMINE DEL GDM SULLO SVILUPPO FETALE

Gli esiti fetali a lungo termine del GDM includono un aumento dei tassi di obesità e un maggiore rischio cardiometabolico sia nell'infanzia che nell'età adulta. Lo studio HAPO ha rilevato un aumento dei livelli di c-peptide neonatale nel cordone ombelicale (un marcatore di insulino-resistenza) oltre il 90° percentile e dell'adiposità neonatale nelle gravidanze complicate da GDM, entrambi correlati direttamente all'iperglicemia materna (14). Il follow-up dello studio HAPO (4160 bambini) ha rilevato che, nell'intero spettro del glucosio materno (misurazioni a digiuno, a 1 e 2 ore dal carico di glucosio), i livelli più elevati di glucosio correlavano direttamente con un glucosio infantile più elevato e con l'insulino-resistenza nella prole. (30) Questa riduzione della sensibilità all'insulina nella prole di madri con GDM era stata dimostrata anche in studi più piccoli. (31, 32) Inoltre, lo studio di follow-up HAPO (4832 bambini) ha dimostrato un aumen-

to significativo delle probabilità di obesità all'età di 10-14 anni nei figli di gravidanze complicate da GDM materno non trattato rispetto a quelle senza GDM (OR 1,58, 95% CI 1,24-2,01, $P < .001$) dopo aver aggiustato per l'indice di massa corporea materno (BMI). (33) I bambini nati da madri con GDM avevano anche maggiori probabilità di avere: molte pieghe cutanee $> 85^\circ$ percentile (OR 1,57, 95% CI 1,27-1,95, $P < .001$), percentuale di grasso corporeo $> 85^\circ$ percentile (OR 1,35, 95% CI 1,08-1,68, $P = .007$) e ampia circonferenza vita $> 85^\circ$ percentile (OR 1,34, 95% CI 1,08-1,67) rispetto ai bambini nati da madri senza GDM. (33)

Degli studi di popolazione hanno dimostrato che questi cambiamenti manifestati durante l'infanzia si mantengono anche in età adulta. Uno studio di popolazione condotto in Danimarca su oltre 1,7 milioni di nascite con follow-up di 30 anni ha rilevato che la prole nata da madri con GDM presentava un rischio maggiore di malattie del sistema circolatorio (Hazard Ratio [HR] 1,3, 95% CI da 1,1 a 1,6), ovvero secondo la classificazione internazionale delle malattie il numero 10, le "malattie del sistema circolatorio" [febbre reumatica, malattia ipertensiva, cardiopatia ischemica, malattia della circolazione polmonare, altre forme di cardiopatia, malattia cerebrovascolare e malattie delle arterie, delle vene e altre malattie del sistema circolatorio]. (34, 35) Uno studio finlandese ha dimostrato che gli adulti ($n = 906$, età media $24,1 \pm 1,3$ anni) nati da madri con GDM presentavano tassi più elevati di insulino-resistenza e un profilo lipidico aterogeno maggiore rispetto agli adulti nati da madri senza GDM, dopo aggiustamento per l'adiposità della prole. (36) Gli studi di follow-up sugli adulti in corso forniranno ulteriori informazioni sulle conseguenze a lungo termine dell'esposizione in utero al GDM materno, soprattutto in termini di esiti cardiometabolici.

4. IMPATTO A BREVE E LUNGO TERMINE DEL TRATTAMENTO DEL GDM SULLO SVILUPPO FETALE

I trattamenti farmacologici del GDM mirano a ridurre l'iperglicemia materna e quindi la morbidità materna e fetale. Negli Stati Uniti, in Canada, in Australia e in molti Paesi europei il trattamento farmacologico di prima linea per il GDM, se hanno fallito le modifiche allo stile di vita, è l'insulina. (1, 9) L'insulina è stata utilizzata in modo sicuro in gravidanza per molti anni, poiché non attraversa la placenta e l'FDA ha prove sufficienti per classificare il rischio dell'uso dell'insulina come "basso" in gravidanza. (37) Una revisione Cochrane ha riportato prove limitate a sostegno di un tipo di regime insulinico rispetto a un altro (38), tuttavia vi sono prove crescenti che gli analoghi dell'insulina siano un'alternativa sicura all'insulina umana in gravidanza. (37) Sebbene sia considerata sicura in gravidanza, l'insulina presenta anche notevoli svantaggi, in quanto può causare ipoglicemia materna e favorire l'aumento di peso; inoltre richiede un'educazione alla somministrazione e le iniezioni multiple sono scomode da effettuare. (39) Quindi nella gestione del GDM gli agenti orali per la riduzione del glucosio hanno suscitato un grande interesse clinico e di ricerca.

La glibenclamide/gliburide è un agente orale per la riduzione del glucosio. Il trasferimento transplacentare è assai variabile, ma le concentrazioni nei neonati sono solitamente molto basse. (40) In un ampio studio randomizzato e controllato la gliburide ha dimostrato di avere tassi simili all'insulina di esiti perinatali avversi a breve termine (la percentuale di macrosomia è stata del 7% nel gruppo della glibenclamide rispetto al 4% nel gruppo dell'insulina e il ricovero in UTIN è stato del 6% nel gruppo della glibenclamide rispetto al 7% nel gruppo dell'insulina). (41) Tuttavia, le evidenze relative agli esiti infantili a lungo termine dell'uso della glibenclamide in gravidanza sono scarse. La glibenclamide non è comunemente utilizzata nella gestione del GDM nel Regno Unito, poiché uno studio pilota randomizzato ha dimostrato che l'insulina è superiore alla metformina come terapia aggiuntiva.

L'insulina è stata anche associata a meno episodi di ipoglicemia rispetto alla glibenclamide. (42)

Nel Regno Unito, la metformina – in quanto agente abbassante orale – è la terapia farmacologica di prima linea per il trattamento del GDM8 ed è stata raccomandata per l'uso nel GDM anche dalla Società USA per la Medicina Materno-Fetale. (43) È stato dimostrato che la metformina è vantaggiosa per la madre in termini di controllo del glucosio e di limitazione dell'aumento di peso gestazionale, ma ci sono preoccupazioni riguardo agli esiti negativi a lungo termine per la prole. La metformina attraversa la placenta e presenta concentrazioni simili nella circolazione fetale e materna e quindi può potenzialmente influenzare l'unità feto-placentare in via di sviluppo. (44) Un ampio studio randomizzato e controllato sulla metformina per il trattamento del GDM alternativo all'insulina (studio MiG) non ha mostrato un aumento degli esiti avversi a breve termine dell'uso della metformina rispetto all'insulina (la proporzione di complicanze perinatali [composito di ipoglicemia neonatale, distress respiratorio, necessità di fototerapia, trauma da parto, punteggio Apgar < 7 o prematurità] è stata del 32% nel gruppo della metformina rispetto al 32,2% nel gruppo dell'insulina, RR 1,0 [95% CI 0,90-1,10]). (45) La metformina è risultata anche più adeguata per le donne rispetto all'insulina e quindi la metformina si è affermata come terapia farmacologica di prima linea per la gestione del GDM. (8) Sebbene lo studio MiG non fosse incentrato sugli esiti a lungo termine nella prole, sono stati condotti degli studi di follow-up. (46-49) Una meta-analisi comprendente i dati degli studi di follow-up del MiG e pubblicata nel 2019 ha esaminato gli esiti a lungo termine dei bambini esposti alla metformina rispetto all'insulina per il trattamento del GDM. (50) I bambini esposti alla metformina avevano un peso medio alla nascita inferiore rispetto ai bambini esposti all'insulina (differenza media - 107,7 g, 95% CI -182,3, -32,7), $P = .005$). Tuttavia, nella fase neonatale i neonati esposti alla metformina erano significativamente più pesanti di quelli esposti all'insulina (differenza media 440 g, 95% CI 50-830, $P = .03$) e a metà infanzia (5-9 anni) i bambini esposti

alla metformina avevano un BMI più alto rispetto a quelli esposti all'insulina (differenza media 0,78 kg/m², 95% CI 0,23, 1,33, $P = .005$) e tendevano a essere più pesanti (differenza media 1,13 kg 95% CI -0,19, 2,45). Un altro studio di follow-up della prole sull'uso della metformina in gravidanza, questa volta per il trattamento della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) rispetto al GDM, ha avuto risultati simili alla meta-analisi sopra descritta. (51) In questo studio di follow-up a 5-10 anni (141 bambini) dello studio PregMet, i bambini esposti alla metformina avevano un BMI più elevato rispetto al gruppo placebo (differenza di media = 0,41, 95% CI 0,03-0,78, $P = .03$).

In sintesi, l'esposizione alla metformina in utero sembra alterare più la crescita postnatale della prole rispetto all'insulina o al placebo. Sono necessari ulteriori studi per comprendere il significato di questo cambiamento della traiettoria di crescita, in particolare per quanto riguarda il rischio cardiometabolico a lungo termine nei figli di madri affette da GDM, per determinare se questo aumento del rischio continui in età adulta.

5. CONCLUSIONI

Il GDM rimane il disturbo metabolico più comune durante la gravidanza e costituisce quindi un significativo onere sanitario globale. Nonostante ciò, esistono notevoli incertezze e variazioni tra le linee guida cliniche per lo screening, la diagnosi e la gestione del GDM. Sempre più evidenze suggeriscono che il GDM comporta significative complicanze a breve e lungo termine sia per la madre che per la prole. Sono disponibili diverse opzioni terapeutiche per il GDM, discusse in questa sede, ma ci sono poche evidenze sugli esiti a lungo termine di queste strategie terapeutiche. Sono necessarie ricerche future per comprendere il rischio cardiometabolico nella prole di madri con GDM.

7. ESITI NEGATIVI DELLA GRAVIDANZA NELLE DONNE CON DIABETE

Tratto e tradotto da:

Negrato, C.A., Mattar, R. & Gomes, M.B. *Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes*. Diabetol Metab Syndr 4, 41 (2012).



<https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-41>

Abstract

La gravidanza influisce sul metabolismo materno e fetale e anche nelle donne non diabetiche esercita un effetto diabetogeno. Tra le donne in gravidanza, dal 2 al 17,8% sviluppa il diabete gestazionale. La gravidanza può verificarsi anche in donne con diabete preesistente, il che può predisporre il feto a molte alterazioni dell'organogenesi, a una riduzione della crescita e la madre ad alcune complicanze legate al diabete, come la retinopatia e la nefropatia, o accelerare il decorso di queste complicanze se sono già presenti. Le donne con diabete gestazionale iniziano generalmente il trattamento con la modifica della dieta e dello stile di vita; quando queste modifiche non riescono a mantenere un controllo glicemico ottimale, si deve prendere in considerazione la terapia insulinica. Alle donne con diabete di tipo 2 che fanno uso di ipoglicemizzanti orali si consiglia di passare alla terapia insulinica. Quelle con diabete di tipo 1 preesistente devono iniziare un controllo glicemico intensivo, preferibilmente prima del concepimento. Tutte queste procedure vengono eseguite con l'obiettivo di mantenere i livelli glicemici normali o quasi normali per evitare il verificarsi di esiti perinatali avversi per la madre e per il feto. Lo scopo di questa revisione è di rafforzare la necessità di migliorare le conoscenze sulla salute riproduttiva delle donne con diabete durante la gestazione e di capire quali sono le ragioni per cui non partecipano ai programmi di assistenza pregravidica, nonché di comprendere i meccanismi alla base degli esiti avversi fetali e materni, in modo da trovare delle strategie di prevenzione.

1. PREMESSE

La gravidanza influenza il metabolismo materno e fetale e anche nelle donne non diabetiche esercita un effetto diabetogeno. Con il progredire della gravidanza normale aumenta l'insulino-resistenza e la riserva di cellule β pancreatiche viene sollecitata con l'obiettivo di mantenere la glicemia nei range normali; il diabete gestazionale si verifica quando le cellule β non riescono a mantenere la glicemia in questi range. Al momento del parto, quando la placenta – che esercita il principale effetto anti-insulinico – viene rimossa, di solito l'omeostasi del glucosio viene ripristinata. Tuttavia, dal 2 al 17,8% delle donne sviluppa un diabete gestazionale, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati e della popolazione studiata; il diabete gestazionale rappresenta un validissimo fattore predittivo per lo sviluppo di diabete permanente più tardi nella vita [1].

Oltre al diabete gestazionale, anche un diabete preesistente può comparire in gravidanza. Tra il 1999 e il 2005 negli Stati Uniti è stato osservato un aumento significativo del diabete preesistente durante la gravidanza, passato dal 10% al 21% [2]. Il diabete pregestazionale, sia di tipo 1 che di tipo 2, può causare alterazioni della fecondazione, ma anche per tutto il periodo della gravidanza e dopo il termine. Può predisporre il feto a molte alterazioni dell'organogenesi e alla riduzione della crescita, oltre a predisporre la madre ad alcune complicanze legate al diabete, come la retinopatia e la nefropatia, o accelerare il decorso di queste complicanze se sono già presenti. Il diabete gestazionale porta generalmente ad alterazioni della crescita fetale [1].

Lo scopo di questa revisione è quello di passare in rassegna la letteratura attuale sull'incidenza di esiti avversi materni e fetali della gravidanza. Tutti questi esiti avversi sono strettamente correlati allo scarso controllo glicemico durante il periodo dell'organogenesi e purtroppo sono ancora molto diffusi. L'iperglicemia durante il periodo periconcezionale è probabilmente il principale fattore teratogeno esistente, ma anche l'obesità, l'ipertensione

e altri fattori associati alla sindrome metabolica potrebbero essere rilevanti [1].

2. ESITI AVVERSI FETALI E MATERNI NELLE GRAVIDANZE CON DIABETE

La gravidanza normale è una condizione non patologica caratterizzata da una serie di complessi adattamenti ormonali che si verificano per garantire la disponibilità di una quantità di glucosio sufficiente a soddisfare le esigenze nutrizionali del feto in crescita senza causare ipoglicemia materna. L'iperglicemia caratteristica del diabete è una causa importante di complicanze materne e fetali nelle gravidanze di donne con qualsiasi tipo di diabete. In generale, la gravidanza nelle donne con diabete è associata a un aumento del rischio di complicanze ostetriche e neonatali, morbidità e mortalità [1-19].

Gli esiti avversi fetali più comuni riscontrati nelle gravidanze di donne con diabete sono la morte fetale e neonatale, diverse anomalie e malformazioni congenite, il parto prematuro (parto avvenuto prima delle 37 settimane di gestazione), l'accelerazione della crescita fetale e la macrosomia (definita come peso alla nascita superiore a 4 kg e/o > 90° percentile di peso per l'età gestazionale oppure come grandezza rispetto all'età gestazionale) che sono associati a diverse complicanze ostetriche come il trauma da parto, la miocardiopatia ipertrofica, i nati morti, la sindrome da distress respiratorio, l'ipoglicemia neonatale, l'ipocalcemia, l'iperbilirubinemia e la policitemia; le complicanze materne sono l'ipertensione indotta dalla gravidanza, la pre-eclampsia, l'emolisi, l'innalzamento degli enzimi epatici, la sindrome HELLP, il parto cesareo, l'ipoglicemia e il peggioramento di insufficienza renale e retinopatia [20, 21].

3. ESITI AVVERSI DEL FETO

La perdita di gravidanza è significativamente più elevata tra le donne con diabete rispetto alla popolazione non diabetica [14]. Recentemente, uno studio di coorte basato sulla popolazione condotto nel Regno Unito da Casson et al. ha dimostrato che le donne con diabete di tipo 1 hanno un rischio più elevato di perdita fetale tardiva e presentano un aumento da quattro a cinque volte della morte perinatale e da quattro a sei volte della natimortalità [8] rispetto alla popolazione generale. Anche la mortalità neonatale è più elevata tra i neonati di madri diabetiche di circa 15 volte rispetto alla popolazione generale [14].

Schaefer et al. hanno riscontrato un aumento di due volte del rischio di anomalie congenite quando i livelli di glucosio a digiuno sono già superiori a 120 mg/dL al momento della prima rilevazione durante la gravidanza [22]. L'aumento del rischio di anomalie congenite riscontrato nelle madri diabetiche sembra essere associato a uno scarso controllo metabolico durante il periodo di organogenesi che si verifica nel primo trimestre di gravidanza, probabilmente a causa dell'impatto negativo di un ambiente iperglicemico sul feto in crescita [23].

La patogenesi delle malformazioni congenite di ogni tipo, che hanno un'incidenza da quattro a dieci volte superiore nelle donne in gravidanza con diabete, è molto complessa e ha probabilmente un'origine multifattoriale [8, 14, 23]. È stato stabilito un forte legame tra iperglicemia e malformazioni, ma il meccanismo preciso non è stato completamente chiarito. Si suppone che l'iperglicemia possa causare danni al sacco vitellino in via di sviluppo, un'aumentata produzione e liberazione di radicali liberi dell'ossigeno, una carenza di mioinositolo e di acido arachidonico e un'alterazione della trasduzione del segnale; sempre più evidenze suggeriscono che le embriopatie potrebbero essere collegate a un'alterazione della segnalazione intracellulare da parte di effettori derivati dall'inositolo e precursori delle prostaglandine come l'acido arachidonico. Inoltre, a seguito della presenza di questi carburanti, potrebbe verificarsi un qualche tipo

di effetto genotossico che potrebbe causare danni morfologici nel feto [23-27].

Oggi esistono prove convincenti che collegano i fattori epigenetici a molte malattie umane, tra cui il diabete. I fattori epigenetici, attraverso diversi tipi di reazioni, possono mediare l'interazione tra i geni e l'ambiente, determinando l'attivazione o la repressione della trascrizione genetica o addirittura il silenziamento della trascrizione genetica. Le reazioni epigenetiche più importanti che influenzano la trascrizione genetica sono l'acetilazione e la metilazione. Queste reazioni avvengono principalmente nella coda degli istoni, le proteine in cui è avvolto il DNA. Brownlee et al. [28] hanno dimostrato in cellule endoteliali aortiche umane che un'eccessiva concentrazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) derivante dall'iperglicemia può indurre la monometilazione della lisina dell'istone 3 aumentando l'espressione della subunità p65 del fattore nucleare kappa beta. Questa reazione è responsabile dell'aumento della trascrizione della molecola 1 di adesione delle cellule vascolari e della molecola 1 di chemioattrazione dei monociti (MCP1), entrambe correlate alla patologia arteriosa indotta dall'iperglicemia [28]. Tuttavia, questa reazione persisteva dopo un periodo di sei giorni di successiva normoglicemia, a sostegno del concetto di memoria metabolica. Un altro studio ha mostrato un aumento della metilazione del DNA nel promotore dell'insulina nelle isole pancreatiche umane, correlato negativamente con l'espressione genica dell'insulina e positivamente con i livelli di HbA1c [29].

Per quanto riguarda il GDM, recentemente sono state descritte alcune alterazioni epigenetiche legate principalmente alla funzione delle cellule beta e al ritardo di crescita intrauterino. Queste alterazioni potrebbero comportare una riduzione dell'espressione di PDX-1, un fattore di trascrizione che regola lo sviluppo delle cellule beta [30]. Sebbene siano necessari ulteriori studi per stabilire il possibile ruolo di PDX-1 nel GDM, è importante notare che gli effetti epigenetici sono definiti come cambiamenti ereditabili della struttura del DNA che non comportano modifiche della sequenza del DNA; essendo tali, possono essere

resettati o annullati in determinate condizioni, come ad esempio nelle prime fasi dello sviluppo [30]. Studi precedenti hanno dimostrato che l'acido folico, che è un donatore di metile, previene il danno genomico nei linfociti umani in vitro e forse anche la genotossicità e la citotossicità, e potrebbe avere effetti citostatici sul genoma umano [31].

Recentemente, l'effetto dell'acido folico sulla riproduzione umana è stato ben esaminato ed è stata dimostrata la relazione tra i folati e la vitamina B12 sulla sintesi e la metilazione del DNA [32]. Degli studi randomizzati hanno dimostrato che l'integrazione periconcezionale con acido folico può ridurre la frequenza di difetti embrionali della linea mediana, nonché di difetti cardiaci, fessure orofacciali e aborti spontanei [32, 33]. Durante la gravidanza, il fabbisogno di acido folico aumenta a causa dell'espansione del numero di eritrociti materni, dell'ingrossamento dell'utero, dello sviluppo della placenta e della crescita del feto [33]. La carenza di acido folico durante la gestazione è associata a un'alterazione della crescita e della replicazione cellulare che può provocare anemia megaloblastica, aborti spontanei, malformazioni fetali, distacco della placenta, parto pretermine e basso peso alla nascita [32]. Molte società mediche, come l'American College of Obstetricians and Gynecologists [34] e la Canadian Obstetrical Societies [35], raccomandano un'integrazione di acido folico ad alte dosi (4-5 mg/die) nelle donne diabetiche prima e durante la gravidanza, allo scopo di ridurre il rischio di malformazioni congenite nei loro bambini; questa dose è dieci volte superiore a quella raccomandata per le donne non diabetiche [34, 35].

Le principali malformazioni congenite nella prole di donne con diabete si riscontrano nei seguenti apparati: cardiovascolare (trasposizione cardiaca delle grandi arterie, difetto del setto ventricolare, coartazione dell'aorta, difetto del setto atriale, ipertrofia asimmetrica del setto), sistema nervoso centrale (difetti del tubo neurale, tra cui anencefalia, microcefalia e idrocefalo isolato), gastrointestinale (atresia duodenale, atresia ano-rettale, colon sinistro ipoplasico), muscolo-scheletrico (talipes, artrogri-

posi), vie urinarie (duplicazione uretrale, rene cistico, disgenesia renale, idronefrosi), sindrome da regressione caudale, labiopalatoschisi [9, 20]. Queste anomalie congenite maggiori sono un importante fattore che contribuisce all'alto tasso di mortalità riscontrato nei neonati di donne con diabete [8]. Il parto pretermine è da quattro a cinque volte più elevato tra le madri con diabete [3]. In generale, i neonati di madri con diabete tendono a stare meno bene in tutte le fasi della gravidanza. L'équipe sanitaria cerca sempre di evitare il più possibile un parto prematuro, ma non sempre è possibile. In presenza di complicanze significative, la salute della madre e del bambino è fondamentale e il parto prematuro può diventare una misura salvavita [3]. I neonati pretermine nati da donne con qualsiasi tipo di diabete hanno un rischio molto più elevato di presentare un'ampia gamma di complicanze, come il ritardo di crescita intrauterino, il basso peso alla nascita, la sindrome da distress respiratorio, l'ipoglicemia, l'ipocalcemia, la policitemia, la morte intrauterina, l'iperbilirubinemia, diversi tipi di malformazioni, la cardiomiopatia ipertrofica e l'asfissia rispetto a quelli nati da donne senza diabete [1, 3].

Il glucosio viene trasportato liberamente attraverso la placenta per diffusione facilitata; in presenza di iperglicemia materna, grandi quantità di glucosio raggiungono il feto, determinando un'iperinsulinemia fetale che causa una crescita eccessiva del feto e/o macrosomia. L'aumento dei livelli di glucosio, anche al di sotto della soglia del diabete gestazionale è associato a un aumento continuo del rischio di macrosomia e di parto cesareo, come descritto da Sermer et al. [36] e dall'*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO) Study [37]. Qualsiasi grado di iperglicemia a cui sono esposti i tessuti fetali stimola la secrezione di insulina che può causare l'ipertrofia dei tessuti insulino-sensibili come il tessuto adiposo, il muscolo scheletrico e miocardico, i tessuti epatici e persino le isole di Langerhans nel pancreas; di conseguenza, si può riscontrare una crescita fetale accelerata e, infine, la macrosomia. Oltre agli elevati livelli di glucosio nel sangue, anche alti livelli di altri combustibili metabolici, come alcuni aminoacidi e acidi grassi liberi, potrebbero

aumentare la secrezione fetale di insulina dopo la replicazione delle cellule beta [38, 39].

La grande maggioranza delle macrosomie (70%) è dovuta a fattori costituzionali e genetici, a gravidanze prolungate o ad alcune sindromi [40]. Le macrosomie che si verificano nei figli di madri con diabete corrispondono al 30% dei casi; queste macrosomie sono classicamente dismorfiche con una maggiore crescita delle spalle e dell'addome rispetto alla testa [41], il che aumenta il rischio di diverse complicanze ostetriche, come tassi più elevati di parto cesareo, distocia di spalla, corioamnionite, gravi lacerazioni perineali ed emorragia post-partum [17, 19]. I tassi di macrosomia sono 3,5-4,5 volte superiori tra i neonati di donne con diabete preconcezionale rispetto a quelli riscontrati nei neonati nati da madri non diabetiche [17, 19].

Il cuore del neonato ha molti recettori per l'insulina. In uno stato di iperinsulinismo, come il diabete gestazionale, si può verificare una miocardiopatia ipertrofica; questo disturbo è caratterizzato da un'ipertrofia del setto e delle pareti ventricolari che in alcuni casi può ostruire il flusso sanguigno. Può essere asintomatica, in alcuni casi causare insufficienza cardiaca o regredire nei primi mesi di vita. Si ritiene inoltre che sia una causa importante di morte intrauterina e di nati morti [42].

L'eccesso di insulina nella circolazione fetale può ritardare la maturazione polmonare associata alla scarsa produzione di surfattante che porta alla sindrome da distress respiratorio o alla malattia delle membrane ialine. Questa condizione è circa sei volte più frequente nei neonati di donne con diabete rispetto alle donne non diabetiche [43].

L'ipoglicemia è la complicanza neonatale più comune che si verifica nelle gravidanze diabetiche. Subito dopo la sezione del cordone ombelicale, la privazione dell'apporto materno di glucosio può portare a questa condizione che generalmente si verifica nelle prime ore di vita. Può essere asintomatica o accompagnata da letargia, agitazione e persino convulsioni. Deve essere prevenuta e riconosciuta precocemente perché può avere gravi implicazioni per la salute immediata e futura del neonato [39, 44].

Anche dopo il taglio del cordone ombelicale, la privazione del flusso nutritivo materno può portare a ipocalcemia ($\text{Ca}^{++} < 7 \text{ mg/dL}$) e ipomagnesiemia ($\text{Mg}^{++} < 1,5 \text{ mg/dL}$); anche queste condizioni si verificano generalmente nelle prime ore di vita e possono causare eccitabilità neuromuscolare, irritabilità, apnea e persino convulsioni [39, 45, 46].

L'iperinsulinemia cronica può portare a un aumento dell'eritropoiesi e anche a un'emolisi accelerata a causa dei processi di glicazione, che associati alla prematurità, alla coniugazione epatica modificata e all'alterazione della circolazione entero-epatica, che si riscontrano frequentemente nei neonati di madri con diabete, possono portare all'iperbilirubinemia (bilirubina $> 13 \text{ mg/dL}$); questo disturbo è due volte più frequente nei neonati di madri con diabete rispetto alla popolazione di base [47].

In generale, il flusso sanguigno placentare è compromesso, inoltre gli scambi transplacentari sono scarsi in presenza di iperglicemia e iperinsulinemia, e si verifica anche uno stato di ipossiemia cronica relativa. Sotto lo stimolo acuto e cronico dell'ipossia, si attiva l'eritropoiesi extramidollare e si sviluppa una conseguente policitemia. Viene diagnosticata da un ematocrito venoso $> 65\%$ o da un'emoglobina $> 20 \text{ g/dL}$. Si verifica nel 30% circa dei neonati di madri con diabete [48].

I rischi metabolici per i neonati di madri con diabete si estendono molto dopo la nascita; l'influenza dell'ambiente materno in utero è evidenziata dalla relazione a forma di U o di J tra il peso alla nascita e l'obesità e le malattie metaboliche dell'adulto, a dimostrazione del fatto che un ambiente intrauterino limitato o eccessivo dal punto di vista nutrizionale può portare all'obesità postnatale e alle malattie croniche correlate, come il diabete di tipo 2, l'ipertensione e la sindrome metabolica. Ciò potrebbe dar luogo a un circolo vizioso che potrebbe spiegare il grande aumento dei tassi di obesità, diabete gestazionale e diabete di tipo 2 registrato negli ultimi decenni [38, 49, 50].

4. ESITI NEGATIVI PER LA MADRE

Anche sul versante materno, i tassi di morbilità e mortalità sono più elevati tra le donne in gravidanza con diabete. I tassi di pre-eclampsia (12,7%), di taglio cesareo (44,3%) e di mortalità materna (0,6%) riscontrati tra le donne con diabete di tipo 1 sono notevolmente più alti rispetto alla popolazione di base. L'ipertensione e l'emorragia post-partum sono più probabili nelle gravidanze complicate dal diabete [1, 3]. Le donne in gravidanza con diabete di tipo 1 presentano un tasso di mortalità 109 volte maggiore rispetto alla popolazione generale e 3,4 volte maggiore rispetto alle donne diabetiche di tipo 1 non gravide [18].

I cambiamenti nello smaltimento del glucosio e nella cinetica dell'insulina osservati in gravidanza hanno un'importanza particolare per le donne con diabete pregravidico, perché l'ipoglicemia, molte volte di grave intensità, può verificarsi in genere all'inizio della gravidanza, un periodo in cui il fabbisogno di insulina può diminuire, eventualmente a causa di nausea e vomito, rispetto alla fase pregravidica e alla seconda metà della gravidanza; è un disturbo pericoloso che può lasciare strascichi importanti nella madre e nel feto [51].

La prevalenza di ipertensione cronica, ipertensione gestazionale, pre-eclampsia e pre-eclampsia sovrapposta è più frequente nelle gravidanze diabetiche. Bisogna valutare all'inizio della gravidanza l'eventuale presenza di ipertensione cronica, microalbuminuria o nefropatia diabetica. Tutte le donne diabetiche in gravidanza devono essere sottoposte a uno stretto controllo metabolico e a un monitoraggio intensivo per lo sviluppo di pre-eclampsia e ipertensione indotta dalla gravidanza, perché queste condizioni possono avere un impatto negativo sulla salute della madre e del feto [52].

Le pazienti che presentano un'insufficienza renale moderata o grave e un'ipertensione non controllata prima del concepimento e/o all'inizio della gravidanza presentano un rischio maggiore di progressione accelerata verso la malattia renale allo stadio terminale. La sopravvivenza perinatale è elevata (> 95%)

nelle pazienti con disfunzione renale minima (creatinina sierica $< 125 \mu\text{mol/L}$ [$< 1,4 \text{ mg/dL}$]); tuttavia, la pre-eclampsia e il parto pretermine sono condizioni molto comuni in questo gruppo di pazienti [53].

La retinopatia diabetica, una complicanza microvascolare molto diffusa del diabete, rimane la principale causa di cecità acquisita nei giovani e negli adulti di mezza età nel mondo. La gravidanza, una condizione che presenta cambiamenti ormonali, emodinamici, metabolici e immunologici, è un fattore di rischio per la progressione della retinopatia diabetica. L'eziologia dell'accelerazione della retinopatia durante la gravidanza è ancora sconosciuta; tra i meccanismi sottostanti potrebbero esserci un rapido miglioramento del controllo glicemico, delle alterazioni delle proprietà emodinamiche, con riduzione del flusso sanguigno nella retina e processi immuno-infiammatori [54].

5. CONCLUSIONE

Nelle donne con diabete preesistente la gravidanza deve essere pianificata, con un rigoroso controllo metabolico con livelli di glucosio vicini o quasi normali, da raggiungere attraverso modifiche dello stile di vita, una dieta sana e un programma di pianificazione dell'esercizio fisico con l'integrazione di acido folico, raccomandato per prevenire malformazioni e aborti spontanei.

La ricerca futura è giustificata in questo campo e due aree devono essere affrontate. In primo luogo, ci sono le questioni sociali legate al diabete in gravidanza, nelle donne con diabete preesistente e in quelle con diabete gestazionale. È necessario aumentare le conoscenze sulla salute riproduttiva di queste donne e capire quali sono le ragioni per cui non si sottopongono alle cure pregravidiche, per cambiare il loro stile di vita, per consentire lo sviluppo di strutture e metodi più appropriati che dovrebbero migliorare l'adesione e i risultati finali. Un'altra questione sociale è cercare di affrontare l'epidemia di obesità, che è direttamente correlata all'insorgenza del diabete gestazionale e

può aumentare il rischio di malformazioni, oltre a rendere più difficile la loro individuazione e diagnosi prenatale. In secondo luogo si sottolinea l'importanza della ricerca sui meccanismi che causano gli esiti avversi fetali e materni, cosa che può portare a strategie più efficaci per la loro prevenzione.

8. DIABETE IN GRAVIDANZA: UN DISTURBO MATERNO CHE COMPLICA IL DECORSO DELLA GRAVIDANZA CON EFFETTI A LUNGO TERMINE DELETERI PER LA PROLE. UNA REVISIONE CLINICA

Tratto e tradotto da:

Ornoy, A.; Becker, M.; Weinstein-Fudim, L.; Ergaz, Z. *Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review.* Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 2965.



<https://doi.org/10.3390/ijms22062965>

Abstract

Nonostante gli enormi progressi nel trattamento del diabete mellito, ci troviamo ancora nella situazione in cui sia il diabete pregestazionale (PGDM [Pre Gestational Diabetes Mellitus]) che quello gestazionale (GDM [Gestational Diabetes Mellitus]) comportano un rischio aggiuntivo per l'embrione, il feto e il decorso della gravidanza. Il PGDM può aumentare il tasso di malformazioni congenite, soprattutto a livello cardiaco, del sistema nervoso, dell'apparato muscolo-scheletrico e degli arti. La PGDM può interferire con la crescita fetale, spesso causando macrosomia, ma in presenza di gravi complicanze materne, soprattutto nefropatia, può inibire la crescita fetale. Il GDM può anche indurre una serie di complicanze perinatali, come il parto di neonato morto e la morte perinatale, la cardiomiopatia, la morbidità respiratoria e l'asfissia perinatale. Il GDM, che generalmente si sviluppa nella seconda metà della gravidanza, induce complicanze simili, ma generalmente meno gravi. La loro gravità è maggiore con l'insorgenza precoce del GDM ed è inversamente correlata al grado di controllo glicemico. L'inizio precoce del GDM potrebbe persino causare un aumento del tasso di malformazioni congenite. Sia il PGDM che il GDM possono causare vari problemi di sviluppo motorio e comportamentale, tra cui un aumento dell'incidenza del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e del disturbo dello spettro

autistico (ASD). La maggior parte delle complicanze si riduce in incidenza e gravità con il miglioramento del controllo diabetico. I meccanismi del danno indotto dal diabete in gravidanza sono legati all'iperglicemia materna e fetale, all'aumento dello stress ossidativo, alle alterazioni epigenetiche e ad altri meccanismi patogenetici meno definiti.

Parole chiave

Diabete pre gestazionale, diabete gestazionale, gravidanza, anomalie, disturbi della crescita, complicanze perinatali, problemi di neurosviluppo, controllo diabetico

1. INTRODUZIONE

Storicamente, prima della scoperta dell'insulina, una dieta rigorosa e dosata a base di carboidrati era la principale strategia terapeutica per le madri diabetiche. A quel tempo, i bambini nati vivi erano generalmente di basso peso alla nascita. Lo scopo di questa dieta stretta non era solo quello di normalizzare i livelli di glucosio sierico materno, ma anche di prevenire o ridurre il basso peso alla nascita. La fame materna era il modo per ridurre i livelli di glucosio sierico ed evitare la morte intrauterina del feto o gravi complicanze diabetiche con danni alla placenta. Oggi tutto è diverso, ma è ancora lunga la strada da percorrere per potersi dire soddisfatti.

La prevalenza del diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2 (T1DM o T2DM) nelle donne in età fertile è in costante aumento e interessa circa l'1% di tutte le gravidanze. L'insorgenza del diabete mellito nelle donne prima della gravidanza (diabete mellito pregravidico-PGDM) può produrre una serie di effetti negativi sulla madre, sul feto, sul bambino e sul decorso della gravidanza.

Un PGDM scarsamente controllato prima del concepimento e durante il primo trimestre di gravidanza è associato a un aumento dei tassi di malformazioni congenite maggiori, aborti spontanei, aumento del tasso di nati morti e mortalità perinatale

[1,2,3,4,5]. Il PGDM può anche essere associato a diverse complicanze della gravidanza e a problemi di sviluppo neurologico nella prole. Inoltre, i problemi a lungo termine nella prole derivanti dall'insulino-resistenza possono aumentare il rischio di malattie cardiovascolari, ipertensione e diabete (sindrome metabolica).

I casi di diabete gestazionale (GDM), che di solito si sviluppa nella seconda metà della gravidanza, sono aumentati significativamente negli ultimi 20 anni. I tassi di incidenza attuali vanno dall'1,7 al 15,7%, a seconda dell'origine etnica, dell'età materna e dei criteri diagnostici [6,7]. Il GDM può anche causare una serie di complicanze della gravidanza, tra cui un aumento della mortalità prenatale e perinatale, complicanze perinatali e ritardi nello sviluppo neurologico [7,8].

Di particolare rilievo è la possibile interferenza di PGDM e GDM con la crescita fetale, che spesso causa un aumento del peso alla nascita (macrosomia). Il tasso e la gravità delle suddette complicanze sono in diretta relazione con il grado di controllo glicemico. Il controllo massimo riduce al minimo le complicanze [1,9].

La diagnosi precoce di PGDM e/o GDM, il regolare follow-up medico per l'identificazione precoce delle complicanze, il rigoroso controllo glicemico e l'identificazione precoce delle donne a rischio di complicanze sono di primaria importanza. Un controllo ottimale porterà a una diminuzione del tasso di malformazioni congenite e di problemi di sviluppo neurologico, a un migliore tasso di sopravvivenza fetale, a un peso normale alla nascita e a effetti negativi minimi sulla salute materna o fetale [10,11,12,13,14].

In questa rassegna discuteremo gli effetti del diabete materno in gravidanza (sia PGDM che GDM) sulla salute embrionale e fetale, sulla salute del neonato e sul neurosviluppo a lungo termine. Cercheremo di sottolineare l'importanza di un controllo glicemico ottimale per alleviare le diverse complicanze diabetiche qui discusse. Invece la discussione completa sui meccanismi e sulla patogenesi dell'embriopatia diabetica e sui modi per ottimizzare il trattamento va oltre lo scopo di questa rassegna clinica.

2. MALFORMAZIONI CONGENITE E DIABETE IN GRAVIDANZA

Il PGDM è associato a un rischio significativamente maggiore di diversi tipi di malformazioni congenite gravi, con un aumento di oltre 10 volte di alcuni difetti congeniti specifici, relativamente rari, rispetto alle gravidanze non diabetiche [15]. L'embriopatia fetale grave è associata al controllo glicemico scarso durante il primo trimestre di gravidanza e a livelli elevati di emoglobina glicosilata materna (HbA1c) [16].

Le malformazioni congenite più comuni tra i figli di madri con PGDM includono anomalie cardiache, che rappresentano circa il 40% delle malformazioni totali [17], oltre ad anomalie degli arti, del tubo neurale e del sistema muscolo-scheletrico [9].

Le malformazioni cardiache più frequenti legate al PGDM sono i difetti del setto atrioventricolare (AVS), la sindrome del cuore sinistro ipoplasico e il tronco arterioso persistente [15,18,19,20,21]. Il PGDM è anche associata a una maggiore frequenza cardiaca fetale durante il primo trimestre [22]. È interessante notare che il fumo di tabacco durante la gravidanza complicata da PGDM intensifica gli effetti diabetici sulla nascita pretermine e sulle anomalie congenite, in particolare sui difetti del setto atriale, probabilmente a causa dell'effetto negativo del fumo di tabacco sul controllo glicemico [23].

In uno studio nazionale di prevenzione dei difetti congeniti, basato su dati raccolti tra il 1997 e il 2011 negli Stati Uniti, Tinker et al. hanno valutato l'associazione tra PGDM e GDM e una serie di specifiche malformazioni congenite [15]. Hanno rilevato un aumento statisticamente significativo del rapporto di probabilità per il PGDM tra 46 dei 50 difetti congeniti valutati, con stime puntuali che andavano da 2,5 a 80,2. Un rischio aumentato di oltre 10 volte è stato osservato per l'agenesia sacrale (aOR, 80,2; 95% CI, 46,1-139,3), l'oloprosencefalia (aOR, 13,1; 95% CI, 7,0-24,5), il deficit degli arti longitudinali (aOR, 10,1; 95% CI, 6,2-16,5), eterotassia (aOR, 12,3; 95% CI, 7,3-20,5), tronco arterioso persistente (aOR, 14,9; 95% CI, 7,6-29,3), difetto del setto atrioventricolare (aOR, 10,5; 95% CI, 6,2-17,9) e comples-

so del ventricolo singolo (aOR 14,7; 95% CI, 8,9-24,3). Hanno inoltre osservato associazioni molto più deboli tra GDM e difetti alla nascita in 12 delle 56 anomalie valutate, con aOR compresi tra 1,3 e 2,1, la maggior parte dei quali erano cardiaci [15].

Diversi studi hanno separato gli esiti neonatali di donne con diversi tipi di diabete preesistente. In uno studio di popolazione sul diabete in gravidanza in Spagna (2009-2015), il diabete di tipo 1 in fase pregravidica è stato associato a una morbidità neonatale più grave, alla nascita pretermine (RR 3,32; 95% CI 3,14-3,51) e alla crescita eccessiva del feto (RR 8,05; 95% CI 7,41-8,75) [24].

Wei et al. hanno valutato il tasso di difetti alla nascita diagnosticati prima della nascita, come anencefalia, idrocefalo, spina bifida aperta, labiopalatoschisi, cardiopatia congenita e trisomia 21 in un'ampia coorte di donne cinesi con alterata glicemia a digiuno (847.737 donne) e diabete (76.297 donne) rispetto ai controlli (5.523.305 donne) [25]. I difetti alla nascita erano significativamente più comuni tra le donne con PGDM (OR 1,48, 95% CI 1,15-1,91) rispetto ai controlli e non variavano tra quelle con glicemia a digiuno alterata e i controlli (OR 0,95, 95% CI 0,85-1,05) [25].

In uno studio francese basato sui dati di tutti i parti avvenuti in Francia nel 2012, gli autori hanno valutato il rischio di malformazioni congenite e di esiti perinatali avversi nel GDM [26]. Hanno riscontrato un aumento del rischio di malformazioni cardiache (OR 1,3 [95% CI 1,1, 1,4]) nei neonati nati da donne con GDM trattato con insulina, ma non in quelle trattate con la dieta. È stato inoltre riscontrato un inaspettato aumento del rischio di mortalità fetale nel gruppo GDM (OR 1,3 [95% CI 1,0, 1,6]), che potrebbe essere dovuto a PGDM non diagnosticato [26].

Un aumento del tasso di malformazioni congenite tra i figli di madri con GDM è stato recentemente dimostrato anche in altri studi [27,28]. In uno studio retrospettivo di Zawiejska et al. [27], gli autori hanno analizzato i dati ostetrici di 125 donne che non soffrivano di GdP ma che erano considerate ad alto rischio di sviluppare il GdM secondo i criteri dell'Associazione dei Gruppi di Studio sul Diabete e la Gravidanza (IADPSG), o che

presentavano livelli di glicemia a digiuno superiori a 5,1 mmol/dL durante il primo trimestre. Lo studio ha scoperto che la glicemia a digiuno precoce diagnosticata nel GDM (secondo i criteri IADPSG) era associata a un rischio significativamente maggiore di anomalie congenite, soprattutto malformazioni cardiache. A queste donne non era mai stata diagnosticata iperglicemia prima della gravidanza [27].

Wu et al. hanno esaminato l’associazione di PGDM e GDM con 12 sottotipi di anomalie congenite del neonato tra 29.211.974 nati vivi negli Stati Uniti [28]. Hanno riportato un rischio elevato di anomalie congenite alla nascita con un rischio relativo aggiustato (aRR) di 2,44 (95% CI 2,33-2,55) per il PGDM e 1,28 (95% CI 1,24-1,31) per il GDM [28].

La Tabella 1 descrive il tasso di aumento di alcune malformazioni specifiche nella prole di madri con PGDM.

Tipo di difetto alla nascita	Autori e nota di riferimento	Descrizione dei risultati
Anomalie cardiache	Tinker et al. [15]	24 tipi di difetti cardiaci hanno mostrato un aumento statisticamente significativo del rischio per i bambini nati da madri con DGP, 4 dei quali con OR maggiore di 10: tronco arterioso, eterotassia, difetto del setto atrioventricolare e complesso del ventricolo singolo.
	Wren et al. [19]	La trasposizione delle grandi arterie, l'atresia tricuspidale e il tronco arterioso sono superiori al triplo dell'eccesso.
	Martínez-Frias et al. [18] Corrigan et al. [20] Correa et al. [21]	

Anomalie degli arti	Tinker et al. [15]	Un rischio maggiore di 10 volte è stato osservato per l'insufficienza longitudinale degli arti (aOR 10,1).
	Correa et al. [21]	Carenze longitudinali degli arti (aOR 6,47)
Anomalie del sistema muscolo-scheletrico	Tinker et al. [15]	Tra i 46 difetti congeniti associati al PGDM, l'odds ratio maggiore è stato osservato per l'agenesia sacrale (aOR, 80,2).
Anomalie del sistema nervoso centrale	Tinker et al. [15]	Un rischio aumentato di oltre 10 volte per l'oloprosencefalia (aOR, 13,1)
Correa et al. [21]	La PGD era associata ad anencefalia e craniorachischisi (aOR, 3,39); idrocefalia (aOR 8,80), anozia/microtia (aOR3,75)	
Altri difetti congeniti	Correa et al. [21]	Labiopalatoschisi con o senza palatoschisi (aOR, 2,92), atresia ano-rettale (aOR, 4,70), agenesia/ipoplasia renale bilaterale (aOR, 11,91)

Tabella 1. Tipi di malformazioni congenite nella prole di madri con diabete mellito pregestazionale (PGDM).

Nonostante i dati dimostrino che il teratogeno primario in tutte le gravidanze diabetiche è l'iperglicemia materna, i meccanismi con cui l'iperglicemia esercita i suoi effetti teratogeni non sono ancora del tutto compresi. L'iperglicemia materna provoca iperglicemia fetale; la gravità dell'embriopatia fetale dipende dalla gravità e dalla tempistica dell'esposizione, dalla predisposizione genetica e da fattori metabolici. Altri meccanismi e cause pro-

posti includono il coinvolgimento dell'iperchetonemia, l'elevato metabolismo dell'acido arachidonico, del mioinositolo e delle prostaglandine. Anche l'ipossia e l'aumento dello stress ossidativo sono stati segnalati come coinvolti nell'embriopatia diabetica [9,29,30,31].

3. GLI EFFETTI DEL DIABETE SULLA CRESCITA INTRAUTERINA E POSTNATALE

3.1. *DISTURBI DELLA CRESCITA NEI NEONATI DI MADRI DIABETICHE*

La crescita fetale è un processo complesso per più aspetti, che dipende dall'apporto di substrato materno, dall'ambiente uterino e da meccanismi ormonali materni e fetali ancora da chiarire. La nutrizione materna, il metabolismo, la malattia materna e la funzione placentare svolgono ruoli importanti nel normale sviluppo e crescita fetale che determinano la salute e la malattia del bambino e dell'adulto [8,9,32,33].

Molti fattori ambientali prenatali e postnatali (cioè la gravità e l'insorgenza del diabete, il grado di controllo del diabete e i tipi di trattamento) possono influenzare la crescita della prole di madri con diabete. I fattori postnatali che influenzano la crescita della prole di una madre diabetica sono l'alimentazione, l'ambiente domestico, lo stato di salute e altri fattori.

Il PGDM e il GDM materni sono fattori di rischio per una crescita fetale eccessiva (macrosomia) dovuta all'iperglicemia materna [8,9,32,33,34,35]. La probabilità di macrosomia fetale si riscontra in circa il 15-45% dei neonati di madri diabetiche ed è 3 volte superiore rispetto alle madri normoglicemiche non diabetiche [36]. Dipende in larga misura dal grado di controllo del diabete. In genere, si parla di macrosomia quando il peso alla nascita dei neonati a termine è superiore a 4000 grammi o, a qualsiasi età gestazionale, è superiore al 90° percentile [37]. La macrosomia fetale nelle gravidanze diabetiche è caratterizzata

da circonferenze delle spalle e delle estremità più grandi, da un rapporto testa-spalla ridotto, da un grasso corporeo significativamente più elevato e da pieghe cutanee degli arti superiori più spesse a causa dell'accumulo di grasso sottocutaneo nell'area addominale e interscapolare [38,39,40]. La macrosomia può essere diagnosticata per la prima volta con un'ecografia intorno alla 24a settimana e generalmente permane per tutta la gravidanza [40]. La macrosomia fetale è stata associata a una maggiore mortalità perinatale, al rischio di paralisi di Erb, distocia di spalla, trauma del plesso brachiale e morbidità neonatale [9,33,41,42,43,44] ed è causa di gravi complicanze materne durante il travaglio che possono mettere a rischio la vita della madre [44,45,46,47].

L'aumento del rischio di macrosomia nella gravidanza diabetica è dovuto principalmente all'aumentata insulino-resistenza della madre, che contribuisce ulteriormente alla sua iperglicemia e dislipidemia [39,48]. Gli alti livelli di glucosio materno aumentano il passaggio trans-placentare dei nutrienti al feto, con conseguente macrosomia [36]. Tuttavia, l'insulina di origine materna o somministrata per via esogena non attraversa la placenta e il feto risponde all'iperglicemia materna con l'iperinsulinemia, che riduce i livelli di glucosio nel sangue del feto, aumenta il tessuto adiposo fetale e favorisce la crescita [39].

3.2. FATTORI CHE CONTRIBUISCONO ALLA CRESCITA FETALE

In generale, la gravidanza è un fattore scatenante di vari processi di adattamento materno che mantengono l'ontogenesi e la crescita dell'embrione metabolicamente sano. L'espansione reversibile della secrezione materna di insulina e la progressiva insulino-resistenza sono uno degli importanti processi di adattamento alla gravidanza che si verificano attraverso dei cambiamenti funzionali e l'aumento della massa delle cellule β (si vedano le revisioni in nota [49,50,51,52]).

La placenta svolge un ruolo cruciale nello sviluppo dell'insulino-resistenza transitoria in gravidanza, che si normalizza dopo il parto. L'insulino-resistenza è mediata dalla secrezione di ormoni

dalla placenta alla circolazione materna, come citochine, adipochine e altre sostanze [53]. La placenta secreta gonadotropina corionica umana (hCG), lattogeno placentare umano (hPL) e ormone della crescita placentare umano (hPGH) che eludono persino le normali vie di regolazione ormonale [54,55]. Il lattogeno placentare e l'ormone della crescita aumentano la gluconeogenesi e la lipolisi epatica e i livelli materni di fattore di crescita insulino-simile I (IGF-1) aumentano in risposta all'aumento dei livelli di ormone della crescita. Il GH placentare (PGH) è un importante regolatore del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) materno [56]. L'aumento dei livelli placentari di IGF-I, IGF-II, IGF-IR e IGF-IIRNA è associato direttamente alla macrosomia fetale [57].

Nella circolazione materna si verifica un aumento dei livelli di ormoni associati alla gravidanza, come estrogeni, progesterone, cortisolo e lattogeno placentare [58,59,60], che si accompagna a un aumento dell'insulino-resistenza. Questo fenomeno inizia solitamente tra le 20 e le 24 settimane di gestazione.

Inoltre, il tessuto adiposo produce adipocitochine, tra cui leptina, adiponectina, fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), interleuchina-6, resistina, visfatina e apelina [61,62]. Questi elementi sono coinvolti nell'omeostasi del glucosio e contribuiscono all'insulino-resistenza nella donna in gravidanza [62,63]. Le donne in gravidanza con GDM presentano un aumento dei livelli di glucosio e piccole diminuzioni di diversi aminoacidi, creatinina e glicerosfocolina [64]. Sono state trovate anche delle alterazioni del glucosio, degli aminoacidi, del glutatione, degli acidi grassi, degli sfingolipidi e dei metaboliti degli acidi biliari a metà gestazione nel liquido amniotico di feti GDM rispetto a quelli non GDM [65].

Il diabete materno è anche associato a specifici cambiamenti strutturali della placenta, come l'aumento del peso della placenta, l'aumento dell'angiogenesi (corangiosi) e il ritardo nella maturazione dei villi [66]. Il plasma del cordone ombelicale contiene glucosio, proteine e lipoproteine che vengono rilasciate o secrete dalla placenta. Alcune di queste sostanze promuovono la

crescita e lo sviluppo fetale [67,68]. Pertanto, la macrosomia fetale può essere il risultato di un eccessivo trasferimento materno-fetale di glucosio, aminoacidi e acidi grassi.

Si ritiene che molte sostanze siano coinvolte nello squilibrio della crescita del feto nel diabete; tra queste vi sono insulina, glucosio, leptina, adiponectina, grelina e alcuni fattori di crescita. Descriviamo le possibili associazioni di questi fattori con la crescita e l'adiposità fetale, come illustrato nella Tabella 2.

Fattore	Circolazione materna e placenta	Circolazione fetale (vena ombelicale o liquido amniotico)
Glucosio	Elevati livelli di glucosio [64,65].Aumento dell'espressione di GLUT-1, GLUT4 e GLUT-9 nella placenta a termine [69,70,71].	Livelli elevati di glucosio
Insulina	Elevati livelli di insulina [35,72,73].Elevato C-peptide plasmatico [74]	Elevati livelli di insulina [35,72,73,74,75].Elevato C-peptide del sangue cordonale [74]
Leptina	Livelli elevati di leptina [76,77,78].Nessuna differenza tra donne diabetiche e non diabetiche in gravidanza [79].	Bassi livelli di leptina nei neonati macrosomici [76,77,78,80,81,82,83].
Adiponectina	Riduzione dei livelli di adiponectina [84].	Aumento dei livelli di adiponectina nel midollo [85].
Ghrelina	Aumento dei livelli di espressione della grelina nella placenta a termine [86,87].Nessuna differenza nei livelli di grelina nelle donne diabetiche e non diabetiche in gravidanza [87].	Diminuisce la grelina nel cordone ombelicale [88,89,90]. Nessuna differenza nei livelli di grelina nel sangue del cordone ombelicale di neonati di donne diabetiche e non diabetiche [87].

Asse PGH-IGF	Bassi livelli di PGH totale e IGF-I sono correlati con l'IUGR [91]. Alti livelli di IGF-I correlano bene con l'adiposità fetale [92].Alti livelli di PGH correlano bene con neonati LGA [93]. Nessuna differenza nei livelli di PGH in donne diabetiche e non diabetiche in gravidanza [93]. Diminuzione dei livelli di PGH durante le prime fasi della gravidanza correlata con neonati LGA [94].	Nessuna differenza nei livelli di PGH nel neonato di donne diabetiche e non diabetiche [93].
IGF e IGFBP	Diminuzione dei livelli di IGF-I [95,96].Livelli più elevati di IGFBP3 [93].L'aumento dei livelli di IGFBP è correlato ai neonati SGA [91].	Livelli più elevati di IGF-I [95,96].Livelli più elevati di IGFBP3 [93]. Livelli di IGFBP3 nel liquido amniotico ben associati a neonati LGA [97].

Tabella 2. Fattori che contribuiscono alla macrosomia fetale nella gravidanza diabetica.

3.2.1. Insulina e crescita fetale

L’insulina, in quanto ormone anabolico, contribuisce a regolare la crescita fetale [9,98]. L’iperglicemia materna induce l’iperglicemia e l’iperinsulinemia fetale, che a sua volta stimola ulteriormente le vie mitogeniche e anaboliche del feto nei muscoli, nei tessuti connettivi e nel tessuto adiposo in via di sviluppo [99]. L’iperinsulinemia fetale determina una crescita eccessiva, mentre la carenza di insulina fetale è associata a un ritardo di crescita intrauterino (IUGR) [100,101].

Sono stati osservati dei livelli alti di insulina nel liquido amniotico di feti di madri con PGDM o GDM [35,72,73]. Carpenter et al. hanno riportato la correlazione tra elevati livelli di

insulina nel liquido amniotico e macrosomia fetale in 247 donne gravide e iperglicemiche al secondo trimestre [75]. Quindi, l'intolleranza materna al glucosio durante la gravidanza potrebbe influenzare la produzione fetale di insulina già nel secondo trimestre di gravidanza. È stato infatti dimostrato che nel secondo trimestre i feti di donne diabetiche, rispetto a quelli di donne non diabetiche, presentano una massa di cellule B pronunciata all'interno delle isole pancreatiche e rilasciano più insulina dopo l'esposizione a grandi dosi di glucosio [102]. La differenza nella massa di cellule β pancreatiche tra feti di donne diabetiche e non diabetiche diventa più pronunciata con l'aumentare dell'età gestazionale [102].

È stato riscontrato che il C-peptide plasmatico va in parallelo all'attività di secrezione insulinica delle cellule β pancreatiche e può essere utilizzato come marcatore dell'iperinsulinemia fetale [103]. L'iperinsulinemia fetale è stata documentata in gravidanze diabetiche mediante l'analisi dell'insulina totale, del C-peptide e dell'insulina libera nel plasma della vena ombelicale. Dubé et al. hanno trovato una correlazione tra i livelli di C-peptide nel sangue del cordone ombelicale e i livelli materni di insulina, C-peptide e indici di sensibilità all'insulina due mesi dopo il parto [74]. I livelli di C-peptide nel sangue del cordone ombelicale sono stati misurati in una coorte di 18 donne in gravidanza con GDM e in 23 donne con normale tolleranza al glucosio (NGT). I livelli di glucosio nel sangue del cordone ombelicale sono stati più elevati nei figli di madri affette da GDM rispetto a quelli di madri non diabetiche. In generale, i livelli di C-peptide nel sangue del cordone ombelicale di entrambi i gruppi erano correlati all'insulina materna, al C-peptide a digiuno, alla sensibilità all'insulina, all'interleuchina-6, all'indice di massa corporea e al peso dei neonati.

3.2.2. Glucosio e crescita fetale

La macrosomia fetale può essere il risultato di un eccessivo trasferimento di glucosio al feto attraverso una funzione e un'e-

spressione aberrante delle proteine trasportatrici di glucosio (proteine Glut) nella placenta [104]. Sono stati osservati livelli di glucosio più elevati in campioni di liquido amniotico fetale ottenuti da madri con GDM [64,65]. Nella placenta umana a termine di madri affette da GDM e PGDM, l'aumento dell'espressione di GLUT-1, GLUT-4 e GLUT-9 è correlato al peso fetale alla nascita, cosa che dimostra il ruolo delle proteine GLUT nella facilitazione della crescita fetale intrauterina [105].

Uno studio ecografico longitudinale sulla crescita intrauterina condotto su 37 feti di madri diabetiche e 29 feti di madri non diabetiche e non fumatrici ha dimostrato dei cambiamenti nella composizione corporea delle madri iperglicemiche nel secondo e terzo trimestre di gravidanza [106]. La macrosomia fetale nelle madri con GDM potrebbe essere gestita con un'adeguata assunzione giornaliera di carboidrati (250 g/die) e un ridotto consumo di grassi [107]. È interessante notare che nelle madri gravide non diabetiche con livelli di glucosio superiori a 130 mg %, il peso dei neonati a termine è aumentato di 200 g, mentre l'ipoglicemia materna è stata associata a una riduzione del peso alla nascita [70]. Questi studi hanno dimostrato che l'iperglicemia aumenta il peso fetale e sottolineano l'importanza di un buon controllo glicemico durante la gravidanza.

Combs et al. hanno valutato gli effetti dei livelli di glucosio a digiuno e postprandiale in relazione al peso dei neonati in una coorte di 111 donne con T1DM e controlli da 13 a 36 settimane di gestazione [71]. La macrosomia, che si è verificata in 32 neonati (29%), è stata associata a livelli di glucosio postprandiale più elevati a fine gestazione. Dei valori di glucosio postprandiale bassi - inferiori a 130 mg/dL - erano associati a un rischio maggiore di neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA) (18%). Gli autori hanno quindi suggerito di raggiungere livelli ottimali di glucosio postprandiale a 1 ora pari a 130 mg/dL (7 mM) per evitare il rischio di macrosomia fetale [71]. Anche Parfitt et al. hanno definito l'associazione tra elevati livelli di glucosio postprandiale e HbA1c e crescita fetale e dimensioni neonatali in 14

donne gravide con T1DM strettamente controllate dal punto di vista del glucosio [108].

Li et al. hanno studiato l'associazione tra GDM e tolleranza al glucosio e crescita fetale in una coorte di 107 donne con GDM, 118 con tolleranza al glucosio anormale e 2020 donne con tolleranza al glucosio normale [109]. I livelli di glucosio, anche durante la decima-14esima settimana di gestazione, erano positivamente correlati a un maggiore peso fetale stimato a partire dalla 23esima settimana di gestazione, raggiungendo la significatività alla 27esima settimana. Gli autori hanno suggerito che le misure per ridurre la crescita eccessiva del feto associata al GDM dovrebbero iniziare alla 24esima-28esima settimana [109]. Questa fase gestazionale è quella attualmente raccomandata per lo screening del GDM in molti Paesi.

Chiefari et al. hanno fornito ulteriori prove dell'insorgenza precoce di una crescita eccessiva del feto in relazione al GDM, poiché hanno riscontrato che i percentili di crescita biometrica del feto erano significativamente più alti nelle donne con GDM rispetto alle donne con normale tolleranza al glucosio nel sangue [110]. Inoltre, i neonati nati da madri con diagnosi precoce di GDM (durante la 16esima-18esima settimana) hanno dimostrato centili di peso alla nascita inferiori rispetto ai neonati nati da donne con diagnosi tardiva di GDM alla 24esima-28esima settimana [110].

Quaresima et al. hanno stimato l'importanza della tempistica per lo screening del GDM a 16-18 e 24-28 settimane di gestazione per prevenire la macrosomia fetale in uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione di 769 donne in gravidanza, stratificate in tre gruppi in base ai fattori di rischio di sviluppare GDM nel secondo trimestre avanzato [111]. La circonferenza addominale e il peso fetale stimato nelle donne ad alto rischio (HR [*High Risk*]) con obesità, storia di GDM o evidenza di intolleranza al glucosio durante il primo trimestre di gravidanza sono stati confrontati con quelli delle donne a medio rischio (MR [*Medium Risk*]) e a basso rischio (LR [*Low Risk*]) e con la loro prole. L'accumulo di grasso fetale e i tassi di crescita erano

significativamente più elevati nelle donne MR e LR con GDM rispetto alle donne che tolleravano normalmente il glucosio. Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza significativa nei percentili di peso dei loro bambini. Si è concluso che la diagnosi e il trattamento del GDM a 24-28 settimane di gestazione nelle donne con rischio medio e basso sono sufficienti a prevenire la macrosomia fetale [111]. Tuttavia, i neonati nati da donne HR con diagnosi di GDM a 24-28 settimane di gestazione presentano una circonferenza addominale stimata più alta e un peso alla nascita più elevato rispetto alle donne con normale tolleranza al glucosio o alle donne MR e LR con GDM [111]. Questi studi evidenziano l'importanza della diagnosi precoce dell'intolleranza al glucosio nelle donne in gravidanza, anche nel primo trimestre di gravidanza.

Silva et al. hanno studiato l'associazione tra il peso alla nascita dei neonati e i tipi di trattamento utilizzati per controllare i livelli di glucosio in 705 gravidanze complicate da GDM [112]. L'iperglicemia materna veniva normalizzata con la dieta e, nei casi in cui i livelli di glucosio rimanevano anormali, venivano somministrate metformina e persino insulina. Il trattamento con metformina nelle donne con GDM ha ridotto il rischio di SGA ed è stato associato a neonati in linea con l'età gestazionale (AGA [*Appropriate for Gestational Age*]). Il trattamento con insulina è stato associato a una riduzione del rischio di parto pretermine, mentre il trattamento con metformina e insulina è stato correlato a neonati grandi rispetto alla loro età gestazionale (LGA [*Large for Gestational Age*]) [112].

Ladfors et al. hanno studiato il contributo dell'obesità e dell'aumento di peso gestazionale (GWG [*Gestational Weight Gain*]) alla macrosomia neonatale in 221 donne con T1DM e in 87 donne con T2DM [113]. Il tasso di LGA nelle donne con T1DM era del 50%, mentre nelle donne con T2DM era solo del 23%. L'aumento di peso gestazionale nelle madri con T1DM e T2DM era fortemente correlato alla crescita eccessiva del bambino, mentre il BMI non era correlato. Inoltre, i livelli materni di HbA1c sono risultati un fattore di rischio, soprattutto nel terzo

trimestre, per i neonati LGA nelle madri con T1DM ma non in quelle con T2DM [113]. Sembra che, oltre all'eccesso di glucosio, altre sostanze attraversino la placenta e contribuiscano alla crescita eccessiva del feto [114]. Anche gli elevati livelli ematici materni di aminoacidi sono correlati alla macrosomia fetale [115]. Pertanto, la GWG deve essere assunta con cautela nelle madri diabetiche per ridurre il rischio di crescita eccessiva del feto o di altre complicanze postnatali [116,117,118,119,120].

3.2.3. Livelli di leptina nel sangue e crescita fetale

La leptina, un prodotto di 167 aminoacidi del gene umano della leptina, è considerata un ormone della sazietà secreto principalmente dagli adipociti [121]. Durante la gravidanza, la maggior parte della leptina è prodotta dalle cellule trofoblastiche placentari [122,123]. Il ruolo esatto della leptina nella crescita fetale in presenza di diabete materno non è ancora chiaro. Vari studi presentano risultati contraddittori e conclusioni diverse. Atègbo et al. hanno misurato dei livelli elevati di leptina nella circolazione materna in madri diabetiche gestazionali, se confrontati con un controllo di donne gravide, mentre i livelli di leptina erano più bassi nei neonati macrosomici rispetto ai loro neonati di controllo della stessa età [76]. I livelli materni di leptina nel sangue erano correlati all'insulina materna, al glucosio a digiuno e ai trigliceridi. Horosz et al. non hanno riscontrato alcuna differenza nei livelli plasmatici materni di leptina a gestazione avanzata tra 86 madri con GDM rispetto a 48 controlli [79]. Wolf et al. hanno riportato che i livelli materni di insulina e leptina erano più elevati rispetto alla circolazione fetale. I livelli di leptina fetale, ma non quelli materni, erano associati ai neonati LGA e all'insulina fetale [77].

Nel sangue del cordone ombelicale dei neonati macrosomici sono stati riscontrati livelli di leptina C peptide e di insulina più elevati rispetto ai controlli [80,81,124] e indipendenti dai livelli materni [78]. Nei neonati di madri affette da DPP è stato osservato un aumento dei livelli di leptina nel sangue del cordone

ombelicale, che si è normalizzato nel terzo giorno di vita [82]. Chaoimh et al. hanno trovato una correlazione positiva tra la leptina nel sangue del cordone ombelicale alla nascita e l'indice di massa grassa nei neonati a termine [83]. Tuttavia, poiché i risultati sono contraddittori, l'adiposità dei neonati potrebbe non essere correlata alla leptina. Infatti, i bambini con mutazioni congenite del gene della leptina o del recettore della leptina hanno generalmente un peso normale alla nascita [125,126]. Si può concludere che i livelli di leptina sono maggiori nei feti macrosomici, ma il processo di interazione con la crescita fetale non è ancora stato chiarito.

3.2.4. Livello di adiponectina nel sangue e crescita fetale

L'adiponectina, una proteina di 30 kDa composta da 244 aminoacidi, deriva principalmente dagli adipociti, ma si trova anche in altri tessuti, in particolare nella placenta [127]. L'adiponectina è inversamente correlata alle concentrazioni ematiche di leptina ed è ridotta nelle persone obese [84]. Aumenta la sensibilità all'insulina, migliora il metabolismo del glucosio e dei lipidi e svolge un'azione antinfiammatoria [128]. In generale, il livello di adiponectina è ridotto nel sangue materno durante la tarda gestazione rispetto alle donne non GDM [85] ed è correlato con livelli elevati di insulina e C-peptide. Lindsay et al. hanno riscontrato che i livelli di adiponectina nel sangue del cordone ombelicale delle madri con PGDM aumentano gradualmente con l'età gestazionale rispetto ai controlli [85]. Tuttavia, altri ricercatori non hanno trovato alcuna associazione tra GDM e livelli di adiponectina nel sangue del cordone ombelicale [129,130,131]. Si ipotizza che l'adiponectina fetale sia espressa, rilasciata e circolante in sede separata rispetto all'adiponectina materna. Pertanto, non è ancora chiaro se l'adiponectina svolga un ruolo significativo nella crescita fetale.

3.2.5. Livelli ematici di grelina e crescita fetale

La grelina, un peptide di 28 aminoacidi, è codificata dal gene della preprogreline Ghrl ed è secreta principalmente dalle cellule entero-endocrine del tratto gastrointestinale e dell'ipotalamo [132,133]. Durante la gravidanza, i livelli di grelina nella circolazione materna sono inferiori [134,135], probabilmente come risultato di processi di adattamento all'insulino-resistenza e alla sostituzione del GH ipofisario con il GH placentare [55].

Sono stati riscontrati livelli più elevati di espressione di grelina nelle placente a termine rispetto alle madri non diabetiche [86,87]. I livelli di grelina fetale erano inversamente associati al peso alla nascita dei neonati [88]. Farquar et al. hanno riscontrato che i livelli di grelina del cordone ombelicale erano inversamente correlati al punteggio z- del peso alla nascita (adiposità) e alla glicemia del cordone [89]. Hanno inoltre descritto una correlazione positiva tra i livelli plasmatici di grelina fetale e l'età gestazionale nei neonati AGA o LGA, ma una correlazione negativa nei neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA [*Small for Gestational Age*]) [89]. Ng et al. hanno riportato livelli ridotti di grelina fetale in 38 neonati di madri con GdP di tipo 1 trattati con insulina, rispetto a 40 neonati di madri non diabetiche di controllo e 42 neonati nati da madri con GdP trattate solo con dieta a basso contenuto energetico [90]. Tuttavia, uno studio prospettico di Hehir et al. non ha riscontrato alcuna differenza significativa nei livelli plasmatici materni o della vena ombelicale fetale di grelina a 36 settimane di gestazione in una coorte di 10 madri con PGDM e 10 di controllo [87]. Il ruolo esatto dell'azione della grelina nella crescita del feto non è ancora chiaro.

3.2.6. L'asse dell'ormone della crescita placentare umana (PGH)-IGF e la crescita fetale

Il PGH è secreto dalle cellule sinciziotrofoblastiche placentari, compare nella circolazione materna a partire dalla sesta settimana di gestazione e sostituisce gradualmente l'ormone della crescita ipofisario durante la gravidanza [54]. Il PGH regola la

crescita fetale stimolando la gluconeogenesi, la lipolisi e l'anabolismo nei tessuti materni, aumentando la disponibilità di nutrienti o regolando l'IGF-I [55,136]. I livelli di PGH totale e IGF-I nella circolazione materna diminuiscono nel terzo trimestre nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino (IUGR) [91]. I livelli di IGF-1 fetale sono ben correlati con l'adiposità neonatale e possono facilitare l'accumulo di grasso neonatale [92].

In uno studio prospettico di Higgins et al., il PGH materno era significativamente associato al peso fetale stimato mediante ecografia, al peso alla nascita e al percentile di peso alla nascita nelle gravidanze con PGDM di tipo 1 [93]. Tuttavia, i livelli di PGH nella circolazione materna e fetale erano simili nelle donne diabetiche e in quelle non diabetiche, e i livelli fetali di PGH non erano correlati alla crescita fetale [93]. Ringholm et al. hanno riscontrato una diminuzione dei livelli di PGH materno durante le prime gravidanze complicate da PGDM di tipo 1 in donne che hanno avuto bambini grandi per l'età gestazionale (LGA), ma i livelli di PGH materno non erano correlati all'insulina in queste donne [94]. McIntyre et al. hanno suggerito che il PGH possa avere un ruolo modulatorio nella crescita fetale attraverso il feedback fetoplacentare [137].

Il PGH è considerato un regolatore del fattore di crescita insulino-simile materno (IGF-I), che appartiene alla famiglia degli IGF e facilita le vie mitogeniche e anaboliche [55]. La biodisponibilità dell'IGF richiede l'associazione con specifiche proteine che legano l'IGF (IGFBPs [*IGF-Binding Proteins*]). Diversi studi hanno esaminato le associazioni di IGF-I e IGFBPs nel plasma materno in gravidanze complicate da DM. L'IGF-I materno era diminuito nelle gravidanze diabetiche [95], mentre i livelli sierici di IGF1 fetale erano aumentati nei neonati di madri con T1DM e T2DM rispetto ai controlli non diabetici [96]. Sono stati osservati dei livelli più elevati di IGFBP3 sia nel siero materno che in quello fetale nelle gravidanze con T1DM rispetto ai controlli non diabetici, probabilmente a causa di un aumento della proteolisi nel siero materno ma non in quello fetale [93].

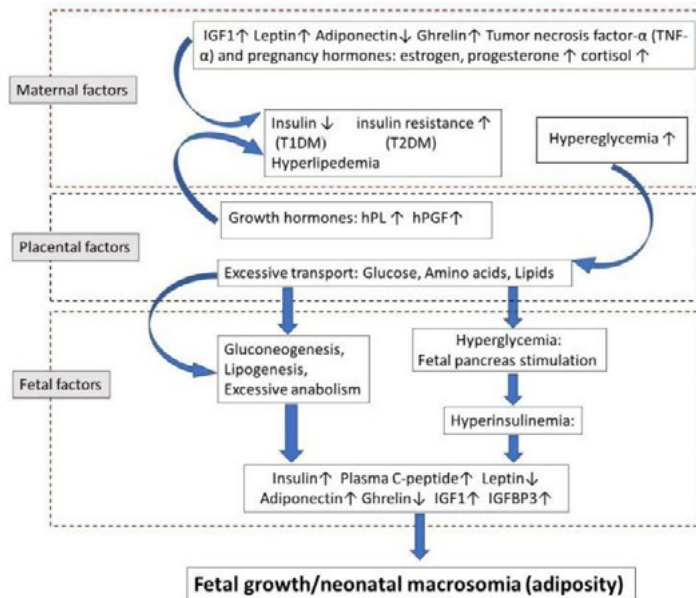
McIntyre et al. hanno valutato i livelli di proteina che lega l'ormone della crescita (GHBP) nella circolazione materna in una coorte di 140 donne con T1DM, T2DM o con normale tolleranza al glucosio [91]. Una riduzione graduale dei livelli di GHBP nella circolazione materna delle madri non diabetiche è stata riscontrata durante tutta la gestazione ed è stata correlata positivamente con il peso materno e l'indice di massa corporea (BMI) [91]. Al contrario, sono stati rilevati livelli maggiori di GHBP nel sangue di donne gravide con T2DM i cui neonati erano SGA. Pertanto, la diminuzione dei GHBP nella circolazione materna può influire sulla crescita fetale e sullo stato glicemico materno.

I neonati SGA presentano livelli maggiori di IGF binding protein 1 (IGFBP1) nel liquido amniotico all'inizio della metà della gestazione [138]. I livelli di IGFBP3 nel liquido amniotico sono positivamente associati al peso alla nascita nei neonati LGA [97].

Si può concludere che la crescita e lo sviluppo fetale dipendono da vari fattori di crescita come il glucosio, l'insulina, l'IGF-I e l'IGFBP. L'asse IGF1-IGF2 può essere disregolato, soprattutto nelle gravidanze diabetiche non tenute sotto controllo [106]. Il ruolo esatto di ciascuno di questi fattori per la crescita fetale deve ancora essere chiarito.

La Figura 1 illustra i fattori che influenzano la crescita fetale nelle madri diabetiche. L'insulino-resistenza è mediata dalla secrezione di ormoni associati alla gravidanza come estrogeni, progesterone, cortisolo, citochine e da altri ormoni della crescita secreti dalla placenta che entrano nella circolazione materna, come l'hPGH e il lattogeno placentare. Inoltre, il tessuto adiposo produce adipocitochine, tra cui leptina, adiponectina, fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), che possono contribuire all'insulino-resistenza. In generale, l'insulino-resistenza induce l'intolleranza al glucosio, con conseguente iperglicemia. Questa, a sua volta, provoca alterazioni della placenta e un eccesso di glucosio, aminoacidi e lipidi nel feto. Il feto risponde all'iperglicemia materna con l'iperinsulinemia, che a sua volta riduce i livelli di glucosio

nel sangue del feto, ma aumenta anche il tessuto adiposo fetale e favorisce la crescita. Inoltre, il PGH facilita la gluconeogenesi e la lipogenesi fetale, contribuendo ulteriormente alla crescita del feto.



3.3. BASSO PESO ALLA NASCITA NEI NEONATI DI MADRI DIABETICHE (LBW, SGA)

Con l'introduzione dell'insulina, si è ridotto il numero di neonati di basso peso alla nascita (SGA) da madri con DPP. I neonati con basso peso alla nascita indicano generalmente gravi complicanze vascolari diabetiche materne, ipertensione o malattia renale [139,140,141,142]. Un trattamento troppo rigoroso del diabete può portare a un'ipoglicemia periodica che può anche essere causa di basso peso alla nascita [112]. Langer et al. hanno studiato la relazione tra controllo glicemico ottimale ed esiti perinatali in donne con GDM [143]. Hanno riscontrato un'incidenza maggiore (20%) di neonati SGA nelle donne con

GDM con livelli medi di glicemia gestazionale inferiori a 87 mg/dL rispetto ai controlli che avevano solo l'11% di neonati SGA. Come la macrosomia, la SGA è un fattore di rischio per diverse malattie, tra cui ipertensione, malattie cardiovascolari e diabete [143,144,145,146,147].

3.4. STUDI DI FOLLOW-UP SU PESO E ALTEZZA NEI FIGLI DI MADRI DIABETICHE

Molti fattori perinatali e postnatali influenzano la crescita e lo sviluppo della prole di madri diabetiche, in particolare quei fattori che sono principalmente associati all'alimentazione durante i primi anni di vita.

È stato dimostrato che una crescita fetale ridotta è associata a un aumento del rischio di insulino-resistenza, obesità, malattie cardiovascolari e diabete mellito di tipo 2 [148,149]. La crescita eccessiva del feto (macrosomia) è anche associata a una significativa morbidità neonatale e nel periodo successivo al parto. Inoltre, si osservano disregolazioni dell'asse GH-IGF e della funzione surrenale e gonadica in individui con un aumento di peso anomalo nell'infanzia e nell'adolescenza [150]. Barker et al. hanno riferito di sovrappeso durante l'infanzia e l'adolescenza in bambini il cui peso era basso alla nascita e che erano inclini a sviluppare malattie coronariche in età avanzata [151]. Il GDM è associato all'obesità infantile e a un modello di crescita distinto di bambini LGA piuttosto che AGA nati da madri non diabetiche [152].

3.4.1. Crescita postnatale dei neonati con basso peso alla nascita (SGA)

In genere, i neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA; peso alla nascita < al 10° percentile) mostrano una crescita postnatale compensatoria accelerata, una "crescita di recupero", soprattutto nel primo anno di vita, per raggiungere le dimensioni geneticamente predeterminate nell'età adulta in condizioni nutrizionali e di cura adeguate [153,154]. Questa crescita compensatoria accelerata sembra derivare da adattamenti del sistema neuroendo-

crino o da una più rapida proliferazione cellulare nelle placche di crescita dello scheletro e nei tessuti non scheletrici o da entrambi [155,156]. Il modello di crescita ottimale per i neonati SGA a termine è: una rapida crescita di recupero fino a circa il 30° percentile nei primi mesi, seguita da una crescita di recupero modesta intorno al 50° percentile entro i 7 anni, cosa che riduce al minimo il rischio di complicanze in età adulta [157].

Esistono relativamente pochi studi sulla crescita postnatale dei neonati SGA nati da madri diabetiche. Boghossian et al. hanno studiato la crescita di una coorte di 10.781 neonati SGA nati da madri diabetiche molto prima del termine, a 22-28 settimane di gestazione [158]. Le donne erano state trattate con insulina prima della gravidanza o avevano iniziato il trattamento insulinico durante la gravidanza o non avevano ricevuto insulina. A 18-22 mesi, i neonati SGA molto prematuri di madri trattate con insulina prima della gravidanza avevano un punteggio z di peso, lunghezza e circonferenza cranica inferiore rispetto a quelli di madri con T2DM non trattate con insulina [158]. Biesenbach et al. hanno confrontato la crescita postnatale di 10 figli di madri con PGDM complicato da nefropatia con 30 figli di madri con PGDM senza nefropatia [139]. I bambini nati da madri affette da GdP con nefropatia hanno mostrato una crescita ridotta e persistente durante il follow-up fino a 3 anni di età, e circa la metà dei 10 bambini aveva peso e altezza corporea inferiori al 50° percentile. Il peso e l'altezza dei bambini nati da madri PGDM senza nefropatia erano superiori al 50° percentile [139].

3.4.2. Crescita postnatale di neonati adeguati all'età gestazionale (AGA) o macrosomici

In generale, i neonati LGA tendono a essere in sovrappeso e più alti da adolescenti e da adulti [159,160,161]. In uno studio di follow-up, Silverman et al. hanno riscontrato che l'aumento di peso alla nascita osservato in più del 50% dei neonati nati da madri con GDM e PGDM si normalizzava entro l'anno [35]. All'età di 5 anni, i bambini mostravano un significativo aumento di peso e all'età di 8 anni, più del 50% dei bambini era in sovrapp-

peso al 90° percentile o superiore con un'altezza significativamente maggiore. Sono stati riportati dei risultati simili da Rizzo et al. nei loro studi sui bambini nati da madri diabetiche [159] e da Vohr e McGarvey, che hanno anche riscontrato che i neonati LGA di madri con GDM presentano un aumento della massa grassa a un anno di età [161]. Tarry-Adkins et al. hanno condotto uno studio di revisione sistematica e meta-analisi sui neonati di madri con GDM, in cui il controllo del glucosio è stato ottenuto mediante trattamento con metformina in alternativa all'insulina [162]. I neonati delle madri trattate con metformina pesavano in media 108 g in meno alla nascita rispetto a quelli delle madri trattate con insulina. Il follow-up postnatale ha dimostrato che i bambini delle madri trattate con metformina, rispetto a quelli delle madri che avevano ricevuto insulina, a 18-24 mesi erano più pesanti di 0,44 kg e a 5-9 anni di età avevano un BMI più alto (di 0,8 kg/m²) [162].

Ornoy e collaboratori hanno studiato il peso e l'altezza in una coorte di 57 bambini di 6-12 anni nati da donne con PGDM tenuto sotto controllo e 32 bambini di età simile nati da madri con GDM rispetto a bambini di controllo. La maggior parte dei bambini aveva un peso normale alla nascita [8,163,164]. I figli di madri diabetiche, soprattutto a 9-12 anni di età, pesavano di più ed erano più alti rispetto ai bambini di controllo, che corrispondevano per età e stato socioeconomico (SES). Non è stata riscontrata alcuna correlazione tra il peso alla nascita e il peso rilevato durante il test. Non è stata riscontrata una differenza significativa nella circonferenza cranica tra i bambini di madri diabetiche e i controlli.

Si può concludere che i bambini nati da madri diabetiche tendono a essere più pesanti e più alti anche se hanno un peso normale alla nascita. La prevenzione della macrosomia nel diabete può essere ottenuta controllando il peso materno prima della gravidanza e l'aumento di peso durante la gravidanza e tenendo il diabete sotto controllo [165,166].

4. GLI EFFETTI DEL DIABETE IN GRAVIDANZA SUL NEONATO E NEL PERIODO NEONATALE

Sia il PGDM che il GDM sono associati a significative morbidità nella prole, che vengono ridotte tenendo sotto controllo il diabete prima e durante la gravidanza [167]. Un recente studio di coorte retrospettivo di grandi dimensioni condotto negli Stati Uniti, basato sui dati di quasi 200.000 neonati nati tra il 1999 e il 2008, ha riportato che i neonati nati da madri con PGDM avevano un rischio 2,27 (95% CI 1,95-2,64) volte più elevato di morbidità neonatale grave composita, compresa la sindrome da distress respiratorio e la ventilazione meccanica, rispetto a quelli le cui madri non avevano il diabete o a quelli le cui madri avevano il GDM (aOR 1,96, 95% CI 1,63-2,35). Tuttavia, non è stata trovata alcuna associazione tra diabete materno e mortalità neonatale, mentre tale associazione è stata riportata in altri studi [167].

4.1. COMPLICANZE POSTNATALI

4.1.1. Nascita e morte perinatale associate al diabete

È nota l'associazione tra gravidanza diabetica e parto di feto morto. Si dice “nato morto antepartum” quando il feto muore prima dell'inizio del travaglio che si verifica a una settimana di gestazione o più di 20 settimane o con un peso alla nascita maggiore o uguale a 350 g.

Smith et al., in una revisione della letteratura, hanno riscontrato che il diabete è il problema medico più fortemente associato al parto prematuro [168]. Il rapporto di probabilità era di 1,7-2,2 per il diabete trattato con la dieta e di 1,7-7,7 per il diabete trattato con l'insulina. L'aumento del rischio è stato riscontrato sia tra i feti normali che tra quelli malformati [168]. Lo Scottish Morbidity Record of PGDM ha rilevato che i tassi di nati morti erano 4,0 e 5,1 volte più alti nel diabete di tipo 1 e di tipo 2 rispetto alla popolazione non diabetica ($p < 0,001$) [169]. I fattori di rischio per la nascita di un bambino morto nelle donne dia-

betiche includono l'iperglicemia non controllata, l'obesità, un precedente parto cesareo, difetti congeniti alla nascita e una restrizione della crescita fetale [170]. Syed et al. hanno dimostrato in una meta-analisi di 70 studi che una diagnosi e una gestione ottimale del diabete hanno prodotto una riduzione del 10% dei nati morti [171]. Reddy et al. hanno confrontato 712 nati morti singolarmente antepartum con 174.097 nati vivi singolarmente e hanno scoperto che il diabete preesistente aveva un hazard ratio di 2,7 rispetto alle gravidanze normali [172].

Per chiarire la fisiopatologia dei nati morti nelle gravidanze diabetiche, Bradley et al. hanno ottenuto campioni di sangue fetale da donne con diabete di tipo 1 tra le 20-40 settimane di gestazione mediante cordocentesi. Hanno riscontrato una significativa acidosi ($p < 0,001$) e iperlatticemia ($p < 0,01$) nel terzo trimestre. Il lattato plasmatico ha mostrato correlazioni significative con la PO₂ ma non con il peso alla nascita [173].

La morte perinatale (definita come un bambino nato dopo 24 settimane di gestazione che non ha respirato o mostrato segni di vita, o è morto nella prima settimana di vita) era 3,1 volte più comune tra le gravidanze con diabete di tipo 1 e 4,2 volte più comune tra le gravidanze con diabete di tipo 2 nello Scottish Morbidity Record [169]. La mortalità perinatale era più comune tra le donne cinesi con alterata glicemia a digiuno (847.737 donne) e diabete (76.297 donne) rispetto ai controlli (5.523.305 donne) (OR 1,08; 1,03-1,12; $p < 0,001$) [174]. Chen et al. hanno dimostrato, nella popolazione canadese, che l'aumento del rischio di morte perinatale per il PGDM era molto più alto nei nativi canadesi rispetto ai non indigeni (5,1 volte rispetto a 1,8 volte). Hanno ipotizzato che lo scarso controllo glicemico, più comune tra le donne dei nativi canadesi, possa spiegare in parte questa differenza [175].

4.1.2. Durata della gravidanza

Poiché uno scarso controllo glicemico può portare a un maggior rischio di morte durante il periodo perinatale, il momento

del parto è cruciale per prevenire la nascita di un figlio morto e la morte perinatale. L'età gestazionale raccomandata per il parto secondo l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) dipende dal tipo di diabete e dal grado di controllo. PGDM ben controllato: $39 + 0$ - $39 + 6$ settimane; PGDM con complicanze vascolari, scarso controllo del glucosio o precedenti nati morti $36 + 0$ - $38 + 6$ settimane; per il GDM: ben controllato con dieta ed esercizio fisico $39 + 0$ - $40 + 6$ settimane; ben controllato con farmaci $39 + 0$ - $39 + 6$ e scarsamente controllato: pretermine tardivo/termine precoce, individualizzato [176]. Il sospetto di macrosomia fetale non è un'indicazione per l'induzione del travaglio prima di $39 + 0$ settimane di gestazione, perché non ci sono prove sufficienti che i benefici della riduzione del rischio di distocia di spalla siano superiori ai danni di un parto anticipato [43].

Per migliorare gli esiti della gravidanza e ridurre al minimo la morte perinatale, Harper et al. hanno confrontato gli esiti perinatali dei parti programmati a 37, 38, 39 e 40 settimane con la gestione dell'attesa. In 4905 gravidanze diabetiche - di cui 1012 insulino-dipendenti - il rischio di morte perinatale a qualsiasi età gestazionale era basso (3/1000 nascite), comprese le pazienti insulino-dipendenti il cui rischio era pari o inferiore a 6/1000 nascite [177]. Il rischio di un esito neonatale negativo che includeva ventilazione assistita > 30 minuti, lesioni alla nascita, convulsioni o punteggio Apgar a 5 minuti ≤ 3 era $< 2\%$. I ricercatori hanno concluso che, poiché la gravidanza diabetica è associata a un aumento di nati morti, il parto programmato può essere un'opzione ragionevole per queste gravidanze [177].

4.1.3. Modalità di parto

La modalità di parto nella gravidanza diabetica è influenzata dal peso fetale stimato (EFW). L'ACOG raccomanda che la previsione del peso alla nascita sia stimata mediante ecografia o misurazione clinica. Il parto cesareo è raccomandato nelle gravidanze diabetiche con EFW ecografico (US) superiore a 4500 gr [43].

L'uso comune degli US per valutare il peso fetale ha aumentato il tasso di CS anche tra le gravidanze con EFW inferiore. Dude et al. hanno riscontrato un aumento del tasso di CS tra le donne sottoposte a US EFW 5 settimane prima del parto, anche dopo aver tenuto conto del peso alla nascita [178]. Tra le 304 gravidanze diabetiche, 231 avevano una US EFW e di queste, 66 (28,6%) avevano una diagnosi di LGA prima del parto. Dopo il parto, solo 23 (34,9%) di questo gruppo erano LGA. Tra le 165 donne con diagnosi di EFW AGA prima del parto, 6 (3,6%) erano LGA. Le gravidanze che prevedevano un neonato LGA avevano una maggiore probabilità di essere sottoposte a un parto cesareo con la diagnosi di un disturbo da aborto spontaneo [178].

Non esiste uno standard per il parto delle donne diabetiche con retinopatia. Le donne con PGDM con retinopatia proliferativa hanno un rischio maggiore di emorragia vitreale. Ab-delaal et al. hanno ipotizzato che il parto vaginale possa essere rischioso nelle donne con retinopatia diabetica grave, non proliferativa o proliferativa, a causa della manovra di Valsalva, e hanno suggerito che il taglio cesareo possa ridurre al minimo il rischio di emorragia vitreale durante il parto vaginale [179].

4.1.4. Distocia della spalla

La macrosomia è associata a lesioni legate al parto traumatico, in particolare alla distocia di spalla. In una meta-analisi di 41 studi, comprendenti 112.034 pazienti sottoposte a ecografia del terzo trimestre per la previsione della macrosomia, la EFW non ha avuto un effetto clinicamente significativo nel predire la distocia di spalla. La maggior parte degli studi ha riportato sensibilità inferiori al 30% e solo un piccolo studio ha riportato una sensibilità > al 50% [180]. Si è associato al diabete non trattato in gravidanza è stato associato a un aumento del tasso di distocia di spalla (rapporto di rischio, 1,25 rispetto ai controlli). Il diabete in gravidanza trattato presentava un tasso di distocia di spalla simile ai controlli anche in presenza di livelli di glucosio più elevati

[181]. Nessuno dei figli di 149 donne sottoposte a cure pregravidiche ha sofferto di distocia di spalla rispetto a 6/265 tra quelle che non hanno ricevuto cure in gravidanza ($p = 0,07$) [182]. Kekalainen ha ipotizzato che la pianificazione della gravidanza ne avrebbe migliorato l'esito tra le donne con diabete di tipo 1. Le donne con gravidanze pianificate avevano livelli di HbA1c più bassi e meno anomalie congenite; tuttavia, non c'era alcuna differenza nel tasso di distocia di spalla, 3/96 nelle gravidanze pianificate rispetto a 3/49 nelle gravidanze non pianificate [183].

4.1.5. Prematurità e complicanze della prematurità

L'aumento del tasso di prematurità nelle gravidanze diabetiche è associato a gravidanze multiple, aumento delle infezioni del tratto urinario, scarso controllo glicemico, preeclampsia e scarsa crescita fetale. Berger et al. hanno valutato 30.139 gravidanze complicate da prematurità, di cui 7375 con diabete o diabete complicato da ipertensione o obesità. Il rischio relativo di prematurità era di 3,51, 95% CI 3,26-3,78 per il diabete, 6,34, 95% CI 5,14-7,80 per il diabete complicato da ipertensione e 3,09, 95% CI 2,80-3,40 per il diabete complicato da obesità [184]. Il rischio più elevato è stato osservato nelle donne con diabete complicato da ipertensione e obesità: 11,26, 95% CI 9,40-13,49 [184]. Riskin et al. hanno preso in considerazione 526 gravidanze diabetiche e hanno dimostrato che la prematurità era più comune nelle gravidanze con PGDM (31,9%), rispetto al GDM (11,3%), e tra i controlli solo il 4,9% ($p = 0,001$) [185].

Anche Soliman et al. hanno riscontrato, tra 3027 donne con GDM e 233 con PGDM, che il parto pretermine era significativamente più elevato nelle donne con PGDM e GDM (13,7% e 9%, rispettivamente) rispetto ai controlli (6,4%); ($p < 0,001$) [186]. Antoniou et al. hanno riscontrato l'8,2% di parti prematuri tra 576 gravidanze diabetiche associate a HbA1c $\geq 5,5\%$ al termine della gravidanza [187]. La prematurità era più comune tra le donne con DPG di tipo 1 e 2 che non avevano ricevuto assistenza pregravidica (17,7% di 265) rispetto alle donne con

assistenza pregravidica (11,4% di 149), $p = 0,09$ [180]. Kawakita ha valutato 222.978 gravidanze singole, di cui 11.327 (5%) con GDM e 3296 (1,5%) con PGDM e ha riscontrato un tasso di prematurità del 16,3% e del 32,3% tra GDM e PGDM, rispettivamente, rispetto ai controlli (10,9%) [188].

4.1.6. Corso presso l'Unità di terapia intensiva neonatale (UTIN)

La maggior parte degli studi ha dimostrato che i neonati prematuri nati da madri diabetiche tendono ad avere un decorso più complicato in terapia intensiva neonatale, soprattutto a causa della morbidità respiratoria. Battarbee et al. hanno valutato l'esito di 2993 neonati nati da madri con PGDM e 10.549 neonati con GDM paragonati a controlli sani [167]. L'età gestazionale mediana al momento del parto era di 1 settimana più precoce per i neonati nati da donne con PGDM rispetto a quelli con GDM e quasi 2 settimane prima rispetto ai controlli (39,1 settimane) ($p < 0,001$). I primi due gruppi hanno evidenziato un aumento del ricovero in unità di terapia intensiva (OR 4,89 e 1,68, rispettivamente) a causa della morbidità respiratoria (vedi sotto). Tuttavia, non si è trovata un'associazione tra il diabete materno e l'enterocolite necrotizzante neonatale, l'emorragia intraventricolare di grado 3 o 4 o la morte [167].

Hitaka et al. hanno valutato i neonati di peso molto basso alla nascita (VLBW) (<1500 gr) in Giappone e hanno dimostrato che la mortalità e la morbidità non erano significativamente diverse tra i neonati di madri con iperglicemia in gravidanza e quelle senza [189]. Confrontando 682 neonati di madri iperglicemiche con 28.944 neonati di madri normoglicemiche, non è stata riscontrata alcuna differenza statistica nel tasso di enterocolite necrotizzante (NEC) ($p = 0,67$), di dotto arterioso pervio (PDA) ($p = 0,52$), emorragia intraventricolare grave (IVH) o leucomalacia periventricolare (PVL) ($p = 0,27$) e retinopatia della prematurità (ROP) ($p = 0,27$). L'incidenza della sindrome da distress respiratorio (RDS) è risultata superiore ai controlli solo tra i neonati nati negli anni 2003-2010 e non tra quelli nati tra il 2011-2013. Nel

2010, i criteri per l'iperglicemia sono stati modificati in modo tale che la frequenza delle gravidanze con GDM è aumentata da due a quattro volte, passando al 6-12%. L'aumento del rischio di RDS osservato solo nei neonati di madri con iperglicemia in gravidanza diagnosticata prima dell'allattamento dei criteri diagnostici del GDM riflette la gravità dell'iperglicemia materna in quel periodo [189]. Grandi et al. hanno valutato l'esito dei neonati VLBW di madri diabetiche (sia GDM che PGDM) del network sudamericano NEOCOSUR (Argentina, Brasile, Cile, Paraguay, Perù e Uruguay) [190]. Le gravidanze VLBW sono state 304 su 12.146 tra il 2001 e il 2010. Dopo l'aggiustamento nelle analisi di regressione logistica, la NEC di grado 2-3 era l'unica condizione indipendentemente associata al gruppo di donne diabetiche (OR 1,65). Non vi erano differenze significative per quanto riguarda la necessità di ventilazione meccanica, il PDA, la sepsi a insorgenza tardiva e l'indice combinato di complicanze maggiori (morte o BPD/IVH di grado 3-4/NEC 2-3) (OR 1,08, 1,17, 0,45, 1,01, rispettivamente [190]. Boghossian et al. hanno valutato l'esito dei neonati nati molto pretermine (da 22 a 28 settimane di gestazione) di donne che facevano uso di insulina prima della gravidanza, di donne che facevano uso di insulina solo durante la gravidanza e di controlli, assistiti presso un centro dell'Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2006-2011) [158]. I neonati di madri trattate con insulina da prima della gravidanza presentavano un rischio maggiore di NEC (RR 1,55) e di sepsi a insorgenza tardiva (RR 1,26) rispetto ai controlli. La ROP era più comune nel gruppo trattato con insulina prima della gravidanza rispetto a quello trattato con insulina solo durante la gravidanza (RR = 1,23). Non ci sono state differenze significative tra i tre gruppi (diabetici e controlli) nel rischio di PDA, sepsi precoce (EOS), IVH, PVL o displasia broncopolmonare (BPD). I neonati di madri che hanno assunto insulina prima della gravidanza avevano una circonferenza cranica media più piccola a termine rispetto a quelli che hanno iniziato l'insulina durante la gravidanza e ai controlli. A 18-22 mesi, non vi erano differen-

ze significative nelle singole componenti dell'indice di sviluppo neurologico tra i tre gruppi [158]. Persson et al. hanno valutato la morbidità dei neonati VLBW di madri diabetiche [142]. In sette reti nazionali (Canada, Finlandia, Israele, Italia, Giappone, Svezia e Regno Unito) hanno esaminato 76.360 neonati nati molto pretermine, di parto singolo, nati tra il 2007 e il 2015, a 24-31 settimane di gestazione con peso alla nascita inferiore a 1500 g, di cui 3280 (4,3%) nati da madri diabetiche. Le stime del rischio di RDS, IVH di grado 3-4 o PVL cistica, PDA trattata, ROP grave, BPD e NEC erano simili tra le gravidanze diabetiche e non diabetiche (OR 1,05, 0,91, 1,01, 1,01, 1,01, 0,94 e 1,1, rispettivamente). I risultati sono stati coerenti tra la maggior parte delle età gestazionali, per entrambi i sessi e per tutte le popolazioni nazionali valutate [142].

Nonostante questi dati, in alcuni studi il diabete materno è stato associato a un aumento del tasso di ROP. Opara et al. hanno dimostrato che tra i neonati di peso inferiore a 1500 g il rischio di ROP associato al diabete materno era di 2,64 ($p < 0,01$) [191]. Hanno ipotizzato che ci sono meccanismi patogenetici comuni nella ROP e nella retinopatia diabetica, poiché entrambe sono malattie vascolari retiniche in cui si verificano perdite e/o neovascolarizzazione dai vasi retinici danneggiati [191]. Tunay et al. hanno anche dimostrato che il diabete materno aumenta l'incidenza di ROP tra i neonati prematuri > 1500 g e hanno riscontrato un aumento di 25 e 6 volte del rischio di ROP e ROP di tipo 1 indipendentemente dal tipo di diabete materno [192].

[4.1.7. Morbosità respiratoria](#)

La gravidanza diabetica è associata a un aumento del rischio di morbidità respiratoria neonatale a tutte le età gestazionali. L'iperglicemia e l'iperinsulinemia fetale sono state suggerite come meccanismi di ritardo nella maturazione polmonare. La comparsa ritardata nel liquido amniotico del fosfatidilglicerolo, un marker della maturità polmonare, è stata associata a uno scarso

controllo glicemico tra 621 gravidanze diabetiche (261 con buon controllo glicemico, 360 con scarso controllo glicemico) [193].

Sono stati sviluppati diversi modelli sperimentali per chiarire il legame tra un controllo glicemico anormale durante la gravidanza e l'aumento del rischio di patologie respiratorie. McGillick et al. hanno valutato l'effetto dell'infusione intra-fetale di glucosio sull'espressione dell'mRNA dei trasportatori del glucosio, del fattore di crescita insulino-simile, dei geni regolatori dei glucocorticoidi e del surfattante nel polmone dei feti di pecora in tarda gestazione e hanno dimostrato che, nonostante il numero invariato di pneumociti positivi al surfattante di tipo B, l'espressione dell'mRNA della proteina del surfattante era ridotta nel polmone dopo l'infusione di glucosio [194]. Miakotina et al. hanno dimostrato che l'insulina riduce la trascrizione del gene della proteina surfattante a nelle cellule epiteliali polmonari umane [195]. Il ritardo nella maturazione del sistema surfattante in seguito a un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche fetali di glucosio e insulina può spiegare l'aumento dell'incidenza di RDS nelle gravidanze diabetiche.

Kawakita et al. hanno valutato 222.978 gravidanze singole, di cui 11.327 con GDM e 3296 PGDM [188]. La morbilità respiratoria neonatale è risultata significativamente aumentata in tutte le fasce d'età ed è risultata significativamente più elevata tra i PGDM rispetto ai GDM e più elevata in entrambi, se confrontati con i controlli. Poiché la morbilità respiratoria neonatale associata al diabete non era completamente spiegata dall'im maturità fisiologica associata alla prematurità, i ricercatori hanno concluso che il diabete stesso è un fattore di rischio [188]. Battarbee et al. hanno valutato i neonati nati tra le 24 e le 41 settimane di gestazione da due grandi coorti statunitensi multitisito, il Cesarean Registry e il Consortium on Safe Labor [188]. [167]. Confrontando 2993 neonati di madri affette da PGDM e 10.549 neonati di madri affette da GDM con 196.006 controlli, il PGDM e il GDM sono stati associati a un rischio maggiore di RDS (OR 3,09 e 1,23, rispettivamente) e di ventilazione meccanica (OR 2,63 e 1,14, rispettivamente) [167].

4.1.8. Cardiomiopatia ipertrofica

L'ipertrofia miocardica è stata riportata nei feti e nei neonati di madri diabetiche. Tuttavia, la sua esatta incidenza nei bambini di madri diabetiche rimane poco chiara, poiché nella maggior parte dei casi è asintomatica. Il cuore fetale è influenzato dall'iperinsulinemia e dall'ipossia. Una meta-analisi di 39 studi ha dimostrato che i feti di gravidanze con PGDM e GDM presentano nel terzo trimestre un aumento dello spessore del setto intraventricolare rispetto ai controlli [196]. Una revisione della letteratura ha rilevato un'incidenza che varia dal 13% al 44% tra i neonati asintomatici e sintomatici [197]. El-Ganzoury et al. hanno trovato una correlazione tra lo scarso controllo glicemico da parte della madre ($\text{HbA1c} \geq 7\%$) e lo spessore del setto interventricolare [198]. Per chiarire meglio la patogenesi della cardiomiopatia nella gravidanza diabetica, Topcuoglu et al. hanno confrontato 41 neonati di madri diabetiche con 51 controlli [199]. L'ecografia ecocardiografica e Doppler eseguita nei primi tre giorni ha mostrato che lo spessore del setto interventricolare alla diastole, lo spessore della parete posteriore ($p = 0,002$), lo spessore della parete posteriore in diastole e la massa ventricolare sinistra erano significativamente più elevati nel gruppo IDM ($p = 0,02, 0,002, 0,03$ e $0,04$ rispettivamente). L'HbA1c, il setto interventricolare in sistole e diastole e la massa ventricolare sinistra erano in correlazione con gli indici di stress ossidativo [199].

Negli ultimi anni, l'ecocardiografia funzionale è stata utilizzata per valutare feti e neonati soggetti a cambiamenti emodinamici dovuti alla presenza di condizioni extra-cardiache. Peixoto et al. hanno valutato l'impatto della DGP di tipo 1 (31 gravidanze) e del diabete di tipo 2 (28 gravidanze) sulla funzione cardiaca fetale rispetto ai controlli (120 gravidanze) utilizzando l'ecocardiografia funzionale e il Doppler spettrale [200]. I feti sono stati valutati a un'età gestazionale di 30,2, 29,7 e 31,1 settimane. L'indice di performance miocardica del ventricolo sinistro ha mostrato un'associazione significativa con gli esiti neonatali negativi (che erano: morte fetale, morte neonatale, punteggio Apgar < 7

al 5° minuto, ricovero in terapia intensiva, macrosomia, distress respiratorio, iperglobulinemia, iperbilirubinemia, ipocalcemia, sepsi e ipoglicemia) ($p < 0,001$) [200].

Patey et al. hanno confrontato la geometria cardiaca fetale e neonatale, la deformazione miocardica e la torsione ventricolare sinistra tra 21 gravidanze diabetiche a termine ben controllate e 54 gravidanze normali [201]. Delle 21 donne con diabete, sette avevano un PGDM controllato dall'insulina e 14 avevano un GDM trattato con metformina. I feti delle donne diabetiche presentavano alterazioni significative della geometria cardiaca, della deformazione miocardica e della funzione ventricolare. Avevano un ventricolo sinistro più corto e più stretto. Dopo la nascita, i neonati di madri diabetiche presentavano alterazioni persistenti della camera ventricolare sinistra, con pareti più spesse e ventricoli più stretti e corti e un lieve rigurgito tricuspide [201]. L'ipertrofia cardiaca è di solito transitoria, spesso si risolve in due settimane-sei mesi di età; tuttavia, l'esito a lungo termine delle alterazioni fetali e perinatali non è completamente chiarito. Blais et al. hanno valutato il rilassamento miocardico in bambini di 3 anni in relazione al grado di insulino-resistenza della madre durante la gravidanza [202]. Hanno valutato 29 bambini di madri affette da GDM, 36 bambini di madri insulino-resistenti (donne i cui livelli di glucosio a digiuno e post-OGTT erano compresi nei limiti della norma) e 41 controlli e hanno riscontrato che la massa ventricolare sinistra era normale e comparabile tra i gruppi. Rispetto ai controlli, il rilassamento miocardico compromesso era più probabile nel gruppo GDM e in quello insulino-resistente (tuttavia, le differenze non hanno raggiunto la significatività statistica). I livelli mediani di C-peptide e di insulina nel sangue del cordone ombelicale erano più elevati nei soggetti con alterato rilassamento miocardico, ma anche questo non ha raggiunto la significatività statistica [202]. Rijpert et al. hanno riscontrato che le dimensioni cardiache e la funzione sistolica e diastolica erano normali a 7-8 anni di età tra 30 figli di madri diabetiche rispetto a 30 controlli, compresi tre figli di madri diabetiche che presentavano ipertrofia cardiaca neonatale [203]. La

macrosomia neonatale e lo scarso controllo glicemico materno durante la gravidanza non erano associati a esiti cardiaci avversi [203]. Da questi studi si può concludere che la cardiomiopatia indotta dal diabete nel neonato è generalmente transitoria.

4.1.9. Asfissia perinatale

Come dimostrato ripetutamente, l'iperglicemia materna porta all'iperglicemia e all'iperinsulinemia fetale. I dati provenienti da studi sperimentali e umani supportano l'ipotesi che l'iperglicemia fetale aumenti il rischio di ipossia fetale. Oltre all'ipossia fetale, le alterazioni della struttura e della funzione cardiaca (ad esempio, la cardiomiopatia ipertrofica) e le anomalie della placenta possono contribuire ulteriormente al rischio di complicanze neonatali nella prole di madri diabetiche. In una revisione sistematica, Huynh et al. hanno dimostrato che le placente provenienti da gravidanze PGDM presentavano un maggior tasso di immaturità villosa e un aumento del volume e della superficie del tessuto parenchimale, mentre le placente provenienti da gravidanze GDM avevano un peso superiore [66].

Castelijn et al. hanno valutato 117 donne con diabete di tipo 1, 59 donne con diabete di tipo 2 e 303 donne con diabete gestazionale e ne hanno confrontato gli esiti con 15.260 controlli che hanno partorito tra gli anni 2004-2014 [204]. Le donne con diabete di tipo 1 e di tipo 2 avevano una maggiore probabilità di partorire con taglio cesareo non programmato rispetto ai controlli (OR 3,92 e 3,03, rispettivamente). Il pH medio dell'arteria ombelicale (UA) era più basso nella prole di donne con diabete di tipo 1. Il rischio di un pH UA < 7,92 e di un pH < 7,03 era più elevato rispetto ai controlli. Il rischio di pH UA < 7,20 o pH UA < 7,10 nel diabete di tipo 1 rispetto al gruppo di controllo era significativamente aumentato (OR 1,88 e 3,35 rispettivamente). I tassi di UA pH < 7,20 e UA pH < 7,10 nel diabete di tipo 1 sono aumentati anche rispetto al diabete gestazionale (OR 2,01 e 2,64, rispettivamente). Inoltre, quando la sofferenza fetale suggeriva il parto strumentale, sono stati riscontrati tassi più elevati di

UA-pH < 7,20 o UA-pH < 7,10 nelle donne con diabete di tipo 1 rispetto ai controlli (OR 2,81 e 4,47, rispettivamente). I neonati di donne con livelli di HbA1c > 53 mmol/mol presentavano un rischio maggiore di UA pH < 7,20 e UA pH < 7,10 rispetto alle donne con livelli di HbA1c < 42 mmol/mol (OR 2,49 e 3,94, rispettivamente). Se escludiamo i casi di prematurità, il rischio di ricovero in terapia intensiva neonatale era più elevato nel diabete di tipo 1 e di tipo 2 rispetto ai controlli [204]. Kawakita et al. hanno dimostrato che le gravidanze diabetiche sono associate a un tasso maggiore di scarso adattamento neonatale [188]. È stato riscontrato un maggior bisogno di ossigeno, ventilazione con sacco e maschera, pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), intubazione, compressioni toraciche e necessità di iniezione di epinefrina. La prole di PGDM ha avuto esiti peggiori rispetto al GDM ed entrambi hanno avuto esiti peggiori dei controlli, con $p < 0,01$ [188]. Cnattingius et al. hanno valutato il rischio di asfissia in 5941 e 711 neonati di madri diabetiche di tipo 1 e di tipo 2 e hanno confrontato i loro esiti con 1.337.099 controlli aggiustati anche per l'obesità materna [205]. I rischi di un basso punteggio Apgar (0-6) a 5 minuti sono aumentati tra i diabetici di tipo 1 e 2 rispetto ai controlli quando aggiustati per i confondenti materni (OR 2,62 e 1,60, rispettivamente, e 2,67 e 1,25, rispettivamente, quando aggiustati anche per il BMI materno). I tassi di morbidità neonatale grave legata all'asfissia (definita come crisi epilettiche neonatali e/o encefalopatia ipossico-ischemica) erano comparabili nei figli di madri con diabete di tipo 1 e di tipo 2 e nettamente superiori rispetto ai figli di madri senza diabete (OR 3,68 e 4,31, e 3,4 e 2,54 quando aggiustati per il BMI materno). In tutti e tre i gruppi, il sovrappeso e l'obesità materna erano associati a un aumento del rischio di un basso punteggio Apgar e di morbidità neonatale legata all'asfissia grave [205].

Per migliorare il monitoraggio degli indicatori di salute dei pazienti da parte degli operatori sanitari e fornire un feedback medico tempestivo e indicazioni per migliorare lo stato fisico e psicologico dei pazienti, si possono utilizzare sistemi basati su

siti web o dispositivi terminali mobili. In una meta-analisi di 32 studi randomizzati e controllati (RCT), che includevano 5108 pazienti con GDM (2581 istruiti con la telemedicina e 2527 controlli), è stato valutato il ruolo delle tecnologie di comunicazione a distanza nel migliorare l'esito della gravidanza [206]. La maggior parte degli studi è stata condotta in Cina (21 studi, 65,6%). La meta-analisi ha mostrato che il gruppo di telemedicina ha avuto miglioramenti significativi nel controllo dell'emoglobina glicata (HbA1c) [differenza media ($p < 0,01$)], della glicemia a digiuno ($p < 0,01$) e della glicemia postprandiale a 2 ore ($p = 0,01$) rispetto ai controlli. La meta-analisi di cinque studi ha mostrato l'effetto benefico degli interventi di telemedicina sull'incidenza dell'asfissia neonatale (RR = 0,17, $p < 0,01$) [206].

4.1.10. Ipoglicemia neonatale

L'ipoglicemia è una complicanza nota nei neonati di madri con diabete. L'ipoglicemia è più frequente nelle gravidanze con PGDM rispetto a quelle con GDM e ai controlli (28,9%, 7,1% e 1,7%, rispettivamente, $p < 0,001$) [185]. Yu et al. hanno effettuato una meta-analisi di oltre 40 milioni di gravidanze provenienti da 100 studi e hanno riscontrato che il diabete di tipo 1 era associato a un rischio maggiore di ipoglicemia neonatale (OR 26,62) [207]. Wahabi et al. hanno riscontrato in 880 gravidanze diabetiche che l'assistenza pregravidica può avere un effetto minimo o nullo nel ridurre il rischio di ipoglicemia neonatale (RR 0,93) [208]. L'uso del monitoraggio continuo del glucosio in tempo reale durante la gravidanza è stato valutato tra le donne con diabete di tipo 1 di 31 ospedali in Canada, Inghilterra, Scozia, Spagna, Italia, Irlanda e Stati Uniti [209]. Rispetto al monitoraggio standard del glucosio capillare, il monitoraggio continuo ha determinato un minor numero di casi di ipoglicemia neonatale che richiedevano il trattamento con destrosio per via endovenosa (OR 0,45, $p = 0,0250$) [209]. Antoniou et al. hanno valutato i figli di 576 gravidanze con GDM, di cui il 10,7% ha sofferto di ipoglicemia neonatale. Le esigenze terapeutiche materne erano

associate a un rischio due volte superiore di ipoglicemia neonatale ($p = 0,032$), a indicare la gravità della malattia materna [187].

4.1.11. Macrosomia fetale (LGA)

L'iperinsulinemia fetale è la principale causa di crescita eccessiva del feto nelle gravidanze diabetiche. Tra 280 gravidanze in Svezia, il 53% dei figli di donne con PGDM era LGA rispetto a solo il 13% del gruppo GDM ($p = 0,0001$) [210]. Le donne con PGDM di tipo 1 avevano un rischio 9,5 volte superiore di avere figli LGA rispetto alle donne con GDM. Nelle analisi di regressione multipla, il rischio di macrosomia era significativamente aumentato tra le donne con diabete di tipo 1 (OR 31,3, $p < 0,001$); multiparità (OR 6,2, $p = 0,003$); BMI all'inizio della gravidanza $> 30 \text{ kg/m}^2$ (OR 7,2, $p = 0,003$); aumento di peso gestazionale $\geq 8 \text{ kg}$ (OR 3,8.), ($p = 0,047$) e che vivevano da sole (OR 18,4, $p = 0,02$) [210]. Wahabi et al. hanno riscontrato in una meta-analisi che l'assistenza pregravidica alle donne diabetiche ha un effetto minimo o nullo nel ridurre il tasso di macrosomia (RR 1,06; nove studi, 2787 donne) [208]. Anche le diverse definizioni di GDM influenzano il tasso di macrosomia (ad esempio, i criteri del *Diabetes and Pregnancy Study Group* (IADPSG) rispetto ai criteri del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nel Regno Unito). Koivunen et al. hanno valutato il risultato ottenuto da 4033 donne sottoposte a screening per GDM [211]. La percentuale di GDM è risultata 2,4 volte superiore quando è stata diagnosticata secondo i criteri IADPSG (31,0%) rispetto a quella diagnosticata secondo i criteri NICE (13,1%). Il tasso di gravidanza di grandi dimensioni per l'età gestazionale $> 90\%$ e di grandi dimensioni per l'età gestazionale, $> + 2 \text{ SD}$ non differiva tra le gravidanze diabetiche trattate e i controlli, indipendentemente dai criteri diagnostici applicati. L'iperglicemia lieve non trattata, valutata con entrambi i criteri, era associata a pesi alla nascita più elevati (OR LGA $> 90\%$ IADPSG 1,51 e NICE 1,43) e LGA $> + 2 \text{ SD}$ (IADPSG 1,17 e NICE 1,18) [211].

4.1.12. Limitazione della crescita fetale (FGR)

Le donne in gravidanza affette da diabete mellito presentano un rischio maggiore di disturbi ipertensivi, che influiscono sulla crescita fetale. Nelle donne in gravidanza con DM e ipertensione, la crescita fetale potrebbe essere determinata dall'equilibrio tra l'aumento dell'apporto di glucosio nel sangue dalla madre al feto attraverso una placenta più pesante e l'iperglicemia e l'iperinsulinismo fetale, e la diminuzione dell'apporto di glucosio nel sangue a causa della disfunzione placentare nelle donne con ipertensione. Tra le 6.447.339 donne cinesi in gravidanza, il 14,23% (924.034) presentava anomalie della glicemia a digiuno prima della gravidanza: di queste, l'1,18% (76.297) aveva una DGP e il 13,15% (847.737) una glicemia a digiuno alterata (5,6-6,9 mmol/L). Rispetto alle donne con glicemia normale, le donne con glicemia a digiuno alterata e diabete presentavano un rischio maggiore per i neonati SGA (OR 1,06 $p = 0,007$ e 1,17 $p = 0,008$, rispettivamente). Sono state osservate associazioni lineari tra glicemia a digiuno e SGA ($p = 0,001$). Morikawa et al. hanno valutato 7893 donne, di cui 154 con PGDM (45 con DM di tipo 1 e 109 con DM di tipo 2) [212]. Il peso alla nascita era significativamente più alto tra le donne con DM di tipo 1 rispetto a quelle con DM di tipo 2 ($p < 0,05$); tuttavia, la frequenza di FGR era simile tra entrambi i gruppi diabetici. Le donne con diabete di tipo 1 avevano un tasso simile di FGR indipendentemente dall'ipertensione in gravidanza, ma le donne con diabete di tipo 2 avevano un tasso significativamente più alto di FGR quando la gravidanza era complicata dall'ipertensione ($p < 0,05$) [212]. Tra 576 donne con GDM, il 9,4% dei neonati era SGA. Il BMI pregravidico ha mostrato un'associazione inversa con la SGA [187]. In uno studio su 231 donne con GDM, l'incidenza di neonati con malnutrizione (indice ponderale (PI) $< 10^{\circ}$ centile) era dell'8,7%. Il rischio di presentare un PI $< 10^{\circ}$ centile nei neonati con GDM classificati come SGA dalle curve personalizzate era 4,24 volte superiore a quello dei neonati classificati come AGA (RR 4,24) [213]. Wahabi et al. hanno riscontrato in una

meta-analisi che l'assistenza pregravidica alle donne diabetiche ha determinato una forte riduzione della SGA (RR 0,52; sei studi, 2261 donne) [208]. L'assistenza pregravidica era associata a un controllo glicemico migliore nel primo trimestre di gravidanza. I ricercatori hanno ipotizzato che la riduzione dei neonati SGA fosse dovuta a una riduzione delle malformazioni congenite e alla promozione di uno stile di vita sano, che comprendeva la cessazione del fumo, il controllo del peso e l'astensione da farmaci teratogeni [208].

4.1.13. Policitemia

La policitemia e l'aumento dei globuli rossi nucleati nel sangue del cordone ombelicale si verificano nel PGDM e non nel GDM. I livelli di eritropoietina fetale sono spesso elevati nelle gravidanze con diabete di tipo 1, cosa che consente di adattarsi all'ipossia cronica aumentando la capacità di trasporto dell'ossigeno nel sangue. La concentrazione di eritropoietina nel liquido amniotico in 156 gravidanze singole con diabete di tipo 1 a 1 giorno era correlata in modo indipendente a un basso pH dell'arteria ombelicale ($<7,21$; $p < 0,0001$), all'ipoglicemia neonatale ($p = 0,002$), alla pO_2 dell'arteria ombelicale ($<15,0$ mm Hg) ($p < 0,0001$) e alla macrosomia fetale e alla restrizione della crescita ($p = 0,004$) [214].

La Tabella 3 riassume le diverse complicanze perinatali nei neonati di madri diabetiche.

Complicanze perinatali	Autori e numero di riferimento	Descrizione dei risultati
Asfissia	Castelijn et al. [204] Cnattingius [205] Xie et al. [206]	Le donne con diabete di tipo 1, 2 e gestazionale hanno avuto un tasso maggiore di parto cesareo, parto strumentale, basso punteggio Apgar, convulsioni e/o encefalopatia ipossico-ischemica, in associazione a uno scarso controllo glicemico.

Macrosomia	Wahabi et al. [208] Koivunen et al. [211] Stogianni et al. [210]	Il tasso di macrosomia è aumentato tra le donne con diabete, multiparità, obesità e aumento di peso gestazionale elevato. Il tasso di macrosomia è diminuito con il miglioramento del controllo glicemico, ma non è stato influenzato dalle cure pregravidiche.
Limitazione della crescita fetale	Wei et al. [25] Antoniou et al. [187] Wahabi et al. [208] Morikawa et al. [212] Fernández-Alba et al. [213]	La frequenza di restrizione della crescita fetale era simile tra il diabete di tipo 1 e 2 e aumentava con il glucosio a digiuno alterato e l'obesità. L'ipertensione aumentava il tasso di restrizione della crescita fetale nelle donne con diabete di tipo 2. L'assistenza pregravidica associata a un migliore controllo glicemico ha ridotto il tasso di restrizione della crescita fetale.
Distocia della spalla	Moraitis et al. [180] Shah et al. [181] Egan et al. [182] Kekäläinen et al. [183]	La valutazione ecografica del peso fetale atteso non ha predetto in modo significativo la distocia di spalla. Il diabete non trattato in gravidanza era associato a un tasso maggiore di distocia di spalla. Il diabete ben trattato in gravidanza aveva un tasso di distocia di spalla simile ai controlli.
Prematurità	Persson et al. [142] Boghossian et al. [158] Battarbee et al. [167] Hitaka et al. [189] Grandi et al. [190] Opara et al. [191] Tunay et al. [192]	Il diabete in gravidanza aumenta il tasso di prematurità. L'associazione tra il diabete materno e le patologie associate alla prematurità varia da uno studio all'altro: nessuna associazione [142,167], sindrome da distress respiratorio [189], enterocolite necrotizzante [158,190], sepsi tardiva [158], retinopatia della prematurità [158,191,192].

Morbilità respiratoria	Battarbee et al. [167] Kawakita et al. [188]	La morbidità respiratoria è risultata significativamente aumentata in tutte le fasce d'età ed è risultata significativamente più alta tra le PGDM rispetto alle GDM, ed entrambe rispetto ai controlli.
Cardiomiopatia ipertrofica	Depla [196] Paauw et al. [197] El-Ganzoury et al. [198] Topcuoglu et al. [199] Peixoto et al. [200] Patey et al. [201] Blais et al. [202] Rijpert et al. [203]	I figli di gravidanze diabetiche sia in fase pregravidica che gestazionale presentavano un aumento dello spessore del setto intraventricolare rispetto ai controlli, associato a uno scarso controllo glicemico materno. I feti di donne diabetiche presentavano alterazioni significative della geometria cardiaca, della deformazione miocardica e della funzione ventricolare che persistevano anche dopo la nascita. Le alterazioni funzionali minori riscontrate all'età di 3 anni [202] sono scomparse tra quelle valutate a 7-8 anni [203].
Ipoglicemia	Riskin et al. [185] Antoniou et al. [187] Yu et al. [207] Wahabi et al. [208] Feig et al. [209]	L'ipoglicemia era più frequente nelle gravidanze con PGDM rispetto a quelle con GDM ed entrambe rispetto ai controlli. Il monitoraggio materno continuo del glucosio durante la gravidanza, ma non l'assistenza pregravidica, ha determinato un minor numero di incidenze di ipoglicemia neonatale che hanno richiesto il trattamento con destrosio per via endovenosa.
Policitemia	Teramo et al. [214]	I livelli di eritropoietina nel liquido amniotico fetale erano elevati nelle gravidanze con diabete di tipo 1 ed erano indipendentemente correlati a basso pH dell'arteria ombelicale, ipoglicemia neonatale, pO ₂ dell'arteria ombelicale, macrosomia fetale e ritardo di crescita.

Tabella 3. Effetti del diabete in gravidanza sul neonato.

5. SVILUPPO DEI BAMBINI NATI DA MADRI AFFETTE DA DIABETE

Molti studi sperimentali in vivo e in vitro hanno dimostrato che l'aumento dello stress ossidativo embrionale e fetale è uno dei principali meccanismi di embriotossicità e teratogenicità indotti dal diabete [29,32,215]. L'aumento dello stress ossidativo nel cervello è stato descritto da molti ricercatori come presente in vari disturbi neurocomportamentali e psichiatrici. Non sorprende quindi che la PGDM sia associata a una serie di problemi di sviluppo neurologico nell'infanzia. Inoltre, poiché i principali eventi di sviluppo della corteccia cerebrale avvengono in utero durante il terzo trimestre di gravidanza, caratterizzato da un'intensa sinaptogenesi, arborizzazione dendritica e determinazione neuronale [33,216,217], ci si aspetta che il diabete gestazionale abbia effetti simili. In effetti, diversi problemi di sviluppo neurologico correlati al diabete materno sono stati segnalati nei neonati di madri con PGDM e di madri con GDM. Inoltre, molti ricercatori hanno esaminato contemporaneamente lo sviluppo postnatale dei bambini nati da entrambi i tipi di madri diabetiche [8].

5.1. SVILUPPO DEI BAMBINI NATI DA MADRI AFFETTE DA GDM

Tra i primi ricercatori che hanno valutato il neurosviluppo dei bambini nati da madri con diabete in gravidanza ci sono stati Persson e Gentz [218] e Rizzo et al. [159], che non hanno riscontrato differenze nelle misure cognitive nei bambini nati da madri con PGDM o GDM.

In seguito, Ornoy et al. hanno studiato le abilità motorie grossolane e fini in un gruppo di 32 bambini, di età compresa tra i 6 e i 12 anni, che frequentavano le scuole normali, nati da madri con GDM, e 57 bambini nati da madri con PGDM rispetto a 57 bambini di controllo [163,164]. I bambini nati da ma-

dri diabetiche avevano punteggi significativamente più bassi nei punteggi della motricità fine e grossolana di Bruininks-Oseretsky rispetto ai controlli. È stata riscontrata una correlazione negativa tra la percentuale di HbA1c, l'acetonuria materna e i punteggi motori totali, e la funzione sensomotoria dei bambini nati da madri diabetiche era più bassa con livelli di emoglobina glicosilata più elevati. Inoltre, è stato riscontrato un tasso più elevato di disattenzione e di disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e un quoziente di intelligenza verbale (QI) leggermente inferiore [8,164].

Torres-Espinola ha studiato i risultati del neurosviluppo a 6 e 18 mesi di 79 bambini nati da madri con GDM rispetto a 132 bambini di controllo [217]. Mentre a 6 mesi le differenze rispetto ai controlli erano minime - con una tendenza a punteggi leggermente più elevati nel linguaggio - a 18 mesi c'era una chiara tendenza alla riduzione dei punteggi nello sviluppo motorio.

Il fatto che si possano verificare lievi danni cerebrali nei bambini nati da madri con GDM ha importanti implicazioni cliniche, dato che il GDM è piuttosto comune e un GDM mal trattato può causare una disfunzione metabolica significativa, con possibile aumento dei disturbi lievi dello sviluppo nella prole.

Ornoy et al. hanno riscontrato che il siero di donne con GDM è teratogeno per gli embrioni di ratto di 10,5 giorni in coltura nella stessa misura del siero di donne con PGDM, causando oltre il 40% delle anomalie embrionali [219]. Ciò implica che la ragione della mancanza di un aumento significativo del tasso di anomalie congenite nel GDM è il fatto che si sviluppa dopo che si è verificata l'organogenesi principale. In effetti, l'inizio precoce del GDM può anche aumentare il tasso di malformazioni congenite [27,28]. Inoltre, poiché il cervello si sviluppa attivamente durante tutta la gravidanza, le funzioni dell'emisfero cerebrale possono essere influenzate dai disturbi metabolici indotti dal GDM anche nella seconda metà della gravidanza [30].

5.2. SVILUPPO DEI BAMBINI NATI DA MADRI CON PGDM

In generale, i risultati dei test sul quoziente intellettivo dei bambini nati da madri con PGDM sono correlati al grado di controllo del diabete e uno scarso controllo glicemico può essere associato a una lieve diminuzione dell'intelligenza della prole. Questo potrebbe essere il motivo delle segnalazioni di una diminuzione della funzione cognitiva nei figli di madri con PGDM accanto a studi che hanno riscontrato una funzione cognitiva normale.

5.2.1. Studi che descrivono una diminuzione della funzione cognitiva nei figli di madri con PGDM

Churchill et al. sono stati tra i primi a riportare punteggi di QI più bassi nei bambini nati da madri con PGDM e acetonuria, rispetto ai figli di madri diabetiche senza acetonuria che funzionavano normalmente [220]. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra il QI e la durata del diabete materno. Stehbins et al. hanno riscontrato che i bambini nati da madri diabetiche e che erano piccoli per l'età gestazionale avevano punteggi cognitivi inferiori rispetto ai controlli [221]. Analogamente, Petersen et al. hanno riscontrato che i bambini SGA di madri diabetiche avevano prestazioni verbali inferiori a 5 anni rispetto ai coetanei [222]. Bloch-Petersen ha inoltre riscontrato che i bambini nati da madri diabetiche con basso peso alla nascita e prematurità presentano, a 4-5 anni di età, un rischio maggiore di scarse prestazioni nello sviluppo del linguaggio, del discorso e della motricità, come valutato dal test Denver Developmental Screening [223]. Kimmerle et al. hanno studiato lo sviluppo di 36 bambini nati da madri con PGDM e nefropatia (classe F di White), con 10 delle madri con insufficienza renale [224]. Sette dei bambini (19%) presentavano un ritardo di sviluppo da moderato a grave e uno (3%) una grave disabilità motoria [224]. Hod et al. hanno studiato lo sviluppo di 31 bambini di un anno, nati da madri con PGDM di tipo 1 o 2 e hanno riscontrato una riduzione delle capacità psicomotorie rispetto a 41 bambini di donne non dia-

betiche [225]. Nelson et al. hanno osservato un’anomalia della memoria di riconoscimento basata sull’ippocampo nei neonati di madri diabetiche [226]. Tuttavia, i loro punteggi di neurosviluppo alle scale Bayley non erano diversi da quelli dei bambini di controllo. Un fattore importante di confusione potrebbe essere la SGA, poiché anche i neonati con SGA senza diabete materno presentano una serie di problemi di sviluppo neurologico [227].

Camprubi Robles et al. hanno condotto una meta-analisi di 12-15 studi che riportavano il neurosviluppo di neonati e bambini da 1 a 14 anni di età [228], che combinava i dati relativi ai bambini nati da madri con PGDM e quelli nati da madri con GDM. Si trattava di 6140 bambini di diverse fasce d’età, da un anno a 14 anni. Lo studio riscontra una diminuzione significativa dei punteggi mentali nei bambini nati da madri diabetiche a 1-2 anni di età. Allo stesso modo, hanno riportato una riduzione del quoziente intellettivo dei bambini in età scolare nati da madri diabetiche, ma i dati erano inconcludenti a causa della grande eterogeneità [228]. Non è noto quanti di questi bambini fossero SGA. Per ulteriori dati si veda la Tabella 4.

Tipo di problema del neurosviluppo	Autori e numero di riferimento	Descrizione dei risultati
Diminuzione delle capacità cognitive	Churchill et al. [220]	Punteggi del QI ridotti nei bambini di PGDM con acetonuria ma non senza acetonuria. Nessuna correlazione con la durata del diabete
Diminuzione delle capacità cognitive e dello sviluppo del linguaggio	Stehbens et al. [221] Petersen et al. [222] Bloch-Petersen et al. [223]	Diminuzione dei bambini che hanno raggiunto l’obesità. L’età dei bambini variava da 1 a 5 anni.
Ritardo generale dello sviluppo, compreso il ritardo motorio	Kimmerle et al. [224]	Le madri erano affette da PGDM con nefropatia. Problemi più gravi nei figli di madri con insufficienza renale

Ritardo del neurosviluppo nel primo anno di vita	Hod et al. [225]	Ritardo del neurosviluppo a un anno di età
Normale sviluppo cognitivo	Persson e Gentz [218] Cummins e Norish [229] Boghossian et al. [158] Rizzo et al. [159] Ornoy et al. [163]	Tutte le madri del PGDM seguivano un buon trattamento. Neonati, bambini in età prescolare e scolare. Se il trattamento è iniziato tardivamente, si sono verificati alcuni bambini con ritardi nello sviluppo.
Ritardo nello sviluppo motorio	Ornoy et al. [8,163] Rizzo et al. [159]	Bambini in età scolare di madri che seguivano un trattamento adeguato. Avevano un livello cognitivo normale.
ADHD	Nomura et al. [231] Ornoy et al. [8] Xiang et al. [232] Kong et al. [233] Li et al. [234]	Madri con PGDM, sotto trattamento adeguato. Il basso livello di istruzione aumenta il tasso di ADHD. DPG più grave, più ADHD. L'obesità con PGDM ha aumentato ulteriormente il tasso di ADHD.
ASD	Kong et al. [233] Li et al. [234] Xu et al.; meta-analisi di 12 studi [235]	Il tasso di ASD aumentava ulteriormente se le madri affette da GdP erano anche obese. Un aumento simile di ASD è stato riscontrato anche nella prole di madri con GDM [234,236,237].

Tabella 4. Problemi di neurosviluppo nei bambini nati da madri con PGDM.

5.2.2. Studi che non hanno riscontrato una riduzione della funzione cognitiva nei figli di madri affette da GdP

Molti studi sul neurosviluppo condotti su bambini nati da madri con PGDM ben trattate non hanno dimostrato alcun deterioramento cognitivo. Cummins e Norrish [229], così come Persson e Gentz [218], non hanno riscontrato differenze nei punteggi cognitivi dei bambini nati da madri diabetiche in età prescolare e scolare. Rizzo et al. non hanno riscontrato un ritardo nello sviluppo nei bambini nati da madri con PGDM o GDM, ma hanno riscontrato a 6-9 anni una correlazione negativa significativa tra i livelli ematici materni di idrossibutirrato del secondo e terzo trimestre e lo sviluppo motorio, in quanto i figli di madri con elevati livelli ematici di idrossibutirrato avevano punteggi più bassi nel test Bruininks-Oseretzky, che misura le abilità motorie fini e grossolane [159]. Allo stesso modo, Sells et al. hanno riscontrato uno sviluppo normale in 70 neonati a 6-36 mesi di età nati da madri con PGDM di tipo 1 che hanno iniziato un trattamento precoce [230]. Tuttavia, 39 bambini nati da madri con PGDM che hanno iniziato il trattamento tardivamente, con uno scarso controllo del diabete e alti livelli di emoglobina glicosilata, hanno ottenuto risultati inferiori nel linguaggio, rispetto ai controlli. Ornoy et al. hanno riscontrato una funzione cognitiva normale sulla WISC-R in un gruppo di 57 bambini in età scolare nati da madri con PGDM ben controllato rispetto a 57 bambini di pari età nati da madri non diabetiche [8,163].

Fraser et al. hanno studiato le capacità cognitive di giovani maschi a 18 anni nati da donne con PGDM o GDM utilizzando il registro nazionale svedese delle nascite degli anni 1988-1998 e 1998-2009 [238]. Hanno riscontrato che tra i non fratelli, il PGDM e il GDM materni hanno ridotto leggermente ma significativamente il quoziente di intelligenza di 1,36 punti, ma non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i fratelli di cui uno solo aveva sperimentato il diabete materno. Gli autori hanno concluso che la lieve riduzione del quoziente intellettivo riscontrata nei giovani non fratelli nati da madri diabetiche non

deriva dal diabete materno, poiché non è stata riscontrata alcuna differenza di questo tipo tra i fratelli. Gli autori affermano inoltre che la mancata associazione tra i fratelli può derivare dall'esistenza di un diabete materno non diagnosticato tra i "fratelli non esposti", e se questi vengono aggiunti al gruppo esposto, la differenza potrebbe essere significativa [238].

Boghossian et al. hanno valutato l'esito del neurosviluppo di 536 neonati estremamente prematuri (settimane 22-28 di gestazione) nati da madri con diabete mellito insulino-dipendente a 18-22 mesi di età corretta e non hanno riscontrato alcuna differenza nell'esito del neurosviluppo rispetto ai neonati estremamente prematuri nati da madri non trattate con insulina per il diabete [158].

Si può concludere che il GDM e il PGDM materni non sembrano influenzare la funzione cognitiva della prole, a meno che non vi siano complicanze diabetiche che inducano anche una significativa limitazione della crescita fetale (Tabella 4).

6. DIABETE IN GRAVIDANZA E ADHD

Nomura et al. hanno confrontato lo sviluppo di 21 bambini nati da madri con GDM con quello di 191 bambini nati da madri non diabetiche e hanno riscontrato un rischio due volte maggiore di ADHD nei bambini nati da madri con GDM [231]. Un basso status socio-economico (SES) ha ulteriormente aumentato questo rischio e i bambini esposti al GDM e a un basso SES avevano anche un quoziente intellettivo più basso e capacità linguistiche più scarse, oltre a un tasso maggiore di ADHD [231].

Ornoy et al. hanno riscontrato un alto tasso di ADHD tra 57 bambini nati da madri con PGDM e 32 figli di madri con GDM [8,163,164]. Sono stati anche riscontrati più fallimenti nei bambini nati da madri diabetiche nel test Pollack Taper, che misura la capacità di attenzione e di apprendimento, e nel questionario abbreviato di Conner per i genitori (il tutto, rispetto ai controlli). Il tasso di ADHD era correlato ai livelli di HbA1c materna.

Xiang et al. hanno valutato il rischio di ADHD sia nel caso di PGDM che di GDM [232]. Hanno studiato il tasso di ADHD in un ampio gruppo di bambini (8344 figli di madri con PGDM e 29.534 madri con GDM) e in generale non hanno riscontrato un aumento significativo. Tuttavia, quando hanno valutato il tasso di ADHD solo nei bambini nati da madri trattate durante la gravidanza perché apparentemente affette da PGDM o GDM più gravi, hanno riscontrato un aumento significativo del tasso di ADHD. L'Hazard Ratio (HR) era di 1,57 (per il PGDM di tipo 1) o 1,43 (per il PGDM di tipo 2) e 1,26 per i figli di madri con GDM. L'HR per i figli di donne con GDM che non necessitano di trattamento era di 0,93 [232]. Questi dati sono simili ai nostri [8,163,164] in quanto mostrano la correlazione con la gravità del PGDM o del GDM.

Kong et al., utilizzando il registro dei nati vivi in Finlandia, hanno valutato il rischio di ADHD e ASD (oltre ad altri disturbi psichiatrici) tra i figli di un gran numero di donne con PGDM (4000) e GDM (101.696) con e senza obesità [233]. La PGDM materna e la GDM senza obesità aumentavano solo leggermente il tasso di ADHD nella prole (PGDM-HR 1,45; 95% CI 0/98-2,19; GDM; HR 1,15, (95% CI 1,01-1,30) [238]. Tuttavia, l'obesità materna e il PGDM aumentano ulteriormente il rischio di ADHD e problemi di condotta (HR = 6,03). Si può concludere che l'ADHD è maggiore tra i figli di madri con PGDM e GDM e l'aumento è più evidente nel diabete con complicanze (Tabella 4).

7. DIABETE IN GRAVIDANZA E ASD

Tra i numerosi studi sull'esito del neurosviluppo dei bambini nati da madri con PGDM o GDM, un numero significativo ha valutato diversi problemi neuropsichiatrici, tra cui il disturbo dello spettro autistico (ASD). In effetti, la maggior parte degli studi ha dimostrato un'associazione positiva tra GDM, PGDM e aumento del tasso di ASD nella prole [239].

Lyll et al. hanno valutato la possibile associazione tra GDM materno e ASD in 793 bambini con ASD provenienti da una coorte di 66.445 gravidanze e hanno trovato un rapporto di probabilità di 1,76 [236]. Gardener et al. hanno rilevato, valutando le possibili associazioni di una serie di fattori materni prenatali con l'ASD, che il diabete materno era tra i principali fattori associati all'ASD, con un rapporto di probabilità di 2,07 (95% CI 1,24-3,47) [237]. Diversi altri studi hanno dimostrato un'associazione simile. Nahum Sacks et al. hanno studiato la morbilità neuropsichiatrica nella prole di 12.642 donne con diabete gestazionale rispetto a 218.629 donne non diabetiche, trovando un rapporto di probabilità aggiustato di 4,4 (intervallo di confidenza al 95%: 1,55-12,69) per ASD [240]. Li et al., utilizzando la Boston Birth Cohort, hanno riscontrato che sia il PGDM materno che l'obesità erano fortemente associati all'ASD nella prole. L'hazard ratio (HR) per l'ASD era di 3,91 (95% CI-1,76-8,68), mentre per l'obesità e il GdP l'HR era di 3,04 (95% CI 1,21-7,63) [234]. Kong et al., nel loro studio basato sul registro delle nascite in Finlandia, hanno riscontrato un HR di 3,64 per PGDM materno e obesità e un HR di 1,56 per GDM materno e obesità [233].

Esistono anche diversi studi che non hanno trovato associazioni tra diabete in gravidanza e ASD. Ad esempio, Hultman et al. nel loro studio caso-controllo su 408 bambini svedesi con ASD confrontati con 2040 controlli appaiati, hanno trovato un'associazione tra ASD e una serie di fattori associati alla gravidanza, ma non con il diabete materno [241]. Xiang et al. hanno trovato in uno studio su donne in gravidanza con diabete di tipo 2 preesistente una correlazione non significativa tra PGDM e ASD con un OR di 1,21 [242]. Tuttavia, nella prole di donne con GDM diagnosticato prima della 26esima settimana di gravidanza e generalmente più grave, l'HR era significativo: 1,42 (95% CI 1,15-1,74). Kong et al. non hanno trovato alcuna associazione tra madri non obese con PGDM o GDM e ASD nella loro prole. La presenza aggiuntiva di obesità ha aumentato significativamente il tasso di ASD [233].

Revisioni e meta-analisi: Guinchat et al. non hanno trovato un'associazione forte tra diabete materno e ASD nella loro revisione di 85 studi [243]. A differenza di questa revisione, Xu e collaboratori hanno selezionato dodici studi [235]. Per i 3 studi di coorte, il rischio aggregato di diabete materno (GDM e PGDM) è stato di 1,48 (1,25-1,75, $p < 0,001$) e per i 9 studi caso-controllo, l'OR è stato di 1,72 (1,24-2,41, $p = 0,001$). L'OR per la prole di madri con GDM, sebbene significativo, era generalmente inferiore a quello delle madri con PGDM [235].

Il meccanismo dell'associazione tra diabete e ASD è in gran parte sconosciuto. Va ricordato che l'aumento del rischio riscontrato può essere legato a una serie di complicanze della gravidanza che sono comuni nel diabete, ed è nota l'associazione tra complicanze della gravidanza e ASD nella prole [9,239]. A giudicare dai meccanismi proposti per gli effetti del diabete materno sull'embrione e sul feto, l'aumento del tasso di ASD nelle gravidanze diabetiche potrebbe derivare da un aumento dello stress ossidativo fetale, da cambiamenti epigenetici nell'espressione di diversi geni e potrebbe anche essere correlato ad altri cambiamenti del neurosviluppo indotti dal diabete materno [9]. Un controllo glicemico ottimale è probabilmente anche il modo migliore per ridurre l'ASD correlata al diabete [239,242]. Non sembrano esserci studi che mettano in relazione la prevalenza di ASD con il grado di controllo diabetico.

La Tabella 4 riassume i diversi problemi di neurosviluppo nei neonati di madri diabetiche.

8. CONCLUSIONI

Non deve sorprendere che, come in molte altre malattie croniche materne in gravidanza, il diabete possa avere un impatto negativo significativo sull'embrione e sul feto in via di sviluppo e sul decorso della gravidanza. Il PGDM è considerato più svantaggioso per l'embrione e il feto in via di sviluppo rispetto al GDM, ma un GDM mal controllato, soprattutto in presenza di

altri fattori di rischio come l'obesità, potrebbe influire negativamente anche sul feto, inducendo complicanze perinatali simili al GDM, come: alterazioni del modello di crescita, deviazioni del neurosviluppo e, a quanto pare, come conseguenza dell'intolleranza precoce al glucosio, anche un aumento del tasso di malformazioni congenite. L'iperglicemia è apparentemente il principale fattore eziologico alla base di tutte queste complicanze, in quanto un rigoroso controllo glicemico ne allevia molte. Tuttavia, anche un controllo ottimale del diabete non previene *tutte* le possibili complicanze. La prevenzione del diabete sembra essere la migliore misura terapeutica. Purtroppo, a causa di uno stile di vita non ottimale, negli ultimi vent'anni abbiamo assistito a un costante aumento del tasso di diabete con una graduale diminuzione dell'età di insorgenza. Sembra che sappiamo bene come spegnere l'incendio, mentre è molto più difficile prevenirlo.

9. AGGIORNAMENTO DELLA TERAPIA MEDICO-NUTRIZIONALE NEL DIABETE MELLITO GESTAZIONALE

Tratto e tradotto da:

Flavia Cristina Vasile, Agnesa Preda, Adela Gabriela Ștefan, Mihaela Ionela Vladu, Mircea-Cătălin Forțofoiu, Diana Clenciu, Ioan Ovidiu Gheorghe, Maria Forțofoiu, Maria Moța, “An Update of Medical Nutrition Therapy in Gestational Diabetes Mellitus”, *Journal of Diabetes Research*, vol. 2021, Article ID 5266919, 10 pages, 2021.



<https://doi.org/10.1155/2021/5266919>

Abstract

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è una complicanza grave e frequente della gravidanza che può comportare rischi a breve e lungo termine sia per la madre che per il feto. Diverse organizzazioni sanitarie hanno proposto diversi algoritmi per lo screening, la diagnosi e la gestione del GDM. La terapia medico-nutrizionale (MNT), insieme all'esercizio fisico e al controllo frequente, rappresenta la pietra miliare per il trattamento del GDM al fine di ridurre le complicanze materne e fetali. La donna incinta dovrebbe beneficiare del sostegno della sua famiglia e apportare cambiamenti nel suo stile di vita, cambiamenti che, alla fine, saranno vantaggiosi per tutta la famiglia. Lo scopo di questo articolo è rivedere la letteratura sulla terapia nutrizionale medica nel GDM e il suo ruolo importantissimo nella gestione del GDM.

1. INTRODUZIONE

L'American Diabetes Association (ADA) definisce il GDM come un diabete precedentemente sconosciuto, diagnosticato durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza [1]. Sebbene il GDM sia una delle complicanze perinatali più frequenti, ed

è nota la sua definizione, non c'è un approccio uniforme sui criteri di diagnosi o i metodi di screening da parte delle organizzazioni internazionali. Mentre gli effetti dell'iperglicemia perinatale sono stati descritti per la prima volta dal Dr. J.P. Hoet nel 1954 [2], i criteri di diagnosi e gli standard di assistenza medica per il GDM si sono stabiliti solo negli ultimi due decenni. Uno studio importante a questo proposito è stato l'HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study*) [3], uno studio condotto su 23 316 donne in gravidanza, i cui risultati hanno portato alla definizione dei nuovi criteri di diagnosi del GDM da parte dell'IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*) nel 2010 (Tabella 1) [4]. Attualmente non esiste ancora un consenso internazionale in materia [5].

Diabete gestazionale	Glucosio plasmatico a digiuno (FPG)	Glucosio plasmatico a 1 ora (OGTT)	Glucosio plasmatico a 2 ore (OGTT)	Osservazioni
	≥92 mg/dl (5,1 mmol/l)	≥180 mg/dl (10 mmol/l)	≥153 mg/dl (8,5 mmol/l)	Un valore patologico può suggerire la diagnosi di GDM

Tabella 1. Criteri di diagnosi del GDM (OGTT con 75 g di glucosio) adattati secondo vari fattori [4].

Per quanto riguarda lo screening per il GDM, non c'è dubbio che tutte le donne in gravidanza dovrebbero essere sottoposte al test per il GDM tra la 24a e la 28a settimana di gravidanza, ma ci sono controversie sulla somministrazione del test all'inizio della gravidanza, durante la prima visita prenatale. L'ADA e il NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) raccomandano di effettuare lo screening per il GDM precoce nelle donne con fattori di rischio durante la prima visita prenatale, usando i criteri classici per la diagnosi di diabete mellito (DM) e identificando così le donne in gravidanza con GDM precoce e diabete manifesto [6]. Altre associazioni, come la FIGO (Federazione Interna-

zionale di Ginecologia e Ostetricia), raccomandano lo screening universale del diabete nelle prime fasi della gravidanza, indipendentemente dalla presenza o meno di fattori di rischio [7].

Tra la 24esima e la 28esima settimana di gravidanza, si raccomanda di effettuare il test per il GDM a tutte le donne in gravidanza.

I principali fattori di rischio per il GDM sono i seguenti: età, obesità, storia personale di GDM o di parto di un bambino macrosomico, parenti di 1° grado con DM, storia personale di sindrome dell'ovaio policistico, alcuni farmaci (corticosteroidi, antipsicotici), parti multipli ed etnia (asiatica, mediorientale, afroamericana e delle isole del Pacifico) [8].

Gli ultimi dati pubblicati dall'IDF (*International Diabetes Federation*) nel 2019 riportano un numero di 20 milioni di donne (16% dei nati vivi) che hanno presentato una forma di intolleranza al glucosio durante la gravidanza, l'84% delle quali causata da GDM (1 gravidanza su 6 è affetta da GDM) [9]. La maggior parte dei casi di iperglicemia in gravidanza si è verificata in donne provenienti da Paesi a basso o medio sviluppo, dove l'accesso alle cure mediche è piuttosto limitato. Questi dati, tuttavia, devono essere osservati con attenzione, tenendo conto dell'epidemia di DM di tipo 2 nelle donne in età riproduttiva e del fatto che esiste un elevato numero di donne con DM di tipo 2 non diagnosticato. Considerando le molteplici complicanze materne e fetali del GDM (Tabella 2) [9], sono fondamentali una diagnosi precoce e una pronta definizione degli standard di assistenza medica. I cambiamenti dello stile di vita devono essere attuati sia durante la gravidanza che post-partum, attraverso un rapporto molto stretto tra paziente, diabetologo e ostetrica. I medici devono fare il possibile per prevenire l'insorgenza del GDM controllando i fattori modificabili (ad esempio l'obesità), ma anche, dopo la diagnosi, intervenire tempestivamente per ridurre gli effetti negativi, a volte catastrofici, che questa malattia può avere sulla madre e sulla prole.

Rischi materni	A breve termine	(i) Preeclampsia (ii) Alta pressione sanguigna (iii) Nascita prematura (iv) Parto cesareo (v) Poidramnios (vi) Emorragia post-partum (vii) Infezione
	A lungo termine	(i) GDM nelle gravidanze successive (ii) Diabete Mellito (5-6,5%, 6 mesi dopo la nascita) [10] (iii) Sindrome metabolica (iv) Malattie cardiovascolari/renali
Rischi per il feto/neonato	A breve termine	(i) Prematurità (soprattutto in caso di importante iperglicemia materna) [11] (ii) Macrosomia (soprattutto in caso di importante iperglicemia materna) [12] (iii) Lesioni fetali alla nascita (iv) Ipoglicemia (v) Policitemia (vi) Malformazioni cardiache (cardiopatía ipertrofica) (vii) Parto prematuro
	A lungo termine	Alto rischio di DM, obesità/sovrappeso

Tabella 2. Effetti dell'iperglicemia materna sulla madre e sulla prole adattata dopo vari periodi di tempo [8].

Un'osservazione specifica va fatta sull'elevato rischio delle donne gravide con GDM di sviluppare in futuro un DM di tipo 2 [13]. Questo rischio elevato impone un adeguato e corretto monitoraggio post-partum, nonché la riduzione dei fattori di rischio per poter avere una diagnosi precoce e un trattamento altrettanto precoce di eventuali alterazioni del metabolismo del glucosio.

L'attuale contesto pandemico (l'infezione da SARS-CoV2) ha imposto nuove linee guida per lo screening e la gestione post-partum del GDM. Le linee guida canadesi hanno proposto il glucosio plasmatico a (39 mmol/mol) o casuale (11,1 mmol/l) come criteri diagnostici per il GDM durante la pandemia da COVID-19 [14]. Le linee guida australiane diagnosticano il GDM a un livello (5,1 mmol/mol) e raccomandano l'OGTT per livelli compresi tra 85 e 90 mg/dl (4,7-5 mmol/mol) [15]. Nel maggio 2020, l'RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) ha stabilito che le donne considerate ad alto rischio di GDM devono essere sottoposte a test a 28 settimane utilizzando HbA1c (GDM: %) o FPG (GDM:) o RPG (GDM:) [16]. Tutte queste misurazioni riducono il rischio di contaminazione nelle donne in gravidanza, ma non riescono a rilevare il 57% dei casi [17].

Un altro aspetto negativo della pandemia è che le donne in gravidanza sperimentano un basso stato di benessere e questo fatto ha un impatto negativo sulla loro salute fisica e psicologica. Inoltre, durante l'epidemia di COVID-19, le visite al triage ostetrico, al triage ginecologico e alle unità ecografiche sono diminuite rispettivamente del 36,4%, del 34,7% e del 18,1%, secondo uno studio trasversale che ha confrontato i cambiamenti nelle visite ambulatoriali tra marzo-aprile 2020 e marzo-aprile 2019 [18].

Lo screening post-partum del diabete di tipo 2 nelle donne con GDM è stato posticipato a 3-6 mesi dopo il parto utilizzando l'HbA1c (linee guida britanniche) [13] o a 6-12 mesi utilizzando l'OGTT (linee guida australiane) [16].

Lo scopo di questo articolo è quello di rivedere gli studi recenti e i vari metodi di screening e gestione del GDM, concentrandosi sulle attuali raccomandazioni relative alla terapia medico-nutrizionale.

2. TERAPIA NUTRIZIONALE MEDICA NEL GDM

La terapia medico-nutrizionale (MNT), insieme all'esercizio fisico e all'autocontrollo frequente, rappresenta la pietra miliare

per il trattamento del GDM al fine di ridurre le complicanze materne e fetali, sia a breve che a lungo termine. Tutti questi interventi prevedono una forte collaborazione tra la gestante e l'équipe medica, basata sulla fiducia reciproca e sulla corretta informazione; pertanto una parte importante della terapia è occupata dal costante supporto psicosociale. È risaputo che un buono stato emotivo aumenta l'adeguamento della gestante alle raccomandazioni mediche; stress, ansia, depressione e disturbi nutrizionali rappresentano alcuni limiti difficilmente superabili durante una terapia efficace [19]. La MNT, pur seguendo alcune indicazioni chiare e generalmente accettate, deve essere individualizzata in base alle caratteristiche culturali, alla capacità di apprendimento e di decisione e al supporto familiare di ogni donna in gravidanza.

L'attività fisica rappresenta un aiuto molto importante per la MNT nel GDM, sia per gli esercizi aerobici (camminata, nuoto, bicicletta e esercizi prenatali) sia per gli esercizi di resistenza lievi o moderati; entrambi i tipi di esercizi sono utili per aumentare la sensibilità all'insulina. Si raccomandano 30 minuti di attività fisica al giorno [20], frazionabili in fasi di 10 minuti. Gli esercizi che comportano la posizione supina, gli sport di contatto, il tennis, l'equitazione e lo sci nautico sono sconsigliati per il rischio di cadute o lesioni. Sono inoltre vietati quelli che comportano un aumento della pressione intra-addominale (salto). Inoltre, si deve consigliare alle donne in gravidanza di idratarsi adeguatamente durante l'esercizio fisico e di evitare di eseguire sforzi fisici in condizioni di alta temperatura o umidità, quando si ha fame o non ci si sente bene [21].

La MNT, insieme all'esercizio fisico, al controllo del peso e a una strategia di autocontrollo, dovrebbe iniziare il prima possibile dopo la diagnosi, ossia nella prima settimana. Alle donne in gravidanza deve essere insegnato ad auto-monitorare la glicemia a digiuno e postprandiale e a tenere un diario in cui annotare i valori della glicemia auto-misurata, i dati sull'alimentazione e l'esercizio fisico, diario che deve essere presentato all'équipe medica. Dovrebbero farlo anche per identificare le variazioni indi-

viduali dei valori glicemici e i fattori che li determinano, avendo così i dati necessari per cambiare in modo appropriato il proprio stile di vita.

L'automonitoraggio della glicemia (SMBG) è una parte importante della cura standard del diabete. Un SMBG frequente aiuta i pazienti a comprendere meglio l'influenza che l'alimentazione e l'esercizio fisico hanno sui loro valori di glucosio nel sangue, aumentando così la loro aderenza al programma di trattamento. Il SMBG deve essere eseguito con sangue capillare e il numero di test necessari per monitorare adeguatamente i livelli di glucosio nel sangue dipende da diversi fattori: dieta, attività fisica, tipo di trattamento (dieta/insulina) e rischio di ipoglicemia [22].

L'Associazione Tedesca del Diabete (DDG) raccomanda l'SMBG 4 volte al giorno (a digiuno, 1 h e 2 h postprandiale) nelle prime due settimane dopo la diagnosi. Se più del 50% delle misurazioni è elevato durante queste due settimane, si deve prendere in considerazione la terapia insulinica, nel qual caso la paziente dovrà effettuare almeno 3 test al giorno e valutazioni notturne dei livelli di glucosio. Se la paziente non necessita di terapia insulinica, il SMBG deve essere eseguito una volta al giorno a rotazione, insieme a due profili a 4 punti alla settimana [23].

Gli obiettivi glicemici raccomandati per le donne in gravidanza con GDM sono i seguenti: mg/dl (5,3 mmol/l), postprandiale a 1 ora (7,8 mmol/l) e postprandiale a 2 ore (6,7 mmol/l). È stato dimostrato che raggiungere e mantenere dei mg/dl a digiuno nelle prime 2 settimane dall'attuazione della MNT può ridurre la necessità di trattamento farmacologico [24].

La MNT nel GDM ha i seguenti obiettivi principali: fornire un apporto calorico adeguato sia alla madre che al feto, evitare la chetosi, promuovere una crescita fetale ottimale ed evitare un eccessivo aumento di peso della madre. Il piano nutrizionale è personalizzato e tiene conto delle peculiarità della madre (stato di salute, peso, peculiarità etniche e culturali, aderenza alle raccomandazioni, ecc.), essendo l'équipe medica a informare la ma-

dre sui rischi che questa condizione può avere su di lei e sul feto, al fine di ottenere la massima compliance e aderenza. Alcuni studi hanno dimostrato che il 70-85% delle donne in gravidanza con diagnosi di GDM ha ottenuto e mantenuto gli obiettivi glicemici solo con la MNT [25], il cui ruolo è di estrema importanza per la gestione di questo disturbo. Sebbene sia unanimemente riconosciuta come la pietra miliare nel trattamento del GDM, la MNT rimane un argomento controverso. Già a partire dal primo ricovero per GDM, sono stati proposti vari tipi di diete, a partire da severe restrizioni dell'apporto di carboidrati fino a diete più libere da questo punto di vista. I dati sono limitati, in quanto gli studi non sono stati condotti su un numero molto elevato di donne, e la maggior parte degli studi è anche carente (per raccolta e interpretazione dei risultati, dati sulla compliance, ecc.)

2.1. ASSUNZIONE DI CALORIE

Esistono dati limitati che stabiliscono chiaramente l'apporto calorico necessario e l'aumento di peso ottimale nelle donne in gravidanza con GDM. L'Institute of Medicine (IOM) non raccomanda la perdita di peso durante la gravidanza [26] e, se è necessaria una restrizione calorica, questa deve essere effettuata in modo controllato, tenendo conto del fatto che una severa restrizione alimentare può portare l'organismo a modificare l'utilizzo di acidi grassi (FA) e a risparmiare glucosio [23]. Inoltre, è ben noto l'effetto negativo della chetonemia materna, che è associata a disturbi neurologici e futuri deficit cognitivi nel bambino [27].

Tuttavia, dobbiamo considerare l'alta percentuale di donne sovrappeso e obese in età riproduttiva (25-40%) [28], e la maggior parte delle donne gravide con GDM rientra in questa categoria (40% di prevalenza di GDM nelle donne europee obese) [29]. In questo caso, l'iperglicemia materna induce un eccesso di nutrienti nel flusso sanguigno fetale che porta, attraverso molteplici meccanismi, alla macrosomia fetale e alle sue molteplici complicanze: complicanze meccaniche durante il parto, obesità e diabete nel periodo adolescenziale o in età adulta. I risultati di

un recente studio di follow-up di una coorte dello studio HAPO, condotto 11 anni dopo la gravidanza complicata da GDM, hanno identificato un'elevata incidenza di sovrappeso/obesità nei bambini correlata all'indice di massa corporea (BMI) delle madri prima della gravidanza [10]. È quindi molto importante intervenire sullo stile di vita delle donne, conducendo campagne di informazione e combattendo in modo attivo l'obesità prima del concepimento, in modo da garantire un inizio di vita sano alle generazioni future.

La maggior parte delle organizzazioni internazionali (ADA, AND (Academy of Nutrition and Dietetics) e CDA (Canadian Diabetes Association)) raccomanda che le donne in gravidanza normali e in sovrappeso siano incoraggiate ad avere un aumento di peso adeguato alle raccomandazioni dello IOM. Per quanto riguarda le donne in sovrappeso e obese, è indicata una moderata restrizione calorica (una riduzione del 30% circa dell'apporto calorico precedente alla gravidanza, tenendo conto che la dieta non dovrebbe avere meno di 1600 kcal/die) (Tabella 3). Nessuna guida raccomanda la perdita di peso durante la gravidanza, ma solo di rallentare l'aumento di peso, evitando così la chetosi materna e altri effetti collaterali sulla madre e sul feto [30].

BMI prima della gravidanza (kg/m ²)	Apporto calorico (kcal/kg/giorno)
<18,5 (sottopeso)	35-40
18,5-24,9 (peso normale)	30-34
25-29,9 (sovrappeso)	25-29
≥30 (obesità)	Massimo 24 kcal/kg/giorno o una riduzione del 30-33% dell'apporto calorico precedente.

Tabella 3. L'apporto calorico delle donne in gravidanza con GDM secondo la DDG-DGGG (Associazione tedesca per il diabete e Associazione tedesca per la ginecologia e l'ostetricia) [23].

2.2. ASSUNZIONE DI CARBOIDRATI

L'idea della restrizione dietetica dei carboidrati (CH) nel GDM ebbe origine ancor prima dell'era dell'insulina, quando si notò che una severa restrizione dei CH (8-10% dell'apporto calorico totale) prolungava la vita nelle donne con diabete di tipo 1 e riduceva l'incidenza di macrosomia fetale e di nati morti. Nel dopoguerra, a partire dalla diagnosi ufficiale del GDM, questa tendenza è stata mantenuta, grazie all'evidenza fornita da numerosi studi che correlavano l'iperglicemia materna con la macrosomia fetale. Nel 1990, Jovanovic-Peterson e Peterson [31] proposero che la restrizione della CH dovesse essere considerata la prima linea per il trattamento del GDM. Nei decenni successivi si è posto l'accento sull'identificazione del tipo di dieta più appropriata a fornire buoni risultati sia per la madre che per il feto. Nel 2018, Yamamoto et al. [32] hanno pubblicato i risultati di una meta-analisi di 18 studi condotti su un totale di 1151 donne con GDM, da cui è emerso che un intervento nutrizionale (modifica delle abitudini alimentari, compresa la restrizione della CH, ma non da sola) ha portato alla riduzione della glicemia a digiuno (di 4 mg/dl), della glicemia postprandiale (di 8 mg/dl) e del peso alla nascita (di 171 g).

Esistono numerose controversie riguardo all'assunzione ottimale di CH, in termini di quantità e tipo di CH (Tabella 4). Ci si chiede se l'approccio migliore sia rappresentato dalla restrizione di CH o da un approccio alla dieta più "liberale". Esistono studi randomizzati controllati [33] che dimostrano che un'assunzione più "liberale" di CH complessi ha fornito un migliore controllo della glicemia materna rispetto alle diete CH più restrittive. Sebbene esistano numerosi studi che hanno cercato di determinare quale sia la quantità ottimale di CH che dovrebbe essere consumata dalle donne in gravidanza con GDM, non è stato raggiunto un consenso, per cui, proprio come nel caso del DM, non è possibile imporre una dieta standard, a causa delle numerose particolarità individuali (età della madre, parametri antropometrici,

compliance, corretto resoconto nel diario alimentare e necessità di insulina), che rendono questi studi eterogenei.

Basso IG (<55)	IG medio (55-69)	IG alto (70-100)
Cavolfiore, porro, cavolo, fagioli, fragole, pesche, mele, prugne, ananas, latte, yogurt, pane di segale, pasta integrale	Banane, marmellata, miele, couscous, pizza, polenta, pane di farina integrale	Cioccolato, ciambelle, patate, farina bianca, corn flakes

Tabella 4. Indice glicemico di vari alimenti adattato in base a vari fattori [10].

Attualmente, le raccomandazioni dell'ADA prevedono che le donne in gravidanza con GDM consumino una quantità minima di 175 g di CH al giorno, pari al 35-50% dell'apporto calorico totale. Per quanto riguarda la distribuzione dei CH nei pasti, non esistono prove che la correlino a un migliore controllo della glicemia materna e a effetti sul feto. La quantità e la distribuzione di CH devono essere stabilite in base alle peculiarità di ogni donna in gravidanza: BMI, aumento di peso durante la gravidanza, valori di glucosio a digiuno e postprandiale e presenza o assenza di chetonemia. La maggior parte delle linee guida suggerisce di distribuire i CH in 3 pasti principali (colazione: 10-15%, pranzo: 20-30% e cena: 30-40%) e 3 piccoli spuntini (5-10% dell'assunzione totale di CH). L'assunzione di CH durante la colazione dovrebbe essere ridotta a 15-30 g, tenendo conto del picco mattutino di secrezione di cortisolo, che spiega perché la maggior parte delle donne in gravidanza con GDM presenta valori elevati di glucosio nel sangue dopo la colazione. Negli ultimi decenni, l'accento è stato posto sempre più sull'uso di CH a basso indice glicemico (IG). L'indice glicemico è un valore assegnato agli alimenti che definisce il loro impatto sui valori di glucosio postprandiale [34].

Si ritiene che il consumo di alimenti a basso IG sia associato a un minor rischio di macrosomia fetale, grazie a valori glicemici postprandiali più bassi. Questa ipotesi è stata anche la conclu-

sione di una meta-analisi che ha incluso 5 studi randomizzati controllati su un numero totale di 302 donne in gravidanza [35]. Inoltre, uno studio condotto in Cina su 140 donne in gravidanza [36], che ha randomizzato i soggetti in un gruppo che seguiva una dieta basata su alimenti a basso IG e un altro gruppo che seguiva una dieta basata su alimenti ad alto IG, con un'assunzione uguale di CH nei due gruppi, ha mostrato un'ulteriore riduzione della glicemia a digiuno (-3,7% nel primo gruppo rispetto a -1,2% nel secondo gruppo) e della glicemia postprandiale (-19-22% nel primo gruppo rispetto a -7-12% nel secondo gruppo). Tutti questi dati suggeriscono che le diete basate su alimenti a basso IG migliorano il profilo glicemico delle madri con GDM e riducono il rischio di macrosomia fetale. Questo aspetto potrebbe essere utilizzato anche per decidere il menu della colazione, soprattutto nelle donne che hanno difficoltà a controllare la glicemia postprandiale in questo momento della giornata.

Per quanto riguarda l'apporto di fibre, l'ADA raccomanda un'assunzione di 28 g/die, provenienti principalmente da cereali, frutta e verdura, per il loro noto effetto positivo sul controllo del glucosio postprandiale. Gli studi che hanno esaminato l'effetto di diete ad alto apporto di fibre (80 g/die) hanno riportato una scarsa adesione delle donne in gravidanza a questo tipo di dieta (40-60%), a causa degli effetti collaterali gastrointestinali [37]. Recentemente, una meta-analisi ha evidenziato che il rischio di macrosomia fetale era ridotto nelle donne in gravidanza con GDM che seguivano una dieta basata su alimenti a basso IG e alto apporto di fibre, rispetto a quelle che seguivano una dieta con alimenti a basso IG e basso apporto di fibre [35].

2.3. ASSUNZIONE DI PROTEINE

Durante la gravidanza, un apporto proteico adeguato è fondamentale per promuovere la crescita e lo sviluppo del feto. Non esistono prove di studi che indichino una particolarità delle donne con GDM, né per quanto riguarda la quantità di proteine raccomandate durante la gravidanza né per il loro tipo. L'ADA

raccomanda un apporto proteico di almeno 71 g/die nelle donne con GDM per tutte le fasi della gravidanza. Recentemente, uno studio che ha utilizzato il metodo di ossidazione degli aminoacidi con indicatore minimamente invasivo ha stabilito che il fabbisogno proteico aumenta da 1,2 g/kg/die a 16 settimane di gravidanza a 1,52 g/kg/die a 36 settimane [38]. Pertanto, le raccomandazioni relative all'assunzione di proteine e aminoacidi dovrebbero variare in base all'età gestazionale, al fine di soddisfare adeguatamente le crescenti esigenze della madre e del feto.

Le principali fonti proteiche sono: carne bianca e rossa a basso contenuto di grassi, uova, soia, noci e verdure. I prodotti animali devono essere ben cotti e cucinati in modo sano. Un'osservazione particolare riguarda il consumo di pesce. Il pesce e i frutti di mare sono fonti molto ricche di proteine, ferro e omega-3, fondamentali per lo sviluppo del cervello del feto. Tuttavia provengono di norma da acque inquinate da mercurio, il che porta a intossicazioni con gravi effetti sulla madre e sul feto (danni neurologici, problemi cognitivi, di attenzione, di memoria e di linguaggio) [39, 40].

2.4. ASSUNZIONE DI LIPIDI

Nel GDM, la restrizione dell'assunzione di CH può portare alla tendenza delle donne in gravidanza a consumare una quantità maggiore di lipidi. In numerosi studi è stato dimostrato che questo comportamento ha conseguenze negative per la salute della madre e del feto. Innanzitutto, l'elevato livello di acidi grassi liberi (FFA) aumenta la resistenza all'insulina. Inoltre, un livello elevato di trigliceridi (TG) e FFA nel siero materno è stato correlato alla macrosomia fetale, a causa dell'idrolisi dei TG e del trasporto degli FFA attraverso la placenta al feto, che è così sottoposto a una crescita fetale eccessiva. Uno studio [41] condotto su 34 donne in gravidanza che seguivano la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (65% CH, 18% lipidi) per 4 settimane ha evidenziato i seguenti effetti benefici: riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c), della pressione arteriosa si-

stolica, dei lipidi sierici e dello stress ossidativo e miglioramento dell'insulino-resistenza.

Attualmente, le raccomandazioni dello IOM indicano un apporto di lipidi pari al 20-35% dell'apporto calorico totale. Le guide tedesche raccomandano che una percentuale del 30-35% dell'apporto calorico sia coperta dai lipidi, specificando che le donne obese dovrebbero preferire alimenti a basso contenuto di grassi [21]. I FA saturi e i FA trans dovrebbero essere ridotti il più possibile, fino al 7% dell'apporto calorico. Per questo motivo, si consiglia alle donne in gravidanza di scegliere carni con un contenuto di grassi inferiore al 10% e prodotti lattiero-caseari a basso contenuto di grassi. La percentuale rimanente è suddivisa tra acidi grassi monoinsaturi (MUFA) (olio d'oliva, noci, arachidi, nocciole e avocado), acidi grassi polinsaturi (PUFA), omega-3 (pesce, olio di pesce e olio di lino) e omega-6 (olio di soia, girasole, colza e mais). Il rapporto tra questi tre tipi di FA non è chiaramente definito nelle donne in gravidanza con GDM. Alcuni studi hanno evidenziato che l'integrazione della dieta con PUFA n-3 riduce la macrosomia fetale [42]; tuttavia, sono necessari ulteriori studi per stabilire chiaramente la quantità ideale di FA nella dieta delle donne in gravidanza con GDM (Tabella 5).

Macronutrienti	% di apporto calorico
Carboidrati	35-50% (minimo 175 g/giorno) (ADA)
Proteine	71 g/giorno (ADA)
Lipidi	20-35% (IOM) 30-35% (DDG)

Tabella 5. Assunzione raccomandata di carboidrati, proteine e lipidi nel GDM.

2.5. ASSUNZIONE DI VITAMINE E MINERALI

La gravidanza rappresenta un momento in cui le donne hanno bisogno di un elevato apporto di vitamine e minerali, per

soddisfare le proprie esigenze e quelle del bambino. Una dieta varia e corretta dovrebbe coprire tutti i loro bisogni in merito. In pratica, però, il più delle volte si ricorre a integratori di vitamine e minerali per garantirne l'apporto necessario. L'acido folico è essenziale per la sintesi dell'acido nucleico, fondamentale per la crescita del feto. L'integrazione della dieta con acido folico prima del concepimento e durante le prime 12 settimane di gravidanza ha ridotto notevolmente la percentuale di gravidanze con difetti del tubo neurale nei bambini. L'integrazione con acido folico è raccomandata in una dose di 5 mg/die, 3 mesi prima del concepimento, riducendo la dose a 0,4-1 mg/die a partire dalla 12a settimana di gestazione [30].

Le vitamine C ed E sono note come forti antiossidanti e sono molto importanti nella dieta di tutte le donne in gravidanza, dato il noto ruolo fetotossico dello stress ossidativo. Sebbene esistano teorie secondo cui gli integratori di vitamina C ed E potrebbero ridurre l'incidenza della preeclampsia (conoscendo il ruolo che vi svolge lo stress ossidativo), questi fatti non sono stati chiaramente definiti dagli studi. Recentemente, però, una meta-analisi che ha raccolto i dati di studi condotti su un totale di 249.975 donne in gravidanza ha mostrato una chiara relazione tra la somministrazione di integratori con vitamina D e multivitaminici e la riduzione del rischio di preeclampsia, correlazione che non è stata osservata nel caso di somministrazione di sole vitamine C ed E [43].

2.6. 25-IDROSSIVITAMINA D

Esistono alcuni studi che stabiliscono una correlazione tra il deficit di vitamina D e l'insorgenza del GDM, ma nessuno di essi è in grado di trovare una chiara relazione di causalità. In uno studio randomizzato condotto da Asemi et al. [44], 54 donne in gravidanza con GDM hanno ricevuto un placebo o 2 dosi di 50 000 UI di vitamina D per un periodo di 6 settimane. Le donne in gravidanza che hanno ricevuto i supplementi di vitamina D hanno presentato una riduzione statisticamente significativa del

glucosio a digiuno e dell'insulino-resistenza valutata attraverso l'indice HOMA IR. Una recente meta-analisi [45] con 6 studi randomizzati ha concluso che la somministrazione di integratori di vitamina D ha portato al miglioramento della sensibilità all'insulina, ma non alla riduzione del glucosio a digiuno o dell'HbA1c. Sono necessari ulteriori studi per stabilire chiaramente il legame tra gli integratori di vitamina D e la prevenzione o il trattamento del GDM. Attualmente, lo IOM raccomanda una dose di 5 $\mu\text{g}/\text{die}$, mentre nei Paesi del Nord Europa, dove le concentrazioni sieriche di 25(OH)D sono basse durante l'inverno, si raccomanda una dose di 10 $\mu\text{g}/\text{die}$ [46].

In gravidanza sono controindicati gli integratori di vitamina A. Il fabbisogno di calcio è elevato durante la gravidanza. Attualmente si raccomanda un apporto di 900-1000 mg di calcio al giorno [30].

Secondo i CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), il ferro necessario in gravidanza è di 27 mg/giorno. Tale fabbisogno può essere apportato da una dieta corretta, mentre gli integratori di ferro sono necessari solo in caso di anemia da carenza di ferro. Quando si parla di GDM, l'argomento dell'integrazione di ferro o di un'assunzione eccessiva di ferro è controverso. I risultati di uno studio prospettico condotto su 3.158 donne in gravidanza hanno identificato un rischio del 50% maggiore di GDM nelle donne in gravidanza che presentavano un eccesso di ferro eme (contenuto principalmente nella carne di pollo e nella carne rossa) [47].

2.7. SOSTITUTI DELLO ZUCCHERO

L'assunzione di sostituti dello zucchero da parte di donne in gravidanza con GDM è consentita, entro i limiti stabiliti dalla FDA (*Food and Drug Administration*) [48]; la parola chiave nel loro caso è moderazione. I sostituti dello zucchero sicuri sono i seguenti: aspartame (tranne che per le donne con fenilchetonuria), sucralosio, neotame, advantame, xilitolo, sorbitolo (può avere effetti collaterali gastrointestinali) e stevia. Per quanto riguarda

la saccarina, sebbene la FDA la consideri sicura per il consumo nella popolazione generale, ci sono Paesi in cui è stata proibita in quanto può attraversare la placenta e rimanere a lungo nei tessuti del feto, con effetti collaterali non ancora noti (Tabella 6).

Dolcificante	Esempi di marchi contenenti edulcorante	Dose giornaliera accettabile (mg/kg di peso corporeo/giorno)
Potassio acesulfame (Ace-K)	SweetOne Sunett®	15
Advantame		32.8
Aspartame	Nutrasweet® Equal® Gemello di zucchero	50
Neotame	Newtame®	0.3
Saccarina	Sweet and Low Dolce gemello Sweet'N Low Necta Sweet®	15
Sucralosio	Splenda®	5
Alcuni glicosidi steviolici di elevata purezza purificati dalle foglie di <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Berton	Truvia PureVia Enliten®	4

Tabella 6. Sostituti dello zucchero, dose giornaliera accettabile: adattato da [48].

Per quanto riguarda l'assunzione di caffè, alcol e fumo, le donne con GDM devono seguire le raccomandazioni generali durante la gravidanza: l'alcol è severamente vietato (rischio di sindrome

alcolica fetale), l’assunzione di caffeina deve essere ridotta a un massimo di 200 mg/die e il fumo va evitato (Tabella 7).

Bere	Quantità media di caffeina (mg)
Caffè preparato 220 ml	135 (80-200)
Caffè istantaneo 220 ml	75
Tè solubile 220 ml	26-36
Bevande analcoliche (Cola) 330 ml	35

Tabella 7. Contenuto di caffeina di diverse bevande: adattato da [49].

3. NUOVE DIREZIONI DI RICERCA PER LA PREVENZIONE DEL DM

3.1. DIETE A BASE VEGETALE

Le prove scientifiche suggeriscono che le diete a base vegetale possono prevenire il diabete di tipo 2 diminuendo lo svuotamento gastrico, migliorando la sensibilità all’insulina e aumentando la secrezione di insulina [50]. Ultimamente, ci sono nuove evidenze che suggeriscono che una dieta a base di alimenti di origine vegetale può avere un impatto positivo sul GDM anche attraverso l’aumento dei composti antiossidanti [51]. Le donne con GDM presentano un aumento dei livelli di stress ossidativo e di marcatori infiammatori (fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), interleuchina 6 (IL-6) e proteina C-reattiva (CRP)) che potrebbero essere modulati da diete a base di alimenti di origine vegetale come la Dieta Mediterranea. Questa dieta si basa su: verdura, frutta, noci, semi, oli, fagioli e cereali integrali.

Considerando il ruolo che alcune citochine, in particolare l’IL-6, svolgono nella sindrome respiratoria della COVID-19 e il fatto che la Dieta Mediterranea può modulare il TNF- α , l’IL6 e la CRP, ci sono ragioni per ritenere che questa dieta possa ridurre

il rischio di GDM e migliorare la risposta immunitaria nella polmonite da COVID-19 [52]. Questo argomento è di particolare interesse per i ricercatori, ma sono necessari ulteriori studi.

3.2. MYO-INOSITOLO

Il mio-inositolo e il D-chiro-inositolo sono i rappresentanti più studiati della famiglia degli inositoli, molecole con un ruolo importante nell'ottenere e mantenere una gravidanza sana. Sono coinvolti nel metabolismo energetico cellulare, nella maturazione follicolare e nella motilità cellulare. Negli ultimi anni, il mio-inositolo è stato studiato in relazione all'impatto favorevole sulla fertilità, nonché per la prevenzione di alcune complicanze durante la gravidanza, come i difetti del tubo neurale del feto o il GDM materno [53]. Il ruolo svolto dai due inositoli nella trasmissione intracellulare del segnale insulinico è stato identificato per la prima volta da Lerner et al. [54]. Da allora, sempre più ricercatori hanno studiato gli effetti positivi della somministrazione di mio-inositolo in pazienti con DM e insulino-resistenza, con buoni risultati. Per quanto riguarda gli effetti positivi della somministrazione di integratori di mio-inositolo per la prevenzione del GDM, esistono già una serie di studi su donne in gravidanza o in età fertile, che registrano dei risultati sia in donne con disturbi del metabolismo glucidico sia in quelle con normale tolleranza al glucosio, ma con fattori di rischio. Nel 2012, D'Anna et al. [55] hanno pubblicato i risultati di uno studio condotto su 98 donne con diagnosi di ovaio policistico, alle quali sono stati somministrati 4000 mg di mio-inositolo/die o 1500 mg di metformina/die fino all'inizio della gravidanza. L'incidenza di GDM nel gruppo di donne trattate con il mio-inositolo è stata del 17,4%, rispetto al 54% del gruppo trattato con metformina. Nel 2013, Matarrelli et al. [56] hanno pubblicato i risultati di uno studio su 73 donne in gravidanza o che desideravano un figlio, con valori di FBG compresi tra 92 mg/dl e 126 mg/dl. I risultati sono stati inequivocabili: l'incidenza di GDM è stata del 6% nel gruppo trattato con 4000 mg di mio-inositolo/die, rispetto al 71% del

gruppo di controllo, la necessità di introdurre la terapia insulinica è stata del 3% nel gruppo trattato con mio-inositolo rispetto al 21% del gruppo di controllo, mentre l'ipoglicemia neonatale è stata dello 0% nel gruppo trattato con mio-inositolo, rispetto al 26% del gruppo di controllo. La riduzione dell'incidenza di GDM è stata citata anche da numerosi altri studi condotti su donne in gravidanza con obesità/sovrappeso/storia familiare di DM o alterazione del metabolismo glucidico; tutti questi risultati sono a favore della somministrazione di integratori di mio-inositolo nelle donne a rischio, al fine di prevenire il GDM [57-60].

La gravidanza rappresenta un momento speciale nella vita di ogni famiglia e dovrebbe essere vista come un'opportunità per implementare uno stile di vita sano e per spezzare il circolo vizioso delle scelte malsane e dell'obesità e della sindrome metabolica trasmesse da una generazione all'altra. In questo periodo, le famiglie sono più motivate e impegnate nel cambiamento e nelle scelte salutari. Questo è il momento giusto in cui l'équipe medica può mettere in atto strategie di prevenzione efficaci per combattere l'epidemia di obesità e di DM.

4. CONCLUSIONI

Il GDM è la più comune complicanza medica della gravidanza. Raggiungere un consenso internazionale per quanto riguarda lo screening, la gestione e il follow-up delle donne con GDM è di estrema importanza per prevenire le complicanze a breve e lungo termine. Le donne affette da GDM dovrebbero ricevere la MNT il prima possibile dopo la diagnosi, ma la prevenzione è della massima importanza per le donne in gravidanza e per quelle che stanno cercando di concepire.

Nell'era COVID, l'ansia e la paura di essere contagiati, così come l'accesso limitato alle cure materne, hanno portato a molti casi di GDM non diagnosticato, con importanti implicazioni future. Sono necessari ulteriori studi per valutare i benefici di diversi tipi di dieta per le donne con GDM.

10. METFORMINA IN GRAVIDANZA: MECCANISMI E APPLICAZIONI CLINICHE

Tratto e tradotto da:

Hyer, S., Balani, J., & Shehata, H. (2018). *Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications*. International journal of molecular sciences, 19(7), 1954.



<https://doi.org/10.3390/ijms19071954>

Abstract

L'uso della metformina in gravidanza è in aumento in tutto il mondo, poiché stanno emergendo prove randomizzate e controllate (RCT [*Randomised Controlled Trial*]) che ne dimostrano la sicurezza e l'efficacia. L'RCT Metformina nel diabete gestazionale (MiG) ha cambiato le linee guida in molti Paesi, perché dimostra che la metformina ha esiti di gravidanza simili a quelli della terapia insulinica, con un minore aumento di peso materno e un alto grado di accettabilità da parte della paziente. Un RCT multicentrico sta attualmente valutando l'aggiunta della metformina all'insulina in donne in gravidanza con diabete di tipo 2. Sono inoltre disponibili prove RCT sull'uso della metformina in gravidanza per le donne con sindrome dell'ovaio policistico e per le donne non diabetiche con obesità. Non sono stati osservati degli aumenti delle malformazioni congenite o degli aborti spontanei, anche quando la metformina veniva iniziata prima della gravidanza e proseguita fino al termine. Nello studio MiG vengono riportati il fisico e gli esiti metabolici della prole delle madri in trattamento a due, sette e nove anni. In questa rassegna, discuteremo brevemente l'azione della metformina e poi considereremo le evidenze dei principali studi clinici.

Parole chiave

Metformina, gravidanza, diabete gestazionale, sindrome dell'ovaio policistico, diabete di tipo 2, obesità

1. INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, la metformina è stata accettata come opzione sicura, efficace e razionale per ridurre l'insulino-resistenza nelle donne in gravidanza con diabete di tipo 2, diabete gestazionale (GDM) o sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Può anche fornire benefici nelle donne obese non diabetiche durante la gravidanza. Nel Regno Unito, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) raccomanda di prescrivere la metformina alle donne con diabete gestazionale se gli obiettivi di glicemia non vengono raggiunti con la dieta e l'esercizio fisico entro 1-2 settimane [1]. Le linee guida del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) consigliano di prendere in considerazione la metformina o la glibenclamide come trattamento farmacologico iniziale per la riduzione del glucosio nel GDM [2]. *Diabetes Canada* afferma che la metformina può essere utilizzata come alternativa all'insulina, aggiungendo che le donne devono essere informate che la metformina attraversa la placenta, che non sono ancora disponibili studi a più lungo termine e che l'aggiunta di insulina è necessaria in circa il 40% dei casi per ottenere un adeguato controllo glicemico [3]. L'*American Diabetes Association* (ADA) afferma invece che l'insulina è la prima linea di trattamento per il GDM [4]. Però l'istituto classifica la metformina come categoria B e fa riferimento a evidenze di sicurezza ed efficacia ottenute da studi randomizzati, pur notando che mancano dei dati sulla sicurezza a lungo termine per la prole [4]. Considereremo brevemente l'azione della metformina e poi passeremo in rassegna i principali studi clinici sull'uso della metformina in gravidanza, compreso l'uso in donne obese non diabetiche e come aggiunta all'insulina nel diabete di tipo 2. Concluderemo esaminando il potenziale impatto della metformina in gravidanza, e infine il potenziale impatto sulla prole di madri che ricevono metformina in gravidanza, a seguito dell'esposizione in utero.

2. MECCANISMI D'AZIONE DELLA METFORMINA

La metformina migliora la sensibilità all'insulina, riduce la gluconeogenesi epatica e aumenta la captazione periferica del glucosio [5,6]. Riduce l'insulina sierica a digiuno del 40% (quindi il rischio di ipoglicemia è minimo) e porta a una riduzione media del peso del 5,8% [7]. Il miglioramento della sensibilità all'insulina è mediato da diversi meccanismi, tra cui l'aumento dell'attività della tirosin-chinasi del recettore dell'insulina, la maggiore sintesi di glicogeno, la riduzione del tasso di glicogenolisi, la diminuzione dell'attività della glucosio-6-fosfatasi epatica e l'aumento del reclutamento e dell'attività dei trasportatori di glucosio GLUT4 [5,8]. La metformina stimola anche il rilascio di glucagone-like-peptide-1 (GLP-1), aumentando così la secrezione di insulina [6]. Ha anche degli effetti profondi sul tessuto adiposo [9]. La metformina promuove la riesterificazione degli acidi grassi liberi e inibisce la lipolisi. La soppressione dell'ossidazione degli acidi grassi determina una riduzione dell'ipertrigliceridemia, riducendo così l'apporto energetico per la gluconeogenesi. Ciò è associato a una diminuzione della sintesi e a un aumento della clearance delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL). L'inibizione della lipolisi e la riduzione dei livelli di trigliceridi possono contribuire a migliorare la sensibilità all'insulina attraverso la riduzione della lipotossicità [9].

Questi effetti sono attribuiti all'attivazione molecolare da parte della metformina dell'AMP-activated protein kinase (AMPK) epatica, un importante regolatore cellulare del metabolismo dei lipidi e del glucosio [9]. L'attivazione dell'AMPK porta a una riduzione dell'attività dell'acetil-CoA carbossilasi (ACC), che a sua volta riduce l'ossidazione degli acidi grassi e sopprime gli enzimi lipogenici. L'attivazione dell'AMPK nel muscolo scheletrico fornisce anche un meccanismo per l'aumento dell'assorbimento periferico di glucosio. L'AMPK svolge un ruolo importante nella regolazione dei trasportatori di glucosio GLUT4. L'aumento dell'assorbimento di glucosio nel muscolo è associato a un au-

mento dell'attività della glicogeno sintetasi e dell'accumulo di glicogeno [9].

Sono stati proposti diversi meccanismi per gli effetti gastrointestinali della metformina, tra cui il ritardo dell'assorbimento intestinale del glucosio, l'aumento della produzione di lattato da parte degli enterociti, la maggiore secrezione di ormoni gastrointestinali contenenti GLP-1 e gli effetti sul metabolismo degli acidi biliari [10]. È stato dimostrato che la metformina altera favorevolmente il microbiota intestinale [10]. È stato suggerito che l'azione primaria della metformina sia a livello dell'intestino [10].

In uno studio prospettico a lungo termine sul diabete di tipo 2, la metformina è stata associata a una riduzione della mortalità cardiovascolare e generale, rispetto alle sulfoniluree e all'insulina, nonostante abbiano un simile controllo sulla glicemia (UKPDS) [11]. Questo effetto può essere mediato dall'attivazione della via RISK attraverso l'aumento dell'attività di AMPK [9]. Inoltre, la metformina inibisce la formazione dei prodotti finali della glicazione avanzata (AGE), che potrebbero essere importanti per ridurre le complicanze vascolari del diabete [12]. La metformina riduce la formazione di AGE direttamente attraverso un meccanismo insulino-dipendente e indirettamente attraverso una riduzione dell'iperglicemia.

A livello cellulare, la metformina, una molecola con carica positiva, viene trasportata attraverso la membrana mitocondriale dai trasportatori di cationi organici (OCT). Nel contesto della gravidanza, è importante notare che la placenta esprime molte isoforme di OCT e quindi la metformina attraversa facilmente la placenta [13]. È proprio il trasporto attraverso la placenta nel feto a sollevare preoccupazioni, per via di potenziali effetti negativi sullo sviluppo fetale. Non è noto se l'embrione umano esprima gli OCT, ma gli embrioni umani preimpianto hanno un basso contenuto mitocondriale e quindi potrebbero non rispondere alla metformina [14].

In modelli sperimentali di topo, il diabete materno che porta ad anomalie congenite è associato a un'elevata attività AMPK dell'embrione [15]. Tuttavia, gli studiosi non sono stati in grado

di dimostrare un aumento dell'attività embrionale o delle malformazioni congenite dopo la somministrazione di metformina a dosi tali da stimolare l'AMPK epatica materna [16]. La metformina stimola l'attività dell'AMPK in colture cellulari di cellule staminali embrionali di topo in vitro, ma il significato di questo risultato non è chiaro dato che non ci sono effetti sugli embrioni di topo in vivo.

3. APPLICAZIONI CLINICHE

3.1 METFORMINA IN DONNE OBESE NON DIABETICHE IN GRAVIDANZA

L'obesità materna è associata a esiti avversi della gravidanza, tra cui un aumento del rischio di diabete gestazionale, preeclampsia e macrosomia [17,18,19,20,21]. Sebire et al. [21], in uno studio su 287.213 gravidanze a Londra, hanno riportato i rapporti di probabilità (OR [Odds Ratio]) per le donne obese rispetto a quelle con indice di massa corporea (BMI) normale: GDM (OR: 3,6), PET (OR: 2,1), LGA (OR: 2,36). Sebbene il meccanismo di queste complicanze non sia ben definito, è stata proposta l'insulino-resistenza materna. La metformina, riducendo l'insulino-resistenza, potrebbe migliorare gli esiti materni e fetali per questo disturbo.

Chiswick e colleghi (2015) hanno condotto invece uno studio in doppio cieco, controllato con placebo (EMPOWaR), in donne non diabetiche (test di tolleranza al glucosio normale), obese (BMI di 30 kg/m² o più), prevalentemente caucasiche (96%), che hanno ricevuto metformina 500 mg (fino a un massimo di 2500 mg/die) o placebo da 12-16 settimane di gestazione fino al termine [22].

Tre donne hanno sviluppato preeclampsia in entrambi i gruppi. Il glucosio plasmatico a digiuno e l'HOMA-IR, misure della resistenza materna all'insulina, erano più bassi a 28 settimane nelle donne che avevano ricevuto la metformina, ma queste differenze

non si sono mantenute a 36 settimane, forse a causa dello scarso adeguamento delle pazienti ai farmaci in tarda gravidanza. Gli sperimentatori dell'EMPOWaR hanno anche notato una riduzione significativa dei marcatori infiammatori, tra cui la proteina C-reattiva e l'interleuchina-6 (IL-6) nelle donne che avevano ricevuto la metformina. Purtroppo, questi cambiamenti non hanno avuto un effetto significativo sul successivo sviluppo del diabete gestazionale. L'esito primario, un punteggio z corrispondente all'età gestazionale, alla parità e al percentile di peso alla nascita standardizzato per sesso dei bambini nati vivi, non è risultato diverso nella prole delle donne trattate con metformina [22].

Abbiamo condotto un analogo studio in doppio cieco controllato con placebo su 450 donne non diabetiche gravemente obese ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) di etnia mista (70% caucasiche, 25% africane o afro-caraibiche, 5% sud-asiatiche o miste) che hanno ricevuto fino a 3000 mg di metformina al giorno [23]. L'aderenza al regime di studio è stata buona ($\geq 50\%$ delle compresse assunte in quasi l'80% delle donne) e non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi. La metformina è stata associata a un minore aumento di peso materno in gestazione (kg) (mediana: 4,6 vs. 6,3; $p < 0,01$) e meno preeclampsia (6/202 vs. 22/195; $p: 0,001$) rispetto al placebo. Tuttavia, la metformina non ha ridotto il punteggio z mediano del peso neonatale alla nascita (esito primario) o l'incidenza del diabete gestazionale. Non c'erano differenze significative tra i gruppi nell'incidenza di altre complicanze della gravidanza o di esiti avversi fetali o neonatali [23].

Esistono diverse possibili spiegazioni per il mancato impatto di questi studi sul peso alla nascita o sul diabete gestazionale. In primo luogo, la metformina è stata iniziata tardi nel primo trimestre ed è possibile che l'effetto benefico si verifichi quando assunta appena dopo il concepimento. L'evidenza di donne con ovaio policistico che ricevono metformina prima o durante il concepimento indica una riduzione del rischio di GDM [7]. In secondo luogo, è possibile che un effetto benefico sul peso alla nascita richieda una dose elevata di metformina (2500-3000 mg/die) e che troppo poche donne in questi studi hanno as-

sunto questa dose per un periodo sufficientemente lungo. Le donne con obesità in gravidanza possono rappresentare un gruppo eterogeneo con diversi gradi di resistenza agli effetti insulino-sensibilizzanti della metformina. I polimorfismi genetici nei geni trasportatori dell'assorbimento del farmaco sono stati chiamati in causa come possibile meccanismo di variazione della risposta alla metformina [24].

Un'altra possibilità è che l'impatto della metformina si manifesti nella prima infanzia piuttosto che alla nascita. Sono stati riportati cambiamenti benefici nella composizione corporea dei bambini esposti alla metformina in utero nello studio MiG a 2 anni di follow-up (MiG TOFU) [25]. Si possono osservare dei risultati simili nei figli di donne che hanno partecipato agli studi EMPOWaR o *Metformin in Obese non-diabetic Pregnant women* (MOP) - studi che sono ancora in corso.

Abbiamo voluto verificare l'ipotesi che la metformina riduca l'incidenza di GDM e le caratteristiche associate della sindrome metabolica nelle donne con una maggiore insulino-resistenza al basale. Abbiamo quindi eseguito un'altra analisi su un sottogruppo di 118 pazienti: sono stati raccolti dei dati sull'insulina materna a digiuno, sull'HOMA-1R, sulla massa grassa viscerale (VFM) e sui marcatori infiammatori. Le loro caratteristiche basali sono riportate nella Figura 1. Queste 118 donne sono state randomizzate a metformina o placebo (59 per ciascun gruppo) [26]. La composizione corporea è stata valutata all'ingresso nello studio, a 28 settimane di gestazione, a termine e postnatale con l'InBodyTM720 utilizzando il metodo di analisi dell'impedenza bioelettrica a multi-frequenza segmentale diretta (metodo DSM-BIA), che è stato convalidato e si correla bene con l'area di grasso intra-addominale valutata mediante TAC [27] e DEXA [28].

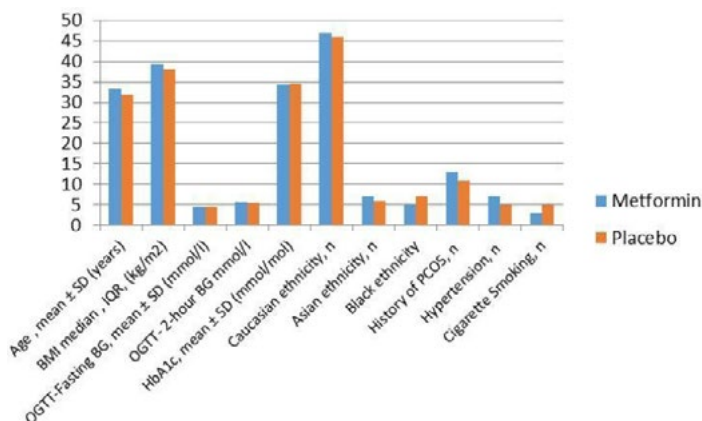


Figura 1. Caratteristiche di base del sottogruppo di 118 donne randomizzate ai gruppi metformina e placebo.

Abbiamo riscontrato che la metformina ha attenuato l'aumento fisiologico dell'insulina a digiuno e dell'HOMA-IR a 28 settimane di gestazione rispetto al placebo (Figura 2). L'aumento di peso gestazionale materno (kg) è stato significativamente ridotto nel gruppo metformina ($3,9 \pm 4,6$ vs. $7 \pm 4,5$; $p: 0.003$). Le variazioni della massa grassa viscerale nei due gruppi sono mostrate nella Figura 3. L'aumento della VFM è stato ridotto nelle donne che hanno ricevuto la metformina, ma non ha raggiunto la significatività statistica. Nel periodo postnatale si è registrata una maggiore diminuzione della massa grassa viscerale nel gruppo metformina ($-8,8 \pm 15,5$ vs. $-0,6 \pm 15,8$; $p: 0.01$).

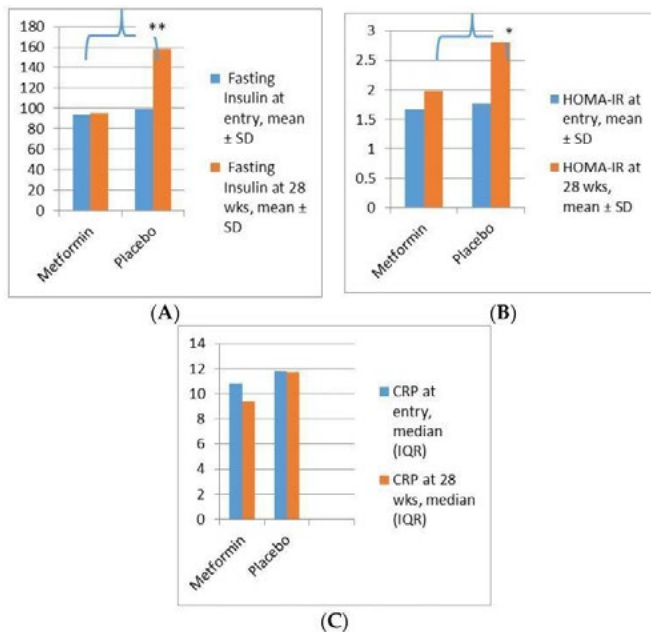


Figura 2. Variazioni di insulina a digiuno, HOMA-IR e proteina Creattiva dal basale alla 28a settimana di gestazione. (A): Variazione dell'insulina a digiuno tra i gruppi metformina e placebo: ** p : 0.009. (B): Variazione dell'HOMA IR tra i gruppi metformina e placebo: * p : 0.03. (C): Variazione della proteina Creattiva tra i gruppi metformina e placebo: p : NS.

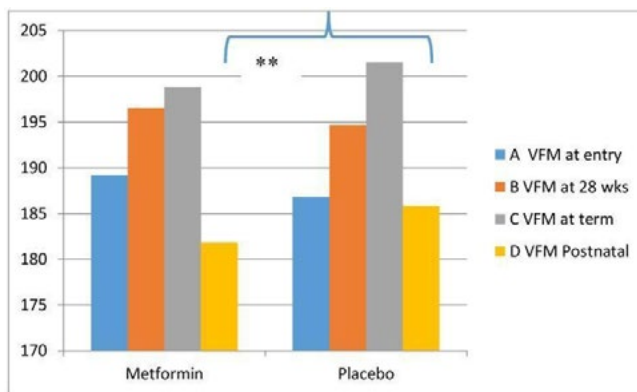


Figura 3. Variazioni della massa grassa viscerale materna all'ingresso (A), a 28 settimane (B), a termine (C) e dopo la gravidanza (D) (** p = 0,01).

Gli esiti gravidici e neonatali sono illustrati nelle Figure 4 e 5. Se stratificate come insulino-resistenza elevata (HOMA IR > 75° percentile) o normale, solo 1 (6,6%) delle 15 donne con insulino-resistenza materna elevata assegnate alla metformina ha sviluppato GDM rispetto a 4 (44,4%) delle nove donne con insulino-resistenza materna elevata assegnate al placebo ($p: 0,04$). Le donne con l'insulino-resistenza più grave all'ingresso nello studio, assegnate al placebo, avevano un rischio notevolmente aumentato di GDM (OR: 5,7 (1,2-27,5)). Tuttavia, l'incidenza complessiva di GDM non è stata ridotta in modo significativo dal trattamento con metformina se modulata in base all'insulino-resistenza materna al basale. Rimane possibile che i consigli sullo stile di vita offerti a entrambi i gruppi abbiano offuscato l'osservazione dell'effetto reale sul GDM e che siano necessari numeri più grandi per mostrare una differenza significativa.

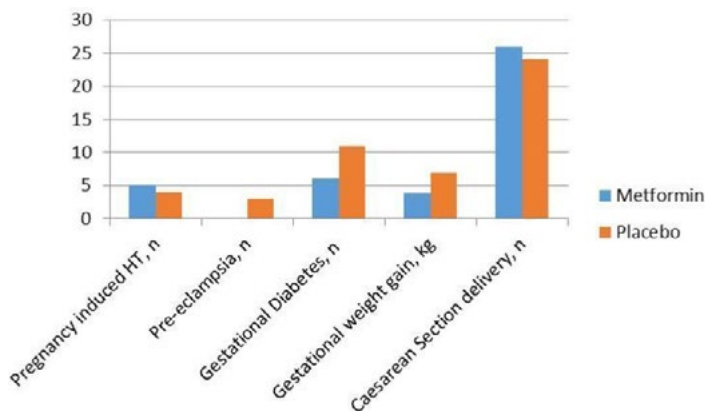


Figura 4. Esiti della gravidanza nelle donne, randomizzati tra i gruppi metformina e placebo.

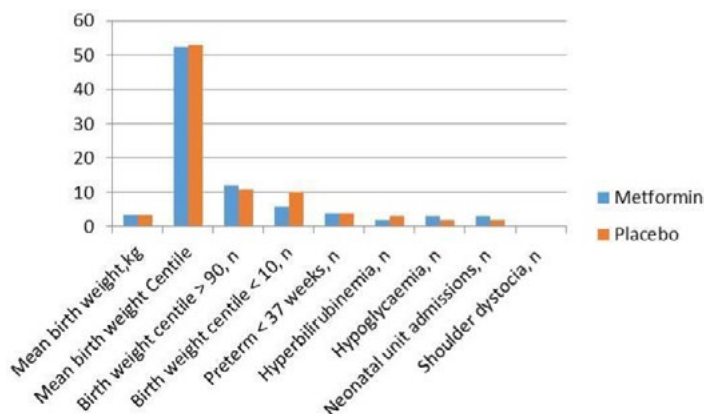


Figura 5. Esiti neonatali nelle donne, randomizzati tra i gruppi metformina e placebo.

La riduzione del tasso di preeclampsia osservata nello studio MOP contrasta con l'assenza di effetti nell'EMPOWaR. Una spiegazione di questa differenza è che l'aumento di peso gestazionale è stato ridotto nel MOP ma non nell'EMPOWaR [22,23]. In una recente meta-analisi su metformina e rischio di preeclampsia si è vista l'associazione tra un minore aumento di peso materno e una riduzione del tasso di preeclampsia [29].

4. EVENTI AVVERSI

Non è stata riscontrata una differenza significativa nell'incidenza di eventi avversi gravi tra i gruppi, ma l'incidenza di effetti collaterali come nausea, vomito e diarrea è stata maggiore nel gruppo metformina rispetto al gruppo placebo. Undici pazienti che ricevevano metformina e quattro che ricevevano placebo hanno lamentato nausea e vomito. Analogamente, un numero maggiore di pazienti nel gruppo metformina ha lamentato diarrea (nove pazienti) rispetto al gruppo placebo (due pazienti). In tre pazienti, una nel gruppo metformina e due nel gruppo placebo, l'ecografia fetale ha mostrato una restrizione della crescita con peso fetale stimato < 5° percentile e studi Doppler fetali

anormali. I farmaci dello studio sono stati sospesi in queste pazienti come previsto dalle linee guida del protocollo. I farmaci dello studio sono stati iniziati tra le 12 e le 18 settimane di gestazione. La percentuale di donne che assumevano > 2500 mg di metformina al giorno era complessivamente dell'88,1%.

4.1. METFORMINA NEL DIABETE GESTAZIONALE

Il diabete in gravidanza può essere pre-gestazionale, ovvero quando una donna con diabete conclamato rimane incinta, o gestazionale, tradizionalmente definito come “intolleranza ai carboidrati di gravità variabile con insorgenza o primo riconoscimento durante la gravidanza”. L'Associazione Internazionale dei Gruppi di Studio sul Diabete e la Gravidanza (IADPSG), l'ADA e altri hanno recentemente cercato di distinguere le donne con probabile DM preesistente riconosciuto per la prima volta durante la gravidanza (diabete manifesto) dalle manifestazioni transitorie di insulino-resistenza legate alla gravidanza (diabete gestazionale) [30]. La prevalenza del diabete gestazionale (GDM) è in aumento in tutto il mondo a causa dell'invecchiamento della popolazione in gravidanza e dell'aumento della prevalenza dell'obesità. La prevalenza nei vari Paesi è difficile da valutare perché attualmente vengono adottati criteri diagnostici diversi [31].

L'evidenza dell'uso della metformina nel diabete gestazionale proviene da studi randomizzati controllati e da studi osservazionali caso-controllo. Lo storico studio *Metformin in Gestational Diabetes* (MiG) ha avuto un grande impatto sulla gestione del GDM in molti Paesi, compreso il Regno Unito [32]. In questo studio, le donne sono state assegnate in modo randomizzato alla metformina o al trattamento abituale, cioè all'insulina. Un'alta percentuale di donne assegnate alla metformina ha richiesto un supplemento di insulina (46%), ma a dosi notevolmente inferiori rispetto alle donne che ricevevano la sola insulina. L'esito primario era un combinato di ipoglicemia neonatale (<2,6 mmol/L), distress respiratorio, necessità di fototerapia, punteggio Apgar di

5 minuti <7 o nascita prematura (prima di 37 settimane), e non era diverso tra i due gruppi di trattamento [32].

L'aumento di peso materno dal reclutamento all'esito secondario è stato significativamente inferiore nelle donne che assumevano metformina rispetto a quelle che assumevano insulina ($0,4 \pm 2,9$ kg nel gruppo metformina vs. $2,0 \pm 3,3$ kg nel gruppo insulina; $p < 0,001$). Anche altri risultati secondari, tra cui il peso alla nascita, l'antropometria neonatale e le percentuali di bambini grandi per l'età gestazionale (>90° percentile) erano simili nei gruppi metformina e insulina. Tuttavia, i tassi di ipoglicemia grave (<1,6 mmol/L) erano ridotti nel gruppo metformina rispetto a quello insulina [32].

Lo studio MiG ha anche rilevato che l'accettabilità da parte delle pazienti era molto più alta per la metformina che per l'insulina; quando è stato chiesto loro se l'avrebbero scelta di nuovo per le gravidanze successive, il 77% delle donne che assumevano la metformina ha risposto di sì, contro solo il 27% di quelle che assumevano l'insulina. Gli effetti collaterali gastrointestinali della metformina hanno costretto 32 donne (8,8%) a ridurre la dose, ma solo sette (1,9%) hanno dovuto interrompere il trattamento [32].

Alla luce dei risultati del MiG, abbiamo condotto uno studio osservazionale caso-controllo confrontando gli esiti della gravidanza in 100 donne con GDM trattate esclusivamente con metformina rispetto a 100 con GDM trattate esclusivamente con insulina e abbinate per età, peso ed etnia [33]. Entrambi i gruppi presentavano fattori di rischio materni di base simili. L'incidenza dell'ipertensione gestazionale, della pre-eclampsia, dell'induzione del travaglio e del tasso di parti cesarei erano simili ma, come nello studio MiG, l'aumento medio di peso materno dal reclutamento al termine era significativamente inferiore nel gruppo metformina. Gli esiti della gravidanza nelle donne trattate con la sola metformina hanno dimostrato una minore incidenza di prematurità, ittero neonatale e ricovero in unità neonatale, con un miglioramento complessivo della morbidità neonatale rispetto alle donne trattate con la sola insulina. Non è stata riscontrata

una differenza significativa nell'incidenza di macrosomia fetale tra i due gruppi di donne [33].

In un altro studio caso-controllo, abbiamo confrontato gli esiti di 324 donne GDM trattate con metformina con 175 donne GDM gestite solo con misure dietetiche e abbinate per età ed etnia [34]. Nonostante la maggiore intolleranza al glucosio e quindi l'aumento del rischio materno nel gruppo trattato con metformina, la proporzione di bambini macrosomici (peso alla nascita [BW] centile $> 90^{\circ}$ centile) e piccoli per l'età gestazionale (SGA) (BW $< 10^{\circ}$ centile) in questo gruppo era significativamente inferiore rispetto alle donne trattate con la sola dieta (12,7% contro 20%; $p < 0,05$ [macrosomia]; 7,7% contro 14,3% [SGA] $p < 0,05$) [34].

Quando si confronta la metformina con altri trattamenti, i livelli di glicemia postprandiale possono essere importanti; è degno di nota il fatto che in una meta-analisi di tre studi randomizzati e controllati, su pazienti affetti da GDM, sia stata osservata una minore glicemia postprandiale nei pazienti trattati con metformina rispetto a quelli trattati con insulina, anche se queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica [35]. In una recente revisione sistematica, la metformina non ha aumentato il tasso di parto pretermine o cesareo, né il rischio di bambini piccoli per l'età gestazionale [36]. Tuttavia, la metformina è stata associata a un minor rischio di neonati grandi per l'età gestazionale, di ipoglicemia neonatale e di ricovero in unità di terapia intensiva neonatale, nonché a una riduzione dei tassi di ipertensione indotta dalla gravidanza [36].

Nella sua ultima guida (2015), il NICE invita a “prescrivere la metformina alle donne con diabete gestazionale se non vengono raggiunti entro 1-2 settimane gli obiettivi di glucosio nel sangue con la modifica della dieta e l'esercizio fisico. Offrire insulina invece di metformina alle donne con diabete gestazionale se la metformina è controindicata o inaccettabile per la donna.” [1].

4.2. METFORMINA PER LE DONNE CON DIABETE DI TIPO 2

Sebbene non siano attualmente disponibili prove di studi randomizzati e controllati che valutino l'uso della metformina in donne in gravidanza con diabete di tipo 2, i medici avranno molta familiarità con lo scenario clinico di una donna il cui diabete è ben controllato con la metformina e si presenta all'inizio della gravidanza. In questa situazione, l'interruzione della metformina rischia di esporre il feto ai rischi dell'iperglicemia. In due meta-analisi di studi osservazionali non è stato riscontrato alcun aumento delle malformazioni congenite o della mortalità neonatale [37,38]. Al contrario, Hellmuth e colleghi (2000) hanno riportato un aumento della mortalità perinatale e della preeclampsia in uno studio retrospettivo su 50 donne con diabete di tipo 2 che assumevano metformina, confrontate con quelle trattate con sulfoniluree o insulina [39]. Tuttavia, tra le donne che assumevano metformina c'erano più obese rispetto agli altri gruppi di trattamento, il che potrebbe aver confuso i risultati. Più recentemente, Hughes e Rowan (2006) non hanno riportato alcuna differenza negli esiti materni e fetali nelle donne che assumevano metformina rispetto a quelle che assumevano insulina, nonostante il gruppo metformina fosse a più alto rischio al basale di esiti avversi [40]. In un altro studio osservazionale, Ekpebe-gh e colleghi hanno analizzato 379 donne con diabete di tipo 2 che hanno assunto farmaci per via orale tra il 1991 e il 2000 in Sudafrica [41]. Gli autori hanno riscontrato un'elevata mortalità perinatale (125 eventi ogni 1000 nascite) nelle donne trattate con agenti orali (sulfoniluree o sulfoniluree più metformina) ma non con la sola metformina. L'insulina, invece, sia dopo gli agenti orali che dopo la dieta, è stata associata a una bassa mortalità perinatale [41].

Attualmente, lo studio multicentrico canadese MiTy sta valutando il possibile beneficio dell'aggiunta di metformina all'insulina per il diabete di tipo 2 nel primo o secondo trimestre [42]. L'esito primario è un esito neonatale composito di perdita della gravidanza, parto pretermine, lesioni alla nascita, distress respira-

torio moderato/grave, ipoglicemia neonatale o ricovero in unità di terapia intensiva neonatale per più di 24 ore. Lo studio mira a reclutare 500 partecipanti [42].

Il NICE (2015) raccomanda che le donne con diabete di tipo 2 preesistente possano ricevere la metformina come aggiunta o alternativa all'insulina nel periodo preconcezionale e durante la gravidanza, quando i probabili benefici derivanti da un migliore controllo del glucosio superano i potenziali danni [1]. Man mano che le prove di efficacia del trattamento si amplieranno, questo equilibrio sarà definito più chiaramente.

4.3. METFORMINA PER LE DONNE CON PCOS

È sempre più evidente che l'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza svolgono un ruolo centrale nella patogenesi della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) [43]. Le donne affette da PCOS sono più resistenti all'insulina rispetto alle donne di peso equivalente con ovaie normali [44]. L'obesità associata alla PCOS riduce le possibilità di concepimento e la risposta ai trattamenti di fertilità e aumenta il rischio di aborto spontaneo e GDM [45].

La metformina ha un ruolo consolidato nella gestione della PCOS, essendo utilizzata per indurre l'ovulazione, ridurre i tassi di aborto, prevenire la restrizione della crescita fetale e migliorare le associazioni metaboliche come l'intolleranza al glucosio [46]. Poiché la metformina può essere utilizzata prima del concepimento, è rassicurante che non vi siano prove di teratogenicità. Una meta-analisi dell'esposizione alla metformina nel primo trimestre di vita in 351 donne non ha rilevato alcun aumento dei difetti alla nascita [16].

Le prove di efficacia per l'uso della metformina nella PCOS derivano principalmente da studi caso-controllo con risultati occasionalmente contrastanti. Fa eccezione uno studio randomizzato controllato con placebo in cui 257 donne con PCOS hanno ricevuto metformina (500 mg due volte al giorno aumentando a 1000 mg due volte al giorno) o placebo dal primo trimestre al parto [47]. Gli sperimentatori non hanno riscontrato differen-

ze nell'esito primario, che era un combinato di preeclampsia, GDM e parto pretermine [47].

Potrebbe essere necessario iniziare la metformina prima della gravidanza e somministrarla a dosi più elevate per ridurre le complicanze legate alla gravidanza. Così, De Leo e colleghi (2011) in uno studio prospettico su 98 donne con PCOS in cui la metformina (1700-3000 mg/die) è stata somministrata da prima del concepimento fino alla 37esima settimana di gravidanza, hanno riportato una riduzione significativa delle complicanze della gravidanza, come il diabete gestazionale e l'ipertensione gestazionale rispetto a 110 controlli in gravidanza [48]. La riduzione della preeclampsia non è stata statisticamente significativa e i punteggi medi di Apgar, il peso e la lunghezza del neonato erano simili tra i due gruppi [48]. Sono state dimostrate delle riduzioni delle complicanze legate alla gravidanza anche da Khattab et al. (2011), che hanno confrontato 200 donne PCOS non diabetiche che avevano concepito con la metformina e l'avevano continuata (1000-2000 mg/die) per tutta la gravidanza con 160 donne che avevano concepito in modo simile con la metformina, ma l'avevano interrotta quando si erano trovate in gravidanza [49]. I ricercatori hanno riscontrato una riduzione statisticamente significativa della preeclampsia (OR: 0,35, 95% CI: 0,13-0,94) e del GDM (OR: 0,17, 95% CI: 0,07-0,37) in coloro che hanno continuato la metformina [49]. In un altro studio, l'assunzione di metformina per tutta la gravidanza ha comportato una riduzione della ridotta crescita fetale, GDM, travaglio pretermine e un aumento dei nati vivi [50]. Non sono state segnalate anomalie congenite, morti intrauterine o nati morti.

La metformina può anche ridurre le perdite precoci di gravidanza. Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati che confrontavano i trattamenti di induzione dell'ovulazione ha concluso che il clomifene più la metformina era più efficace del solo clomifene in termini di ovulazione e gravidanza [51].

4.4. POSSIBILE IMPATTO SUI BAMBINI A SEGUITO DI ESPOSIZIONE IN UTERO ALLA METFORMINA

L'uso della metformina in gravidanza può avere effetti benefici, neutri o deleteri a lungo termine sulla prole? Al momento non è possibile dare una risposta definitiva. L'evidenza suggerisce che l'esposizione intrauterina all'iperglicemia del diabete comporta un aumento del rischio di obesità infantile e di diabete in età avanzata, al di là di qualsiasi rischio attribuibile a fattori genetici [52,53]. Questi neonati sono insulino-resistenti [54]. Si potrebbe quindi ipotizzare che l'insulino-resistenza derivante da cambiamenti epigenetici e dalla programmazione della nascita possa essere invertita dalla metformina.

Una prova a favore di questa teoria proviene dal follow-up dei neonati delle donne dello studio MiG, esaminati a 2 anni di età [25]. I neonati esposti alla metformina presentavano un aumento del grasso sottocutaneo, valutato attraverso le pieghe cutanee sottoscapolari e bicipitali, rispetto ai neonati non esposti, mentre il grasso corporeo totale era simile. I ricercatori del MiG hanno ipotizzato che questa sia una distribuzione del grasso più sana [25]. Se effettivamente questi bambini avessero meno grasso viscerale, dovrebbero essere più sensibili all'insulina.

Sono chiaramente necessari studi a più lungo termine. Il follow-up a otto anni di 12 figli di madri con PCOS esposti alla metformina durante la gravidanza ha mostrato un aumento della glicemia a digiuno, della pressione arteriosa sistolica e una riduzione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) rispetto al placebo [55]. Il significato di questi risultati non è chiaro, dato il numero esiguo di casi.

Recentemente, i ricercatori del MiG hanno riferito la composizione corporea e gli esiti metabolici a 7 anni (109/181 bambini di Adelaide) e a 9 anni (99/396 bambini di Auckland) di età [56]. A 7 anni, non sono state riscontrate differenze nelle misure.

A 9 anni, i bambini esposti alla metformina presentavano un aumento del peso, delle circonferenze delle braccia e della vita, del rapporto vita/altezza ($p < 0,05$), dell'indice di massa corpo-

rea, della piega cutanea dei tricipiti ($p: 0,05$), della massa grassa alla DEXA e della massa magra ($p: 0,07$) [56]. La percentuale di grasso corporeo è risultata simile con la DEXA e la bioimpedenza. Il tessuto adiposo viscerale e il grasso epatico erano simili alla risonanza magnetica (RM). I marcatori metabolici, tra cui HbA1c, glucosio a digiuno, lipidi a digiuno, adiponectina e leptina, erano tutti simili. Il significato di questi risultati in termini di rischio cardiovascolare a lungo termine è incerto.

È importante notare che gli effetti del diabete in gravidanza sull'obesità infantile possono manifestarsi solo dopo i 6-9 anni [57]. Il follow-up programmato della prole negli studi EMPO-WaR e MOP potrebbe fare maggiore chiarezza, poiché questi studi hanno confrontato la metformina con il placebo piuttosto che con l'insulina. Lo studio MiTy Kids valuterà i figli di madri con diabete di tipo 2 che ricevono metformina in aggiunta all'insulina.

5. SINTESI

La metformina in gravidanza non aumenta le anomalie congenite ed è generalmente ben tollerata. Gli effetti collaterali gravi sono molto rari. Nel GDM, poiché riduce l'aumento di peso materno rispetto all'insulina, la metformina è oggi l'opzione preferita se gli obiettivi di glucosio non sono raggiunti con le misure dietetiche. Questo vale soprattutto per il numero crescente di donne obese. Può essere tranquillamente aggiunta all'insulina per le donne non adeguatamente controllate con la sola insulina e consente di utilizzare dosi inferiori di insulina.

Per le donne con diabete di tipo 2 in gravidanza, i rischi sono significativamente più elevati rispetto al GDM. Le prove di efficacia per il processo decisionale sono più limitate, ma in assenza di prove a favore dell'insulina, la metformina dovrebbe essere continuata per le donne che già la assumono. Potrebbe essere necessario aggiungere l'insulina se non si raggiungono gli obiet-

tivi di glucosio. Attendiamo con interesse i risultati dello studio MiTy in corso.

La metformina iniziata prima della gravidanza e continuata fino al termine nelle donne con PCOS ha benefici sia per la madre (riduzione del GDM, dell'ipertensione gestazionale, del travaglio pretermine) sia per il feto in via di sviluppo (riduzione della perdita precoce della gravidanza, ritardo di crescita fetale).

Al momento non raccomandiamo la metformina per le donne in gravidanza non diabetiche con obesità. Non sappiamo se l'uso preconcezionale di metformina in dosi maggiori sarebbe stato efficace nel ridurre i percentili di peso alla nascita. La riduzione della preeclampsia osservata nello studio MOP è interessante e necessita di ulteriori studi.

La questione in gran parte irrisolta è l'impatto a lungo termine dell'esposizione intrauterina alla metformina sullo sviluppo infantile. I risultati del MiG TOFU a 9 anni potrebbero essere interpretati come un effetto neutro, poiché il grasso corporeo, il tessuto adiposo viscerale e il grasso epatico erano simili nei gruppi metformina e insulina. Al contrario, l'inaspettato riscontro di un aumento dell'indice di massa corporea nella prole esposta a metformina potrebbe indicare un aumento del rischio di obesità infantile. Il basso tasso di follow-up, tuttavia, rende i risultati difficili da interpretare. Per sanare i dubbi attuali serviranno degli studi di follow-up a lungo termine, attualmente in corso, che includano i figli delle madri coinvolte negli studi sull'obesità.

11. ASSOCIAZIONE DEGLI ESITI DELLA GRAVIDANZA IN DONNE CON DIABETE DI TIPO 2 TRATTATE CON METFORMINA RISPETTO ALL'INSULINA DURANTE LA GRAVIDANZA

Tratto e tradotto da:

Lin, S. F., Chang, S. H., Kuo, C. F., Lin, W. T., Chiou, M. J., & Huang, Y. T. (2020). *Association of pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes treated with metformin versus insulin when becoming pregnant*. BMC pregnancy and childbirth, 20(1), 512.



<https://doi.org/10.1186/s12884-020-03207-0>

Abstract

- *Premesse.* L'uso della metformina in gravidanza è controverso perché la metformina attraversa la placenta e la sicurezza sul feto non è assodata. Questo studio retrospettivo mira a confrontare gli esiti della gravidanza in donne con diabete di tipo 2 preesistente sottoposte a metformina o a trattamento insulinico standard.
- *Metodi.* La coorte di questo studio basato sulla popolazione comprende donne di età compresa tra 20 e 44 anni con diabete di tipo 2 preesistente e gravidanze singole, ed è stato svolto a Taiwan tra il 2003 e il 2014. I soggetti sono stati classificati in tre gruppi mutuamente esclusivi in base ai trattamenti per la riduzione del glucosio ricevuti prima e dopo la gravidanza: gruppo insulina, gruppo switching (da metformina a insulina) e gruppo metformina. Un modello di equazione di stima generalizzata aggiustato per età della paziente, durata del diabete di tipo 2, ipertensione, iperlipidemia, retinopatia e uso di aspirina è stato utilizzato per stimare il rapporto di probabilità aggiustato (aOR) e l'intervallo di confidenza al 95% (CI) degli esiti avversi della gravidanza.
- *Risultati.* Sono state considerate 1166 gravidanze, divise nei 3 gruppi insulina ($n = 222$), switching ($n = 318$) e metformina ($n = 626$). Il gruppo insulina e il gruppo switching hanno avuto esiti di gravidanza simili

sia per la madre che per il feto, compreso il rischio di parto cesareo primario, l'ipertensione correlata alla gravidanza, la preeclampsia, il parto pretermine (< 37 settimane), il parto molto pretermine (< 32 settimane), il basso peso alla nascita (< 2500 g), l'alto peso alla nascita (> 4000 g), l'elevata età gestazionale e le malformazioni congenite. Il gruppo metformina aveva un rischio inferiore di parto cesareo primario (aOR = 0,57; 95% CI, 0,40-0,82) e di malformazioni congenite (aOR, 0,51; 95% CI; 0,27-0,94) e un rischio simile per gli altri esiti rispetto al gruppo insulina.

- **Conclusioni.** La terapia con metformina non è stata associata a un aumento degli esiti avversi della gravidanza nelle donne con diabete di tipo 2 rispetto alla terapia insulinica standard.

Parole chiave

Esito della gravidanza, Metformina, Insulina

1. PREMESSE

Il diabete di tipo 2 in gravidanza è una preoccupazione crescente, poiché la prevalenza del diabete di tipo 2 nelle donne più giovani è in aumento e il diabete di tipo 2 in gravidanza vede un rischio maggiore di esiti avversi della gravidanza [1, 2]. Il raggiungimento di un controllo ottimale del glucosio prima e durante la gravidanza è fondamentale per ridurre al minimo l'insorgenza di complicanze della gravidanza [3]. Le modifiche dello stile di vita, tra cui la terapia medico-nutrizionale e l'aumento dell'attività fisica, sono importanti nella gestione del diabete di tipo 2; tuttavia, gli interventi sullo stile di vita sono solitamente insufficienti per raggiungere gli obiettivi glicemici in molte pazienti e spesso è necessaria la farmacoterapia [3, 4].

L'insulina è il farmaco standard per la gestione del diabete di tipo 2 in gravidanza perché è efficace per il controllo glicemico e non attraversa la placenta [3]. Tuttavia ci sono alcuni ostacoli all'uso di insulina, tra cui la fobia dell'iniezione [5]. La metfor-

mina è un agente orale per la riduzione del glucosio che non aumenta il rischio di ipoglicemia e rappresenta il trattamento farmacologico di prima linea per i pazienti con diabete di tipo 2 [6-8]. La sicurezza dell'uso della metformina in gravidanza è stata confermata in donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), diabete mellito gestazionale (GDM) e obesità [9-14]. Tuttavia, l'uso della metformina in gravidanza rimane controverso perché la metformina attraversa liberamente la placenta e raggiunge nel feto concentrazioni equivalenti a quelle della madre [15, 16]. Le linee guida statunitensi suggeriscono di sospendere la metformina e di iniziare l'insulina il prima possibile quando si verifica una gravidanza in pazienti con diabete di tipo 2 [3]. Le attuali linee guida australiane, tuttavia, sono meno restrittive [17].

In questo studio abbiamo utilizzato i database delle coorti di popolazione nazionali di Taiwan per confrontare gli esiti della gravidanza nelle donne che hanno ricevuto la metformina o il trattamento insulinico standard durante la gravidanza.

2. METODI

2.1 FONTI DI DATI

L'assicurazione sanitaria nazionale di Taiwan (NHI) è un sistema unificato istituito nel 1995 che fornisce una copertura sanitaria universale a oltre il 99% dei residenti a Taiwan (circa 23,5 milioni di persone), compresi tutti i cittadini e gli stranieri che vivono a Taiwan per più di 6 mesi [18]. Questo studio ha analizzato i dati del database NHI di Taiwan, avviato nel 1997 dall'amministrazione NHI per facilitare la ricerca sull'assistenza sanitaria. Questo database contiene informazioni complete sui profili demografici dei pazienti (data di nascita, sesso, luogo di residenza e fascia di reddito), informazioni cliniche dettagliate (diagnosi associate a cure e interventi ospedalieri e ambulatoriali), farmaci e interventi chirurgici prescritti e spese sostenute. L'identificazione personale è stata anonimizzata ma mantenuta

coerente tra i database del NHI e altri set di dati governativi per facilitare un collegamento preciso [19].

Il set di dati del Registro delle nascite di Taiwan è stato incluso in questo studio per l'analisi degli esiti della gravidanza. Questi dati contengono caratteristiche dettagliate della nascita della madre e del feto, tra cui metodo di parto, età gestazionale, peso alla nascita, punteggio Apgar, malformazioni congenite e nati morti. A Taiwan, dal 1995 gli ostetrici sono tenuti a comunicare al Ministero della Salute e del Welfare questi dati per i feti a ≥ 20 settimane di gestazione. È stato dimostrato che i dati del Registro delle nascite di Taiwan hanno un'elevata validità [20]. L'uso per questo studio di entrambi i database è stato approvato dal Centro di scienza dei dati sulla salute e il benessere, Ministero della salute e del benessere, Taiwan.

2.2 COORTE DI STUDIO

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati del Taiwan NHI claim dataset e del Birth Registry dataset tra il 1° gennaio 2003 e il 31 dicembre 2014. La strategia di selezione dei casi per stabilire la popolazione dello studio è stata la seguente. In entrambi i database sono state identificate gravidanze singole a ≥ 20 settimane di gestazione in donne di età compresa tra 20 e 44 anni. Sono state identificate le donne in gravidanza con diabete di tipo 2 pre-esistente (codici della *Classificazione Internazionale delle Malattie, Nona Revisione, Modifica Clinica* [ICD-9-CM]: 250. × 0, 250. × 2) provenienti da richieste di rimborso ambulatoriali e di ricovero. Sono state escluse le donne che avevano ricevuto una diagnosi di diabete di tipo 1 (codici ICD-9-CM: 250. × 1, 250. × 3) prima della gravidanza. I farmaci prescritti sono stati identificati utilizzando i codici nazionali dei farmaci nel set di dati NHI. In questo studio sono stati inclusi tre gruppi di trattamento: 1) hanno ricevuto insulina (insulina umana, insulina lispro, insulina aspart, insulina glulisina, insulina detemir o insulina glargine) e nessun farmaco antidiabetico orale (metformina, sulfoniluree, inibitore della dipeptidil peptidasi 4, tiazolidinedioni, secretagoghi dell'insulina

o inibitori dell' α -glucosidasi) prima e dopo la gravidanza (gruppo insulina); 2) hanno ricevuto metformina ma non insulina prima della gravidanza e sono passati all'insulina dopo la gravidanza (gruppo switching); e 3) hanno ricevuto metformina ma non insulina prima e dopo la gravidanza (gruppo metformina) (Fig. 1). 1). Gli ipoglicemizzanti orali (ad esempio, le sulfoniluree) potevano essere somministrati in concomitanza con la metformina.

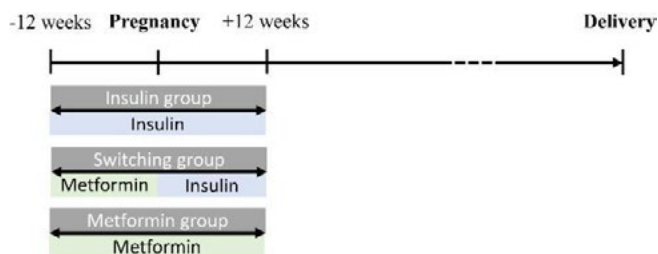


Figura 1. Tre gruppi di studio in base ai regimi di riduzione del glucosio

2.3 COVARIATE

Sono state identificate e incluse nella nostra analisi le covariate che potrebbero potenzialmente influenzare gli esiti della gravidanza, tra cui l'età della paziente, la durata del diabete di tipo 2, le comorbidità (ipertensione, iperlipidemia, retinopatia) e l'uso di aspirina (vedere Tabella supplementare S1). È stata determinata la proporzione di soggetti che facevano uso di agenti lipidici (statine, ezetimibe o fibrati) e antipertensivi (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, bloccanti del recettore dell'angiotensina, β -bloccanti, calcio-antagonisti, diuretici tiazidici, diuretici dell'ansa o diuretici risparmiatori di potassio) (vedi Tabella supplementare S2). La nostra analisi statistica non è stata aggiustata per gli agenti che abbassano i lipidi e gli agenti antipertensivi perché la dislipidemia e l'ipertensione erano considerate covariate. L'aspirina è stata inclusa tra le covariate perché è stato dimostrato che l'uso di aspirina in gravidanza riduce il rischio di preeclampsia [21]. La nefropatia e la neuropatia non sono state considerate covariate, dato che gli eventi erano limitati.

2.4 RISULTATI DELLO STUDIO

Gli esiti avversi della gravidanza della madre e del feto, tra cui il parto cesareo primario, l'ipertensione correlata alla gravidanza, la preeclampsia, il parto pretermine (< 37 settimane), il parto molto pretermine (< 32 settimane), il basso peso alla nascita (< 2.500 g), l'alto peso alla nascita (> 4.000 g), il piccolo per l'età gestazionale, il grande per l'età gestazionale, le malformazioni congenite, il punteggio Apgar < 7 a 5 minuti e il parto morto sono stati identificati nei set di dati NHI e del Registro delle nascite.

2.5 ANALISI STATISTICHE

Le caratteristiche delle pazienti sono state analizzate per determinare la media e la deviazione standard (SD), la mediana e l'intervallo interquartile (IQR) per le variabili continue e la frequenza per le variabili dicotomiche. I tassi di incidenza grezzi degli eventi avversi in gravidanza sono stati calcolati utilizzando il numero di eventi diviso per il numero totale di gravidanze per ciascun gruppo. Le informazioni relative agli eventi con meno di 5 casi non erano disponibili a causa della politica di utilizzo dei dati del dataset NHI.

La nostra analisi primaria ha riguardato le donne che avevano un diabete di tipo 2 preesistente ed erano eleggibili per questo studio. Abbiamo condotto due analisi di sottogruppo, una limitata alla coorte primaria che aveva il diabete di tipo 2 da meno di 3 anni e l'altra limitata alle utilizzatrici di metformina che ricevevano la metformina come monoterapia. I rischi di esiti avversi della gravidanza nel gruppo di switching e nel gruppo metformina sono stati confrontati con il gruppo insulina come riferimento. I rapporti di probabilità aggiustati (aOR [*Adjusted Odds Ratio*]) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) sono stati calcolati utilizzando equazioni di stima generalizzate per ciascuno degli esiti della gravidanza aggiustati per le covariate utilizzando SAS (versione 9.4; SAS Institute, Inc). Il livello di significatività statistica in questo studio è stato fissato a $p < 0,05$.

3. RISULTATI

3.1 CARATTERISTICHE MATERNE

Le gravidanze incluse nell'analisi primaria in base alla strategia di selezione dei casi sono state 1166, di cui 222 nel gruppo insulina, 318 nel gruppo switching e 626 nel gruppo metformina. Le caratteristiche basali delle pazienti di questi tre gruppi di trattamento sono riportate nella Tabella 1.

	Gruppo Insulina (n = 222)	Gruppo di commutazione (n = 318)	Gruppo Metformina (n = 626)
Età alla gravidanza, y, media (SD)	34.48 (4.02)	34.05 (4.23)	33.51 (4.31)
Età alla gravidanza, y, n. (%)			
20-29	29 (13.06)	48 (15.09)	129 (20.61)
30-34	86 (38.74)	124 (38.99)	258 (41.21)
35-39	90 (40.54)	123 (38.68)	189 (30.19)
40-44	17 (7.66)	23 (7.23)	50 (7.99)
Durata del diabete, anni, mediana (IQR)	3.65 (4.58)	3.10 (3.84)	1.49 (3.34)
Comorbidità al basale, n. (%)			
Iperensione	46 (20.72)	84 (26.42)	114 (18.21)
Iperlipidemia	110 (49.55)	157 (49.37)	145 (23.16)
Retinopatia	24 (10.81)	21 (6.60)	26 (4.15)
Nefropatia	< 5 (< 2.25)a	< 5 (< 1.57)a	8 (1.28)
Neuropatia	5 (2.25)	< 5 (< 2.25)a	0 (0)
Farmaci al basale, n. (%)			

Aspirina	5 (2.25)	9 (2.83)	48 (7.67)
Statina	17 (7.66)	50 (15.72)	38 (6.07)
Ezetimibe	< 5 (< 2.25) ^a	< 5 (< 1.57) ^a	0 (0)
Fibrato	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ACEI/ARB	7 (3.15)	18 (5.66)	26 (4.15)
Beta-bloccanti	< 5 (< 2.25) ^a	10 (3.14)	19 (3.04)
Bloccanti del canale del calcio	9 (4.05)	27 (8.49)	24 (3.83)
Diuretici ^b	< 5 (< 2.25) ^a	< 5 (< 1.57) ^a	12 (1.92)

Tabella 1. Caratteristiche della coorte di studio. SD deviazione standard, IQR intervallo interquartile, ACEI inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ARB bloccante del recettore dell'angiotensina II. ^a Secondo la policy di utilizzo dei dati, non erano disponibili le informazioni per gli eventi che coinvolgono < 5 casi. ^b Compresi i diuretici tiazidici, i diuretici dell'ansa e i diuretici risparmiatori di potassio

3.2 ESITI DELLA GRAVIDANZA

L'incidenza degli esiti negativi della gravidanza in ciascun gruppo è presentata nella Tabella 2. Utilizzando il gruppo insulina come riferimento sono stati calcolati i rischi di esiti negativi della gravidanza nel gruppo switching e nel gruppo metformina; il calcolo è stato fatto utilizzando equazioni di stima generalizzate, aggiustando per età della paziente, durata del diabete di tipo 2, ipertensione, iperlipidemia, retinopatia e uso di aspirina (Tabella 3). Rispetto al gruppo insulina, il gruppo switching aveva un rischio simile di parto cesareo primario, ipertensione correlata alla gravidanza, preeclampsia, parto pretermine, parto molto pretermine, basso peso alla nascita, alto peso alla nascita, età gestazionale avanzata e malformazioni congenite. Il gruppo metformina aveva un rischio inferiore di parto cesareo primario (aOR, 0,57; 95% CI, 0,40-0,82; $p = 0,002$) e di malformazioni congenite (aOR, 0,51; 95% CI, 0,27-0,94; $p = 0,032$) rispetto al gruppo insulina. Invece

erano simili sia nel gruppo metformina che nel gruppo insulina i rischi di altri esiti, tra cui ipertensione correlata alla gravidanza, preeclampsia, parto pretermine, parto molto pretermine, basso peso alla nascita, alto peso alla nascita, basse dimensioni per l'età gestazionale, dimensioni eccessive per l'età gestazionale, punteggio Apgar < 7 a 5 minuti e parto di feto morto.

Coorte	Gruppo Insulina (n = 222)	Gruppo di commutazione (n = 318)	Gruppo Metformina (n = 626)
<i>Esito materno, (%)</i>			
Parto cesareo primario	38.74	41.19	23.16
Ipertensione legata alla gravidanza	24.77	29.87	20.77
Preeclampsia	16.67	20.13	13.26
<i>Esito fetale, (%)</i>			
Nascita pretermine (< 37 settimane)	27.93	31.45	23.16
Nascita molto pretermine (< 32 settimane)	4.50	3.77	3.99
Basso peso alla nascita (< 2500 g)	10.36	12.89	10.38
Peso elevato alla nascita (> 4000 g)	13.96	19.18	10.54
Piccolo per l'età gestazionale	6.76	5.66	6.23
Grande per l'età gestazionale	40.54	49.06	34.82
Malformazioni congenite	9.91	7.86	5.27

Punteggio APGAR < 7 a 5 minuti	< 2.25a	2.57	1.81
Parto prematuro	3.60	2.20	2.72

Tabella 2. Incidenza di esiti avversi della gravidanza tra le donne che hanno ricevuto insulina, passaggio da metformina a insulina o terapia con metformina. a Secondo la policy di utilizzo dei dati, le informazioni per gli eventi che coinvolgono < 5 casi non erano disponibili.

Coorte	Gruppo di commutazione (n = 318)a	Gruppo Metformina (n = 626)a
<i>Esito materno</i>		
Parto cesareo primario	1.14 (0.80-1.63)	0.57 (0.40-0.82)
Iperensione legata alla gravidanza	1.26 (0.83-1.92)	0.92 (0.61-1.40)
Preeclampsia	1.24 (0.75-2.05)	0.92 (0.57-1.49)
<i>Esito fetale</i>		
Nascita pretermine (< 37 settimane)	1.21 (0.84-1.75)	1.05 (0.69-1.59)
Parto molto pretermine (< 32 settimane)	0.81 (0.33-2.02)	1.01 (0.42-2.46)
Basso peso alla nascita (< 2500 g)	1.32 (0.76-2.29)	1.30 (0.75-2.25)
Peso elevato alla nascita (> 4000 g)	1.47 (0.92-2.36)	0.91 (0.54-1.53)
Piccolo per l'età gestazionale	–	0.98 (0.51-1.90)
Grande per l'età gestazionale	1.39 (0.96-2.02)	0.99 (0.69-1.42)
Malformazioni congenite	0.75 (0.41-1.37)	0.51 (0.27-0.94)
Punteggio Apgar < 7 a 5 minuti	–	1.55 (0.31-7.67)
Parto prematuro	–	0.82 (0.28-2.36)

Tabella 3. Rapporto di probabilità aggiustato di esiti avversi della gravidanza tra le donne che hanno ricevuto la terapia di commutazione da metformina a insulina o la terapia con metformina rispetto alla terapia con insulina. a Aggiustato per età, durata del diabete di tipo 2, ipertensione, iperlipidemia, retinopatia e uso di aspirina

3.3 ANALISI AGGIUNTIVE

Sono state effettuate due analisi secondarie. In primo luogo, abbiamo esaminato il rischio di esiti dello studio nelle donne con diabete di tipo 2 da meno di 3 anni (Tabella 4). Nel gruppo di passaggio alla metformina c'erano 154 pazienti (48,4%) e 427 pazienti (62,6%) avevano il diabete di tipo 2 noto da meno di 3 anni. Rispetto al gruppo insulina, il gruppo switching presentava rischi correlati alla gravidanza simili per la madre e il feto. Il gruppo metformina aveva rischi inferiori di parto cesareo primario (aOR, 0,50; 95% CI, 0,30-0,83; $p = 0,008$) e di malformazioni congenite (aOR, 0,40; 95% CI, 0,17-0,93; $p = 0,033$) rispetto al gruppo insulina. Sia nel gruppo metformina che nel gruppo insulina è stato osservato un rischio comparabile negli altri esiti della gravidanza. Questi dati sono coerenti con i risultati primari.

Coorte	Gruppo Switching (n = 154) ^a	Gruppo Metformina (n = 427) ^a
<i>Esito materno</i>		
Parto cesareo primario	1.01 (0.59-1.74)	0.50 (0.30-0.83)
Iperensione legata alla gravidanza	1.65 (0.86-3.16)	1.08 (0.55-2.11)
Preeclampsia	1.39 (0.67-2.88)	0.97 (0.44-2.14)
<i>Esito fetale</i>		
Nascita pretermine (< 37 settimane)	1.08 (0.60-1.95)	0.79 (0.43-1.47)
Parto molto pretermine (< 32 settimane)	–	–
Basso peso alla nascita (< 2500 g)	1.26 (0.49-3.22)	1.27 (0.52-3.09)
Peso elevato alla nascita (> 4000 g)	–	–
Piccolo per l'età gestazionale	–	–
Grande per l'età gestazionale	1.43 (0.83-2.49)	0.79 (0.47-1.33)
Malformazioni congenite	0.60 (0.26-1.37)	0.40 (0.17-0.93)

Punteggio Apgar < 7 a 5 minuti	–	–
Parto prematuro	–	0.23 (0.06-0.92)

Tabella 4. Rapporto di probabilità aggiustato degli esiti avversi della gravidanza nelle donne con durata del diabete di tipo 2 < 3 anni che hanno ricevuto la terapia di commutazione da metformina a insulina o la terapia con metformina, confrontato con la terapia insulinica. a) Aggiustato per età, durata del diabete di tipo 2, ipertensione, iperlipidemia, retinopatia e uso di aspirina.

Per analizzare gli effetti del trattamento con metformina e confrontarlo con quello con insulina per quanto riguarda gli esiti della gravidanza, abbiamo limitato le utilizzatrici di metformina nel gruppo di passaggio e nel gruppo metformina a quelle che hanno ricevuto la metformina come monoterapia. Le pazienti che hanno ricevuto la metformina in monoterapia sono state 273 (85,8%) nel gruppo “switching” e 596 (95,2%) nel gruppo “metformina” (Tabella 5). In questa analisi, il gruppo che ha effettuato il passaggio ha avuto un rischio simile di esiti avversi della gravidanza rispetto al gruppo insulina. Il gruppo metformina aveva rischi inferiori di parto cesareo primario (aOR, 0,57; 95% CI, 0,40-0,82; $p = 0,003$) e di malformazioni congenite (aOR, 0,47; 95% CI, 0,25-0,89; $p = 0,021$) rispetto al gruppo insulina. I rischi degli altri esiti della gravidanza erano simili tra il gruppo metformina e il gruppo insulina. Anche i risultati di questa analisi sono coerenti con i risultati primari.

Coorte	Gruppo di commutazione (n = 273)a	Gruppo Metformina (n = 4 Gruppo Metformina (n = 596)a 27)a
Esito materno		
Parto cesareo primario	1.06 (0.73-1.54)	0.57 (0.40-0.82)
Iperensione legata alla gravidanza	1.20 (0.78-1.86)	0.81 (0.53-1.23)
Preeclampsia	1.17 (0.70-1.95)	0.83 (0.51-1.34)

<i>Esito fetale</i>		
Nascita pretermine (< 37 settimane)	1.07 (0.73-1.58)	0.97 (0.64-1.48)
Parto molto pretermine (< 32 settimane)	0.51 (0.18-1.49)	0.93 (0.38-2.27)
Basso peso alla nascita (< 2500 g)	1.14 (0.64-2.04)	1.33 (0.76-2.34)
Peso elevato alla nascita (> 4000 g)	1.60 (0.98-2.60)	0.84 (0.49-1.45)
Piccolo per l'età gestazionale	–	1.00 (0.51-1.97)
Grande per l'età gestazionale	1.54 (1.05-2.25)	0.86 (0.60-1.23)
Malformazioni congenite	0.72 (0.38-1.35)	0.47 (0.25-0.89)
Punteggio Apgar < 7 a 5 minuti	–	1.48 (0.28-7.79)
Parto prematuro	–	0.79 (0.26-2.39)

Tabella 5. Rapporto di probabilità aggiustato di esiti avversi della gravidanza tra le donne che hanno ricevuto la monoterapia con metformina nel gruppo switching e nel gruppo metformina rispetto alla terapia con insulina. Corretto per età, durata del diabete di tipo 2, ipertensione, iperlipidemia, retinopatia e uso di aspirina.

4. DISCUSSIONE

Questa indagine è il primo studio di coorte basato sulla popolazione a livello nazionale a valutare gli effetti sulla gravidanza di diversi regimi di riduzione del glucosio in donne con diabete di tipo 2 preesistente. I nostri dati dimostrano che il trattamento con metformina non è associato a un aumento del rischio di esiti avversi della gravidanza rispetto al trattamento insulinico standard, sia che si continui la terapia con metformina sia che si passi dalla metformina all'insulina.

I nostri risultati mostrano che molte donne con diabete di tipo 2 preesistente hanno ricevuto un trattamento con metformina durante la gravidanza. La popolarità dell'uso della metformina in gravidanza potrebbe derivare dalla facilità d'uso di questo agente orale, dall'emergere di dati promettenti per la sicurezza

d'uso della metformina in gravidanza e dalla fobia dell'ago [4]. L'aumento del costo dell'insulina è una delle ragioni a sostegno dell'uso della metformina come alternativa all'insulina durante la gravidanza [22-26]. Tuttavia, il NHI rimborsa l'insulina e l'insulina è poco costosa a Taiwan [27]; pertanto, l'accessibilità economica non sembra spiegare l'uso frequente della metformina come rilevato in questo studio.

I nostri dati rivelano che il trattamento con metformina non ha aumentato il rischio di esiti avversi della gravidanza. La sicurezza dell'uso della metformina durante la gravidanza è stata dimostrata in pazienti con GDM e con PCOS. Nel più ampio studio su donne con GDM ($n = 751$) randomizzate al trattamento con metformina o insulina a 20-33 settimane di gestazione, sono stati osservati esiti di gravidanza comparabili tra i due bracci [12]; uno studio di follow-up sulla loro prole ha riportato che i bambini esposti alla metformina nella coorte neozelandese erano più grandi a 7-9 anni di età, anche se non è stata osservata alcuna differenza di questo tipo nella coorte di Adelaide [28]. Nelle donne con PCOS randomizzate al trattamento con metformina o placebo dal primo trimestre fino al parto, la terapia con metformina non ha aumentato le complicanze della gravidanza rispetto a quelle osservate con il placebo [29]. Tuttavia, nei bambini esposti alla metformina è stata segnalata una maggiore prevalenza di sovrappeso o obesità a 4 anni di età [30]. L'interpretazione di questi dati di follow-up è difficile, dato che i fattori postnatali potrebbero influenzare significativamente il rischio di obesità nei bambini [22].

Nello studio attuale, il gruppo metformina aveva un rischio inferiore di malformazioni congenite rispetto al gruppo insulina. I meccanismi che spiegano questa osservazione non sono chiari. È stato riportato che le malformazioni congenite sono proporzionali all'aumento dell'emoglobina A1c durante le prime 10 settimane di gravidanza [31]. È gratificante pensare che le donne gestite con metformina possano avere un diabete meno grave rispetto a quelle che richiedono la terapia insulinica, ma

gli attuali database non forniscono tali dati di laboratorio per questa popolazione.

I nostri dati rivelano un rischio maggiore di parto cesareo primario nel gruppo insulina rispetto al gruppo metformina. I potenziali fattori che contribuiscono a questa osservazione non sono chiari e devono essere studiati; tuttavia, potrebbe essere coinvolta l'obesità materna. L'obesità materna è associata a tassi più elevati di parto cesareo [32]. La terapia insulinica provoca comunemente un aumento di peso, mentre il trattamento con metformina ha effetti neutri o di riduzione del peso [33, 34].

Abbiamo riscontrato esiti di gravidanza simili tra il gruppo di commutazione e il gruppo insulina. L'inizio e l'intensificazione della terapia insulinica sono solitamente difficili e impegnativi per quanto riguarda il raggiungimento di uno controllo glicemico serrato e la prevenzione dell'ipoglicemia [35]. I nostri risultati rivelano che il passaggio dalla metformina all'insulina non ha aumentato il rischio di esiti avversi della gravidanza rispetto al trattamento insulinico standard.

In questo studio, abbiamo riscontrato 58 gravidanze trattate con gliburide, un altro agente orale alternativo per la riduzione del glucosio nelle donne in gravidanza con diabete di tipo 2. Il numero limitato di utilizzatrici di gliburide ha impedito ulteriori analisi statistiche.

Il presente studio presenta diversi punti di forza. In primo luogo, la coorte di pazienti è stata ricavata da un database nazionale con un numero relativamente elevato di donne in gravidanza con diabete di tipo 2 rispetto agli studi precedenti [9-13]. In secondo luogo, il progetto prevedeva il confronto del trattamento attivo con farmaci clinicamente rilevanti, tra cui l'insulina e la metformina. Entrambi i farmaci sono raccomandati per il trattamento delle donne con diabete di tipo 2 in gravidanza. In terzo luogo, i risultati sono coerenti tra le analisi della coorte primaria e dei due sottogruppi, a sostegno della validità di questi risultati. In quarto luogo, i nostri risultati sono in linea con i precedenti rapporti sulla sicurezza dell'uso della metformina in gravidanza [9-14].

Questo studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, le donne in gravidanza con diabete di tipo 2 trattate con insulina potrebbero avere uno scarso controllo glicemico e un tasso più elevato di comorbidità al momento del concepimento, il che può portare a esiti avversi della gravidanza. Abbiamo utilizzato indicatori surrogate, tra cui la durata del diabete di tipo 2 e la retinopatia, per aggiustare la gravità del diabete e aggiustare anche le comorbidità, tra cui ipertensione e iperlipidemia. In secondo luogo, questo studio non ha valutato gli esiti della gravidanza prima delle 20 settimane di gestazione a causa dei limiti del set di dati del Registro delle nascite di Taiwan. Tuttavia, uno studio randomizzato controllato con placebo ha riportato che l'uso della metformina migliora i tassi di nati vivi nelle donne con PCOS [11]. In terzo luogo, in questo studio non sono stati valutati gli esiti a lungo termine per la prole. Sono necessari ulteriori studi per affrontare questo aspetto. In quarto luogo, in questo studio le diagnosi di ipertensione e preeclampsia legate alla gravidanza erano basate sui codici ICD-9-CM, piuttosto che sulle caratteristiche cliniche delle singole pazienti. L'uso dei codici ICD-9-CM può generare il rischio di classificazione errata e di sottorappresentazione. Va notato che la preeclampsia è stata diagnosticata nel 15,8% delle gravidanze in questo studio, il che è simile a precedenti rapporti che mostravano che il 10-14% delle donne con diabete di tipo 2 aveva la preeclampsia [36, 37]. Quinto punto: alcune covariate, come il controllo glicemico, l'indice di massa corporea prima della gravidanza e l'aumento di peso gestazionale non sono state incluse nelle nostre analisi aggiustate a causa della limitata disponibilità di set di dati NHI. In sesto luogo, non è stata eseguita la corrispondenza del punteggio di propensione per confermare i nostri risultati primari a causa della dimensione relativamente piccola del campione di ciascun gruppo di trattamento.

5. CONCLUSIONI

In conclusione, i nostri dati rivelano che il trattamento con metformina per le donne con diabete di tipo 2 in gravidanza non è associato a un aumento del rischio di esiti avversi della gravidanza rispetto alla terapia insulinica standard.

12. ALGORITMO DI SOMMINISTRAZIONE AUTOMATICA DI INSULINA ZONE-MPC, STUDIATO PER LA GRAVIDANZA COMPLICATA DA DIABETE DI TIPO 1

Tratto e tradotto da:

Ozaslan B, Deshpande S, Doyle FJ III e Dassau E (2022) Zone-MPC Automated Insulin Delivery Algorithm Tuned for Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes. *Front. Endocrinol.* 12:768639.



doi: [10.3389/fendo.2021.768639](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.768639)

Il diabete di tipo 1 (T1D) aumenta il rischio di complicanze della gravidanza. L'aumento del tempo nel range di glucosio target in gravidanza (63-140 mg/dL, come suggerito dalle linee guida cliniche) è associato a un miglioramento degli esiti della gravidanza, il che sottolinea la necessità di un controllo glicemico serrato. Sebbene il controllo ad anello chiuso sia altamente efficace nel regolare i livelli di glucosio nel sangue nei soggetti con T1D, il suo utilizzo in gravidanza richiede aggiustamenti per soddisfare lo stretto controllo glicemico e il cambiamento dei requisiti insulinici con l'avanzare della gestazione. In questo lavoro, adattiamo un controllore predittivo a zone (zone-MPC), ovvero una strategia di controllo basata sull'ottimizzazione che utilizza le previsioni del modello per l'uso durante la gravidanza, e ne verifichiamo la robustezza *in silico* in vari scenari. Personalizziamo l'attuale zone-MPC per soddisfare gli obiettivi di controllo del glucosio specifici della gravidanza: (i) delle zone glicemiche target più basse (cioè 80-110 mg/dL di giorno e 80-100 mg/dL di notte), (ii) un bolo correttivo più deciso in caso di iperglicemia e (iii) una strategia di controllo che determina una somministrazione di insulina postprandiale più aggressiva per mantenere il glucosio entro la zona target. L'accento è posto sulla possibilità di sfruttare il design flessibile della zone-MPC per ottenere un con-

trollore che soddisfi i risultati glicemici raccomandati per la gravidanza sulla base delle conoscenze cliniche. Per verificare questo progetto di zone-MPC specifico per la gravidanza, utilizziamo il simulatore UVA/Padova e conduciamo esperimenti *in silico* su 10 soggetti in 13 scenari che vanno da scenari con parametri metabolici e di trattamento ideali per la gravidanza a scenari estremi in cui tali parametri si discostano fortemente dall'ideale. Tutti gli scenari prevedono tre pasti al giorno e ogni pasto contiene 40 grammi di carboidrati. In 13 scenari, lo zone-MPC specifico per la gravidanza ha portato a un aumento del $10,3 \pm 5,3\%$ del tempo nel range target della gravidanza (zone-MPC di base: $70,6 \pm 15,0\%$, zone-MPC specifico per la gravidanza: $80,8 \pm 11,3\%$, $p < 0,001$) e una riduzione del $10,7 \pm 4,8\%$ del tempo al di sopra del range target di gravidanza (zone-MPC basale: $29,0 \pm 15,4\%$, zone-MPC specifico della gravidanza: $18,3 \pm 12,0$, $p < 0,001$). Non vi è stata alcuna differenza significativa nel tempo al di sotto dell'intervallo tra i controllori (zone-MPC basale: $0,5 \pm 1,2\%$, zone-MPC specifico della gravidanza: $3,5 \pm 1,9\%$, $p = 0,1$). Gli ampi risultati della simulazione mostrano un miglioramento delle prestazioni nell'intervallo target della gravidanza con zone-MPC specifico per la gravidanza, suggeriscono la robustezza di zone-MPC in scenari di controllo del glucosio stretti e sottolineano la necessità di sistemi di controllo del glucosio personalizzati per la gravidanza.

1. INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 1 (T1D) è caratterizzato dalla distruzione delle β -cellule pancreatiche e dalla conseguente mancanza di un'adeguata produzione endogena di insulina per regolare la glicemia, i cui valori al di fuori di un certo intervallo possono portare a complicanze di salute (1). Il trattamento quotidiano della T1D mira a mantenere i valori di glucosio all'interno di un intervallo euglicemico *attraverso la* somministrazione esterna di insulina. Negli ultimi anni, le tecnologie per il diabete hanno

fatto passi da gigante fornendo dispositivi più avanzati che facilitano il trattamento quotidiano, tanto che il controllo ad anello chiuso (CLC) è diventato un'opzione terapeutica disponibile. Il sistema CLC, noto anche come pancreas artificiale o somministrazione automatizzata di insulina, è costituito da un monitor continuo del glucosio (CGM) che misura periodicamente il livello di glucosio sottocutaneo, da un'unità di calcolo che decide la quantità di insulina da iniettare e da un microinfusore per iniezione sottocutanea continua di insulina (CSII) che somministra l'insulina alla persona con T1D. Il CLC riduce il rischio di ipoglicemia e iperglicemia, aumenta il tempo trascorso nell'intervallo di glucosio clinicamente raccomandato (70-180 mg/dL) (2, 3) e migliora la qualità della vita quotidiana (4). Sebbene i sistemi CLC siano di grande utilità per tutte le persone affette da T1D, quelli attualmente approvati sono progettati principalmente per gli adulti. Solo alcuni sono stati approvati per l'uso in popolazioni più giovani (1,2), e un sistema è stato sviluppato nel Regno Unito (5) ha il marchio CE per l'uso del sistema in persone di età ≥ 1 anno e anche in gravidanza (6). Tuttavia, non esistono sistemi CLC approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per l'uso in gravidanza e l'esigenza di personalizzare questi sistemi per le diverse necessità di controllo del glucosio rimane largamente insoddisfatta (7).

La gravidanza con T1D è una delle condizioni che richiedono la personalizzazione dei sistemi CLC a causa dei significativi cambiamenti nel metabolismo glucosio-insulina con l'avanzare della gestazione (8) e degli obiettivi severi di controllo del glucosio durante la gestazione (9). Gli obiettivi severi di controllo del glucosio sono motivati dall'associazione tra scarso controllo glicemico e maggiori rischi di complicanze materne, fetali e neonatali (10). Pertanto, le strategie di trattamento adattate alle esigenze di controllo dell'insulina e del glucosio in gravidanza sono indispensabili per migliorare gli esiti della gravidanza. Inoltre, il ruolo dei sistemi CLC nel mitigare le carenze del trattamento ad anello aperto è ulteriormente enfatizzato durante la gravidanza, poiché l'aggiustamento ottimale dei parametri del trattamento

insulinico nelle varie fasi della gravidanza è particolarmente difficile a causa delle limitate conoscenze sull'entità dei cambiamenti metabolici e sulle loro variazioni da individuo a individuo.

Il primo sistema CLC testato durante la gravidanza complicata da T1D è stato realizzato nel Regno Unito (5, 11, 12). Queste prove hanno sfruttato la funzione di target di glucosio regolabile di un controllore di glucosio esistente per T1D per raggiungere obiettivi specifici per la gravidanza (5, 13). I risultati sono stati promettenti: il CLC ha migliorato il controllo del glucosio rispetto ai metodi di controllo ad anello aperto di routine. In questo lavoro cerchiamo una soluzione al seguente problema:

Creare un regolatore di glucosio ad anello chiuso per T1D, da utilizzare durante la gravidanza, in modo che i profili di glucosio risultanti soddisfino i requisiti clinici e funzionali in una serie completa di scenari.

Zone-MPC è un algoritmo basato sull'ottimizzazione che utilizza le previsioni del modello per ottimizzare le iniezioni di insulina in modo da mantenere i livelli di glucosio nel sangue all'interno di una zona obiettivo (14-17). L'obiettivo della zona è diverso da un set-point specifico, poiché tutti i valori di glucosio all'interno della zona sono considerati ugualmente accettabili. Zone-MPC si è dimostrato sicuro ed efficace nel migliorare il controllo del glucosio in soggetti non gravidi con T1D (18-21). Sulla base di questa architettura CLC convalidata, i contributi principali di questo lavoro sono:

- Un progetto di CLC basato sullo zone-MPC che si adatta alle esigenze delle donne in gravidanza con T1D. Dimostriamo che ciò si ottiene modificando alcuni parametri della funzione di costo dello zone-MPC e della strategia di correzione del bolo e del pasto.
- Una verifica della robustezza attraverso esperimenti in-silico in un'ampia gamma di scenari clinicamente possibili. Presentiamo ampi risultati numerici che delineano l'andamento delle prestazioni per diversi parametri. Dimostriamo che, per i target di gravidanza, il nostro progetto supera

costantemente il progetto di zone-MPC esistente e anche lo *zone-adjusted* i cui dettagli sono illustrati nel documento.

Nel resto del paper forniamo innanzitutto le conoscenze necessarie sull'ambiente di simulazione, sull'algoritmo zone-MPC e sui requisiti clinici di controllo del glucosio durante la gravidanza complicata da T1D. Quindi, vediamo i problemi della messa a punto e della personalizzazione di zone-MPC per la gravidanza. Come soluzione al problema, forniamo i parametri di zone-MPC specifici per la gravidanza e i risultati degli esperimenti *in silico*. Confrontiamo inoltre le prestazioni dello zone-MPC specifico per la gravidanza con zone-MPC di base e zone-MPC corretto. Infine, concludiamo il paper con le discussioni, con la validazione arrivata da esempi reali e infine con una panoramica delle direzioni future.

2. METODI

La Figura 1 illustra uno schema del nostro approccio. Il comportamento di zone-MPC è determinato da molteplici parametri, indicati con ψ , i cui dettagli sono presentati nelle sezioni successive. Abbiamo messo a punto ψ in base ai requisiti di controllo del glucosio specifici della gravidanza e abbiamo anche formalizzato una serie di scenari, parametrizzati con la notazione θ , in base ai quali vengono condotti gli esperimenti *in silico*. Questi scenari fotografano situazioni complesse, come le variazioni della sensibilità all'insulina, che notoriamente si verificano durante la gravidanza. Il nostro problema nella messa a punto può essere visto come la ricerca di ψ per ottenere prestazioni robuste per un insieme scelto di θ . Questo problema viene formalizzato nella sezione 2.7.1 dopo aver fornito le informazioni necessarie nelle sezioni precedenti.

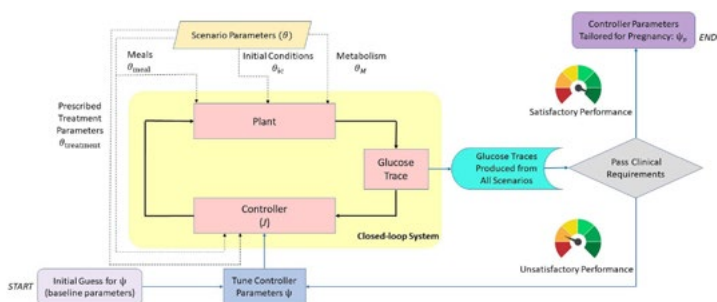


Figura 1. Schema che descrive il processo di progettazione e verifica del controllore zone-MPC da utilizzare in gravidanza. Il sistema ad anello chiuso è al centro (area gialla). I parametri dello scenario (linee tratteggiate) vengono inseriti nel simulatore e nel controllore. Le traiettorie del glucosio risultanti vengono valutate per sicurezza e prestazioni. I parametri del controllore vengono regolati di continuo per ottenere risultati di glucosio che soddisfino i requisiti clinici. Le linee blu rappresentano il diagramma di flusso di questo processo decisionale. Si noti che il controllore inserisce un input di insulina ottimale che minimizza il costo, J , a ogni passaggio temporale. [...]

2.1 REQUISITI CLINICI PER IL CONTROLLO DELLA GLICEMIA NELLA GRAVIDANZA COMPLICATA DA T1D

Gli obiettivi glicemici raccomandati per la gravidanza sono diversi rispetto alla popolazione generale con T1D. L'intervallo di glucosio target per la gravidanza è 63-140 mg/dL, più ristretto rispetto ai 70-180 mg/dL di chi non è in gravidanza. La raccomandazione comune è di avere meno del 25% del tempo al di sopra dell'intervallo target, più del 70% del tempo nell'intervallo, meno del 4% del tempo al di sotto di 63 mg/dL in modo che il tempo al di sotto di 54 mg/dL non superi l'1% (9). Questi obiettivi di consenso costituiscono il primo punto d'arrivo, in altri termini i criteri di successo, per la verifica del disegno dello zone-MPC specifico per la gravidanza. È importante notare che un controllo del glucosio di <80-90 mg/dL non è raccomandato, poiché un controllo troppo stretto è stato associato a un aumentato rischio di limitare lo sviluppo fetale (29).). Esistono anche obiettivi relativi al controllo del glucosio a digiuno e postprandiale: (i) i livelli di glucosio plasmatico a digiuno, misurati dopo ≥ 8 ore di digiuno o digiuno notturno, devono essere inferiori a 95

mg/dL; (ii) il glucosio postprandiale a un'ora deve essere inferiore a 140 mg/dL o il glucosio postprandiale a due ore deve essere inferiore a 120 mg/dL (30). Gli obiettivi di glucosio postprandiale sono specificati per le misurazioni del glucosio auto-misurate, poiché molti dispositivi CGM non hanno ancora un'indicazione specifica per la gravidanza. Comunque in questo lavoro abbiamo misurazioni CGM simulate e abbiamo accesso completo alle escursioni del glucosio postprandiale. Pertanto valutiamo le prestazioni del controllo postprandiale precoce *attraverso* il tempo CGM nell'intervallo target di due ore dall'assunzione del pasto. Le prestazioni di controllo del glucosio a digiuno e postprandiale sono punti d'arrivo secondari nel nostro processo di verifica.

2.2 PARAMETRI DI SIMULAZIONE

Qui descriviamo come impostare le simulazioni. Possiamo classificare i parametri di interesse per il nostro lavoro in due gruppi: (i) i *parametri dello scenario*, che indichiamo con θ , e (ii) i *parametri del controllore*, indicati con ψ . Dati ψ e θ , si può simulare la (1) e ottenere una traiettoria del glucosio:

$$G(\psi, \theta) = G(0), G(1), \dots, (19) \quad G(\psi, \theta) = G(0), G(1), \dots, (19)$$

Non sono disponibili espressioni in forma chiusa per $G(\psi, \theta)$ e possiamo solo calcolare numericamente $G(\psi, \theta)$. La messa a punto di prestazioni robuste richiede che θ e ψ siano progettati *l'uno contro l'altro*, in un senso che verrà chiarito nelle sezioni successive.

2.2.1 Parametri dello scenario

In primo luogo, introduciamo la seguente nozione di *parametri di scenario* per formalizzare il nostro problema di regolazione:

- θ_M : parametri metabolici del soggetto con T1D. Nel simulatore UVA/Padova impieghiamo 10 soggetti adulti e ogni soggetto ha i propri parametri metabolici. Variando questi parametri, possiamo simulare i risultati di diversi stati me-

tabolici (ad esempio, aumento o diminuzione della sensibilità all'insulina).

- θ_{ic} : condizioni iniziali della simulazione che equivale a $s(0)$ nella (1). Variando θ_{ic} , si può testare il sistema in una serie di stati iniziali, come ad esempio livelli iniziali di glucosio molto alti o molto bassi (cioè, $G(0)$ lontano dalla zona $[GZL, GZH]$).
- $\theta_{treatment}$: parametri di trattamento dell'insulina (cioè β , CR , CF) tipicamente prescritti dal medico. Variando $\theta_{treatment}$, esploriamo scenari in cui i parametri di trattamento dei soggetti sono adeguatamente regolati per la gravidanza, oppure non sono adeguatamente regolati e devono essere compensati dal controllore.
- θ_{meal} : parametri che caratterizzano l'ora e la quantità di carboidrati consumati e la tempistica dei boli rispetto all'ora di assunzione del pasto. In caso di gravidanza complicata da T1D, la raccomandazione è di consumare pasti a basso contenuto di carboidrati.

Il vettore dei parametri di scenario può essere rappresentato nella seguente forma compatta:

$$\theta = (\theta_M, \theta_{ic}, \theta_{treatment}, \theta_{meal}) \quad (20)$$

2.2.2 Parametri del controllore

Il vettore ψ è costituito da tutti i parametri utilizzati nella zone-MPC. La funzione di costo di zone-MPC può essere modellata per ottenere risposte adeguate del controllore per vari comportamenti del glucosio. Per esempio, il termine $G_v + G_{+v}$ nella funzione di costo può essere progettato per rendere il controllore più aggressivo nel caso di insulino-resistenza postprandiale che può verificarsi durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. I parametri in $\psi_{feedback}$ includono: $N_p, N_u, GZL, GZH, D, G_v, G_{+v}, \lambda, \mu, R_+, R_- N_p, N_u, GZL, GZH, D, G_{-v}, G_{+v}, \lambda, \mu, R_+, R_-$. I parametri in ψ_{meal} e correzione includono G_m, τ_c, α , che influenzano il

trattamento del pasto per il paziente. Esistono altri parametri i cui dettagli esulano dallo scopo di questo articolo e per i quali si rimanda il lettore interessato ai riferimenti [ad esempio, (17)]. In forma compatta, si ha:

$\psi = (\psi_{\text{feedback}}, \psi_{\text{meal}} \text{ e correzione})$. (21) $\psi = (\psi_{\text{feedback}}, \psi_{\text{meal}} \text{ e correzione})$. (21)

2.3 PROCEDURA DI VERIFICA IN SILICO PER LO ZONE-MPC SPECIFICO DELLA GRAVIDANZA

Per verificare l'adattamento proposto di zone-MPC, 10 soggetti *in-silico* sono stati trattati con lo zone-MPC specifico per la gravidanza in 13 diverse condizioni sperimentali. La durata della simulazione per tutti gli esperimenti è di 25 ore e il controllo ad anello chiuso inizia un'ora dopo le simulazioni. Ogni soggetto consuma tre pasti al giorno per rappresentare la colazione, il pranzo e la cena, rispettivamente alle 8.00, alle 13.00 e alle 19.00. I pasti sono di 40 grammi, dato che durante la gravidanza per T1D si raccomanda una dieta a basso contenuto di carboidrati (31). I boli dei pasti vengono somministrati al momento del pasto o 30 minuti prima dei pasti, poiché il bolo anticipato è raccomandato per un migliore controllo del glucosio postprandiale in gravidanza (32). Nell'applicazione clinica, la maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1 ha dei parametri di trattamento insulinico (cioè β , CR, CF) prescritti dal proprio medico e questi parametri sono dipendenti dal tempo per far fronte alle variazioni della sensibilità insulinica. Allo stesso modo, nelle nostre simulazioni, questi parametri specifici del soggetto, $\theta_{\text{treatment}}$, sono assunti clinicamente predeterminati e sono dati come input al controllore. Anche l'insulina totale giornaliera è un input fornito al sistema dall'esterno. Tuttavia, a differenza dell'applicazione clinica, nelle nostre simulazioni $\theta_{\text{treatment}}$ non dipende dal tempo, poiché il nostro simulatore non cattura le variazioni diurne della sensibilità. Questo aspetto è identico nei test per tutte le versioni dell'algoritmo di controllo. Durante le simulazioni non vengono somministrati carboidrati extra per l'ipoglicemia.

mia. Le simulazioni per ogni scenario sono ripetute dieci volte a soggetto per produrre variabilità attraverso il rumore casuale del CGM (33) e quindi le letture del CGM ricevute dal controllore sono rumorose. I dettagli degli scenari di simulazione sono riassunti nella Tabella 1 e spiegati di seguito.

Scenario	Insulin Sensitivity		Initial Glucose	Insulin Treatment Parameters			Meal Behavior		
	V_{max}	$kp3$	G_0 (mg/dL)	β	CR	CF	t_{meal}	Amt.	Adv. Bolus
A.1	–	–	90	$b(90)$	–	–	–	–	–
A.2	–	–	90	$b(90)$	–	–	–	–	✓
B.1.a	–	–	–	–	+10%	+10%	–	–	–
B.1.b	–	–	–	–	+10%	+10%	–	–	✓
B.2.a	–25%	–25%	–	–	+10%	+10%	–	–	–
B.2.b	–25%	–25%	–	–	+10%	+10%	–	–	✓
B.3.a	–	–	60	–	+10%	+10%	–	–	–
B.3.b	–	–	170	–	+10%	+10%	1h delay*	–	–
C.1	–67%	–67%	–	+50%	–50%	–33%	–	–	–
C.2	–67%	–67%	–	+50%	–	–33%	–	–	✓
D.1	+25%	+25%	60	$b(90)$	–10%	–10%	–	–	–
D.2	–25%	–25%	170	$b(170)$	+10%	+10%	–	–	–
D.3	–67%	–67%	–	+50%	–	–33%	–	–	–

*– indicates no change from the default value.
 For $\theta_{b,b}$, $\theta_{b,c}$ and $\theta_{b,treatment}$ the defaults values are subject-dependent, in the simulator and percentage changes are with respect to the default values. For θ_{meal} , default values are described under Section 2.6.
 The function $b(x)$ is the basal optimized to keep the glucose profile to as close to x mg/dL during fasting. In this optimization, default metabolic parameters of the in-silico subjects are used.
 *The 1 hour delay is only applied to the first meal in the day.
 amt. is the abbreviation for meal amount.

Tabella 1. Modifiche dei parametri per ogni scenario di verifica.

Scenario A – Regime di trattamento aggiustato per la gravidanza (da inizio a metà gravidanza)

Questo scenario offre una configurazione iniziale relativamente facile per il controllo del glucosio con parametri di trattamento già ben regolati per soddisfare i requisiti insulinici del soggetto per gli obiettivi della gravidanza. Per rappresentare questa condizione, i profili basali dei soggetti vengono regolati in modo da ottenere un valore di glucosio a digiuno vicino a 90 mg/dL nell’anello aperto dopo un periodo di riscaldamento. I valori di FC e CR sono mantenuti ai valori originali nel simulatore, già sintonizzati sul metabolismo del soggetto (24). In questa configurazione, eseguiamo le simulazioni nelle seguenti condizioni:

- \1. I boli di pasto vengono somministrati durante i pasti,
- \2. I boli pasto vengono somministrati 30 minuti prima dei pasti.

Scenario B – Regime di trattamento non aggiustato per la gravidanza (da inizio a metà gravidanza)

Il fabbisogno di insulina delle donne con T1D cambia durante la gravidanza. Sebbene i livelli di glucosio target siano significativamente più ristretti (30), l'adattamento ottimale dei parametri di trattamento attraverso il giudizio di un esperto (cioè senza un metodo formale) potrebbe non essere sempre possibile a causa dei cambiamenti metabolici durante la gravidanza. Verifichiamo le prestazioni del controllore di zone-MPC specifico per la gravidanza quando i parametri di trattamento, che vengono immessi nel controllore, non sono ben regolati per i cambiamenti specifici della gravidanza nel metabolismo di insulina-glucosio. A tale scopo, (i) utilizziamo il profilo basale nativo dei soggetti fornito nel simulatore, che porta a livelli di glucosio a digiuno a circa 120 mg/dL, e (ii) impostiamo sia CR che CF al 110% dei loro valori nominali per ciascun soggetto. In questa configurazione, eseguiamo le simulazioni nelle seguenti condizioni:

- \1. Diversi tempi di somministrazione dei boli,
 - a. I boli vengono somministrati durante i pasti,
 - b. I boli vengono somministrati 30 minuti prima dei pasti.
- \2. Un'ulteriore resistenza all'insulina viene introdotta riducendo k_{p3} e V_{mx} del 25% dei loro valori nominali. Con questa resistenza aggiuntiva abbiamo ripetuto i nostri esperimenti per diversi tempi di somministrazione dei boli:
 - a. I boli vengono somministrati durante i pasti,
 - b. I boli vengono somministrati 30 minuti prima dei pasti.
- \3. Livelli iniziali di glucosio al di fuori della zona target,
 - a. Il livello iniziale di glucosio è di circa 60 mg/dL con bolo somministrato al momento del pasto,

b. Il livello iniziale di glucosio è di circa 170 mg/dL. In questo caso, il primo pasto viene ritardato secondo le raccomandazioni cliniche. I boli vengono somministrati al momento del pasto.

Scenario C – Alta insulino-resistenza con trattamento adattato alla gravidanza (gravidanza vicina al termine)

In questo scenario, testiamo le prestazioni del controllore in un contesto simile al termine della gravidanza, introducendo una riduzione del 67% dei parametri $kp3$ e Vmx per indurre l'insulino-resistenza (34). I parametri di trattamento sono regolati in base alla letteratura esistente che mostra che il profilo basale aumenta del 50% (35, 36), mentre la CR prescritta è diminuita del 50% (37) e la FC è diminuita del 33% (38) rispetto ai parametri di trattamento all'inizio della gravidanza. In questa configurazione, abbiamo eseguito simulazioni nelle seguenti condizioni:

- \1. I boli vengono somministrati durante i pasti,
- \2. I boli vengono somministrati 30 minuti prima dei pasti.

Scenario D – Condizioni estreme

I seguenti scenari sono stati progettati per testare le prestazioni del controllore quando sono impostate più sfide simultaneamente, per esacerbare le condizioni iniziali di ipo/iperglicemia (ad esempio, livelli iniziali di glucosio, parametri metabolici e di trattamento dei soggetti).

\1. Contesto a rischio di ipoglicemia: il livello iniziale di glucosio è di 60 mg/dL con profili basali che producono un livello di glucosio a digiuno di circa 90 mg/dL. I valori di $kp3$ e Vmx sono stati aumentati del 25% per indurre una maggiore sensibilità all'insulina. Sia la CR che la CF sono inferiori del 10%; di conseguenza, i soggetti diventano più inclini all'ipoglicemia postprandiale. I boli vengono somministrati al momento del pasto.

\2. Soggetto predisposto all'iperglicemia: i profili basali producono un livello di glucosio a digiuno di circa 170 mg/dL e il livello iniziale di glucosio è di 170 mg/dL. I valori di $kp3$ e Vmx

sono stati ridotti del 25% per indurre l'insulino-resistenza. Sia CR che CF sono aumentati del 10%, rendendo quindi i soggetti più inclini all'iperglicemia postprandiale. I boli dei pasti vengono somministrati al momento del pasto.

\3. Scenario di gravidanza avanzata con CR mal regolata: le modifiche del metabolismo introdotte dalla gravidanza aumentano il rischio di iperglicemia postprandiale nella tarda gravidanza (39). Per testare il controllore in un contesto in cui il controllo postprandiale è più impegnativo rispetto allo scenario C.1, introduciamo un aumento del 67% dell'insulino-resistenza, aumentiamo il profilo basale del 50%, diminuiamo la FC del 50% in accordo con il profilo basale, ma manteniamo la CR al suo valore nominale.

2.4 REGOLAZIONE PER PRESTAZIONI ROBUSTE

In questa sezione, formalizziamo un problema di regolazione robusta del regolatore del glucosio specifico per la gravidanza, come schematicamente riassunto nella Figura 1. Per ottenere il progetto finale, valutiamo se i profili di glucosio ottenuti dalle simulazioni soddisfano adeguatamente i requisiti di controllo clinico del glucosio.

2.4.1 Definizione del problema

Dato un profilo di glucosio, si può verificare se soddisfa i requisiti clinici in base alle metriche descritte nella Sezione 2.4. per risolvere il seguente problema: *dati i requisiti clinici, un insieme di parametri di scenario Θ , bisogna trovare i parametri del controllore ψ in modo che le traiettorie del glucosio in anello chiuso G soddisfino i criteri di successo selezionati in base ai requisiti clinici per tutti i $\theta \in \Theta$.* Si noti che il problema della regolazione per ottenere prestazioni robuste sta nel fatto che chiediamo a un singolo vettore di parametri del controllore ψ di funzionare in modo soddisfacente per tutti i valori di Θ .

2.4.2 Ricerca dei parametri

Ora che abbiamo trasformato la progettazione del regolatore del glucosio specifico per la gravidanza in un problema di regolazione dei parametri, abbiamo bisogno di un metodo di regolazione. Il problema è troppo complesso per calcolare ψ in forma chiusa. Pertanto, ci affidiamo alle conoscenze cliniche per sintetizzare manualmente ψ e utilizziamo simulazioni esaustive per la verifica. Le simulazioni sono condotte su un'ampia gamma di scenari e non ci aspettiamo di avere dei parametri che massimizzino l'obiettivo primario in tutti gli scenari. Il nostro obiettivo è invece quello di trovare un singolo ψ tale che i criteri di successo, elaborati nella Sezione 2.4, siano soddisfatti per tutti gli scenari in cui il sistema CLC può operare.

La messa a punto di ψ è ottenuta attraverso una procedura per tentativi ed errori che continua fino a quando le prestazioni della CLC sono soddisfacenti in tutti gli scenari, vale a dire che soddisfa i punti d'arrivo primari negli scenari A, B e C e ottiene prestazioni ragionevolmente buone nello scenario D. La ψ risultante costituisce i parametri del controllore zone-MPC specifico per la gravidanza. Si noti che la stessa ψ viene utilizzata per tutti i soggetti e per tutti gli scenari. Le analisi di sensibilità esemplificative presentate nella Sezione 3.5 forniscono ulteriori indicazioni sull'effetto della regolazione sulle prestazioni e sugli intervalli di parametri ricercati nel processo di regolazione manuale.

Nella nostra verifica abbiamo incluso anche alcuni scenari estremi indicati da $\Theta_{\text{extreme}} \subset \Theta$, che sarebbe di bassa probabilità e servirebbe come stress-test per il controllore piuttosto che come test di prestazione. Per il Θ_{extreme} , descritto nello Scenario D, una certa riduzione delle prestazioni è attesa e accettabile, quindi allentiamo i requisiti clinici e accettiamo profili di glucosio "sufficientemente buoni". Allo stesso modo, valutiamo le prestazioni per i punti d'arrivo secondari, il controllo del glucosio a digiuno e postprandiale, e puntiamo a ottenere prestazioni sicure e soddisfacenti anche per queste metriche.

2.5 ANALISI STATISTICA

Abbiamo condotto analisi statistiche per ogni metrica e scenario per valutare la significatività della differenza tra i design dei controllori, come descritto nella sezione seguente. La significatività viene valutata sulla base dei risultati medi per soggetto tramite t-test accoppiato utilizzando un valore p a due lati $\leq 0,05$ soglia di significatività per $N = 10$. Confrontiamo inoltre le prestazioni complessive dei controllori tra gli scenari *mediante* test t a coppie, in cui ogni coppia è costituita dai risultati dei controllori in uno scenario, il che porta a un'analisi con $N = 13$.

3 RISULTATI

In primo luogo, forniamo i valori finali ottenuti per i parametri zone-MPC specifici per la gravidanza, ψ_p . Successivamente, confrontiamo le prestazioni del nostro controllore specifico per la gravidanza con la linea di base esistente. Aggiungiamo ai nostri confronti anche un controllore intermedio “aggiustato per le zone” che ha solo gli intervalli zone-MPC regolati per la gravidanza; i dettagli sono presentati nelle sezioni successive. Mentre le prestazioni del regolatore di base sono interessanti in quanto si tratta di un progetto esistente e validato clinicamente, il confronto tra il regolatore regolato per zone e il nostro regolatore specifico per la gravidanza è più rilevante in quanto questi due regolatori hanno le stesse zone target. I risultati sono considerati principalmente per trovare un design specifico per la gravidanza, ma forniscono anche un'indicazione sulla necessità di discostarsi dal design di base per ottenere un controllo del glucosio più favorevole per raggiungere gli obiettivi specifici per la gravidanza. Infine, ci concentriamo specificamente sulle prestazioni del controllore specifico per la gravidanza ed esploriamo la sua robustezza qualitativa attraverso scenari caratterizzati da una varietà di sfide.

3.1 PARAMETRI DEL GLUCOMETRO SPECIFICI PER LA GRAVIDANZA

Per tenere conto dei principali cambiamenti che si verificano nel metabolismo del glucosio e nei requisiti di controllo del glucosio nella gravidanza con T1D, sono state fatte le seguenti scelte progettuali, riassunte nella Tabella 2. Per ogni parametro, i valori di partenza sono quelli utilizzati nel regolatore di base fornito nella Tabella 2. Per ciascun parametro, i valori di partenza sono quelli utilizzati nel controllore di riferimento, riportati nella Tabella 2.

Design Element	Symbol	Baseline Value	Pregnancy Value	Effect of the Change
Zone-MPC				
Day-time target glucose zone	$G_{ZL} - G_{ZH}$	90-120 mg/dL	80-110 mg/dL	Tighter glucose control as recommended for pregnant women with diabetes
Night-time target glucose zone	$G_{ZL} - G_{ZH}$	100-120 mg/dL	80-100 mg/dL	Tighter glucose control as recommended for pregnant women with diabetes
Reference fasting glucose	G_{ref}	110 mg/dL	90 mg/dL	Controller deviation variables are calculated using a lower glucose value in the center of the zone
Active glucose velocity-penalty range	$G_{\tau} - G_{\tau}^*$	140-180 mg/dL	120-180 mg/dL	Reduced post-prandial glucose exposure as recommended for pregnant women with diabetes
Meal bolus insulin decay curve	λ	4 hours	3 hours	Earlier relaxation of the insulin on board related constraint on controller action
Meal and Correction Control				
Additional correction bolus threshold (added to the meal bolus)	τ_c	150 mg/dL	100 mg/dL	Reduced post-prandial glucose exposure with more assertive meal control strategy as recommended for pregnant women with diabetes
Target glucose in corrections	G_{ref}^{corr}	150 mg/dL	90 mg/dL	More assertive hyperglycemia response integrated through correction bolus
Glucose threshold for reducing meal bolus	G^{ref}	120 mg/dL	70 mg/dL	Reduced post-prandial glucose exposure as recommended for pregnant women with diabetes

Tabella 2. Parametri nel zone-MPC basale e in quella specifica per la gravidanza.

In primo luogo, si modificano le zone di riferimento per il glucosio e le zone target.

\1. [GZL, GZH] definisce la zona di controllo del target. Sono state scelte per essere personalizzate per obiettivi più precisi in gravidanza. Queste zone sono regolate in modo diverso per le ore diurne e notturne. Abbiamo regolato entrambe per soddisfare i requisiti di controllo del glucosio, più severi durante la gravidanza.

\2. G_{ref} è il riferimento del glucosio e viene utilizzato sia per prevedere la traiettoria del glucosio sia per calcolare l’apporto ottimale di insulina. G_{ref} è anche il valore di riferimento citato nel calcolo dell’insulina totale necessaria per portare il livello di glu-

cosio al valore di riferimento in (17). Abbiamo diminuito il livello di glucosio a digiuno di riferimento a 90 mg/dL, allineato alle zone target aggiornate e al livello di glucosio a digiuno target per la gravidanza.

In accordo con i requisiti di controllo del glucosio più severi in generale e con lo spostamento delle zone target del glucosio, abbiamo apportato le seguenti modifiche al calcolo del pasto e del bolo correttivo per contrastare in modo proattivo l'aumento del rischio di iperglicemia postprandiale con l'avanzare della gestazione (39):

\3. τ_c definisce la soglia per l'aggiunta della correzione ai boli. Se si abbassa τ_c , la strategia di controllo del pasto può essere resa più efficace contro l'iperglicemia postprandiale. Abbiamo abbassato la soglia per l'aggiunta di un componente di correzione al bolo da 150 mg/dL a 100 mg/dL.

\4. $G_{corrrefGrefcorr}$ è il livello di glucosio target utilizzato nel calcolo della correzione. Per ottenere un glucosio a digiuno più basso e un controllo più intenso del glucosio postprandiale, $G_{corrrefGrefcorr}$ è sintonizzato su un valore inferiore (cioè 90 mg/dL) rispetto al regolatore di base. Il valore $G_{corrrefGrefcorr}$ viene selezionato al centro della zona target notturna più stretta.

\5. G_m definisce la soglia di glucosio per il bolo a pasto completo e al di sotto della quale il bolo viene ridotto moltiplicando per un fattore, α , che è impostato a 0,8 nello zone-MPC di riferimento. Impostando G_m a valori più bassi, si ottiene un'azione più efficace contro l'iperglicemia postprandiale. La soglia per la riduzione del bolo viene ridotta da 120 mg/dL a 70 mg/dL.

Infine, abbiamo messo a punto i seguenti parametri per dare un maggiore margine di manovra al controllore e mantenere il glucosio postprandiale da una a due ore entro l'intervallo target, come raccomandato:

\6. λ definisce la scelta della curva di decadimento dell'IOB e quindi influisce sull'IOB risultante nella (16). Quanto più breve è la curva di decadimento, tanto più precocemente il controllore si rilassa per iniettare insulina aggiuntiva. Grazie a questa regolazione, è possibile ottenere una risposta più decisa all'iperglicemia postprandiale. Abbiamo allentato il vincolo dell'IOB legato al

pasto utilizzando una curva di decadimento di tre ore rispetto al valore di base di quattro ore.

\7. Gv_Gv+ definisce l'intervallo di glucosio in cui viene aggiunta una penalità supplementare all'aumento del glucosio per una risposta più aggressiva all'iperglicemia. Regolando questo intervallo, possiamo regolare l'assertività della risposta della CLC all'iperglicemia. Abbiamo diminuito il limite inferiore del glucosio per l'aumento della velocità-penalità da 140 mg/dL a 120 mg/dL. Abbiamo mantenuto il limite superiore del glucosio per la penalizzazione della velocità a 180 mg/dL.

Si noti che anche altri parametri in ψ , come $R+$, $R-$, Np , Nu , potrebbero essere modificati, ma si ipotizza che la variazione dei parametri di cui sopra sia sufficiente a modellare il comportamento del controllore target in modo da fornire prestazioni accettabili e mantenere il problema della regolazione traducibile.

3.2 DISEGNI BASALI, CORRETTI PER ZONA E SPECIFICI PER LA GRAVIDANZA

Poiché la gravidanza è associata a intervalli di glucosio target più bassi, verifichiamo se l'abbassamento delle zone nello zone-MPC di base sia sufficiente per ottenere un regolatore specifico per la gravidanza e se siano necessarie modifiche agli altri parametri della Sezione 3.1. Per avere un confronto pertinente, introduciamo un controllore regolato per le zone in cui solo le zone target vengono regolate in base ai requisiti della gravidanza. Chiamiamo questo controllore "regolato per zone". In sintesi, abbiamo i seguenti controllori:

Di base: lo zone-MPC standard che è stato messo a punto e testato con successo su individui non gravidi. I valori di ψ Baseline sono disponibili in (17) e (21).

"Regolati per zone": si tratta di una versione del PMC a zone che condivide le stesse caratteristiche e gli stessi valori dei parametri con la versione di base, ad eccezione dei valori di GZL , GZH , $Gref$ che vengono spostati verso il basso per adattarsi agli obiettivi di glucosio in gravidanza più bassi, con i valori corrispondenti forniti nella sezione 3.1.

Specifici per la gravidanza: come già accennato, GZL, GZH, Gref, τ_c , Gm, GcorrefGrefcorr, $\lambda\lambda$, Gv_G_v, Gv+G+v sono sintonizzati per la gravidanza con i valori forniti nella sezione 3.1.

3.3 PRESTAZIONI IN TEMPO REALE

3.3.1 Prestazioni di zone-MPC al basale o aggiustate per zona o specifiche per la gravidanza

Confrontiamo le prestazioni di ciascun controllore per ogni scenario e per ogni metrica glicemica. I risultati medi dei soggetti *in-silico* sono presentati per gli intervalli glicemici specifici della gravidanza e per gli intervalli glicemici degli adulti non in gravidanza nelle Tabelle 3 e 4. I colori rappresentano le prestazioni con tonalità continue dal verde (prestazioni più elevate) al rosso (prestazioni più scarse). Si noti che la relazione tra colori e numeri dipende dalla metrica. Ad esempio, per la percentuale di tempo tra 63 e 140 mg/dL (l'obiettivo per la gravidanza), sono auspicabili valori più alti, mentre per la percentuale di tempo > 180 mg/dL (soglia di iperglicemia per le non gravide), si cercano valori più bassi.

Scenario	% Time < 54 mg/dL			% Time < 63 mg/dL			% Time 63-140 mg/dL			% Time > 140 mg/dL		
	BL	ZA	PS	BL	ZA	PS	BL	ZA	PS	BL	ZA	PS
A.1	0.03	0.05	0.16	0.06	0.26	0.58	85.32	90.67	91.34	14.63	9.07	8.08
A.2	0.04	0.07	0.11	0.07	0.42	0.61	89.9	94.33	95.20	10.03	5.25	4.19
B.1.a	0.01	0.03	0.05	0.03	0.05	0.22	76.19	83.14	86.78	23.79	16.81	13.00
B.1.b	0.03	0.03	0.04	0.03	0.10	0.16	79.24	86.9	91.72	20.72	13.00	8.12
B.2.a	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	61.78	69.77	76.36	38.22	30.23	23.63
B.2.b	0.00	0.00	0.01	0.00	0.03	0.03	63.48	71.89	79.88	36.52	28.08	20.10
B.3.a	0.45	0.48	0.51	1.77	1.82	1.99	75.65	82.72	84.84	22.58	15.46	13.17
B.3.b	0.00	0.02	0.04	0.01	0.05	0.22	69.82	77.53	81.36	30.17	22.42	16.42
C.1	0.00	0.02	0.02	0.00	0.06	0.05	67.96	70.51	76.3	32.04	29.43	23.66
C.2	0.00	0.02	0.02	0.00	0.06	0.07	69.65	72.47	79.9	30.35	27.47	20.02
D.1	2.09	2.43	3.17	3.95	5.17	6.78	87.63	89.06	90.06	8.42	4.97	4.36
D.2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	33.9	46.15	55.47	66.1	53.85	44.52
D.3	0.00	0.02	0.02	0.00	0.06	0.05	56.76	58.78	63.4	43.24	41.16	36.55

Poorest Performance ■ ■ ■ Highest Performance*

BL, Baseline; ZA, Zone-Adjusted; PS, Pregnancy Specific.

*Color codes are applied separately for each glycemic metric to help the evaluation of performances across scenarios and designs.

Statistically significant differences between zone-adjusted and pregnancy-specific controller performances are marked with bold. P-values for all metrics and scenarios can be found in the **Supplementary Material**.

Tabella 3. Prestazioni di controllo del glucosio dei diversi design valutati per gli obiettivi glicemici in gravidanza in tutti i soggetti in-silico.

Scenario	% Time < 70 mg/dL			% Time 70-180 mg/dL			% Time > 180 mg/dL			% Time > 250 mg/dL		
	BL	ZA	PS	BL	ZA	PS	BL	ZA	PS	BL	ZA	PS
A.1	0.17	1.09	1.74	99.01	98.57	98.1	0.83	0.34	0.16	0.00	0.00	0.00
A.2	0.24	1.49	2.04	99.42	98.37	97.89	0.34	0.14	0.06	0.00	0.00	0.00
B.1.a	0.04	0.36	0.71	98.63	98.96	98.93	1.34	0.68	0.36	0.00	0.00	0.00
B.1.b	0.04	0.41	0.63	99.29	99.29	99.25	0.67	0.3	0.12	0.00	0.00	0.00
B.2.a	0.00	0.06	0.08	96.19	97.57	98.83	3.81	2.37	1.09	0.01	0.00	0.00
B.2.b	0.02	0.07	0.08	97.33	98.44	99.25	2.65	1.5	0.67	0.00	0.00	0.00
B.3.a	3.04	3.39	3.66	95.38	95.81	95.80	1.58	0.79	0.54	0.00	0.00	0.00
B.3.b	0.03	0.30	0.74	98.58	98.69	98.45	1.40	1.00	0.81	0.00	0.00	0.00
C.1	0.02	0.18	0.18	98.04	98.34	98.13	1.94	1.48	0.69	0.00	0.00	0.00
C.2	0.03	0.24	0.30	98.76	98.79	99.3	1.21	0.97	0.40	0.00	0.00	0.00
D.1	5.56	8.00	10.46	94.14	91.86	89.49	0.30	0.14	0.05	0.00	0.00	0.00
D.2	0.00	0.00	0.03	85.48	89.99	94.77	14.52	10.01	5.20	0.02	0.01	0.01
D.3	0.02	0.20	0.18	91.64	92.90	95.59	8.34	6.89	4.23	0.01	0.00	0.00

Poorest Performance     Highest Performance*

BL, Baseline; ZA, Zone-Adjusted; PS, Pregnancy Specific.

*Color codes are applied separately for each glycemic metric to help the evaluation of performances across scenarios and designs.

Statistically significant differences between zone-adjusted and pregnancy-specific controller performances are marked with bold. P-values for all metrics and scenarios can be found in the **Supplementary Material**.

Tabella 4. Prestazioni di controllo del glucosio di diversi design valutati per obiettivi glicemici standard in tutti i soggetti in-silico.

I risultati per gli intervalli specifici della gravidanza sono riportati nella Tabella 3. Il design specifico per la gravidanza soddisfa gli obiettivi glicemici di consenso specifici per la gravidanza in tutti gli scenari e per tutte le metriche. Allo stesso modo, lo zone-MPC di base soddisfa gli obiettivi glicemici standard di consenso per gli stessi scenari e per tutte le metriche (Tabella 4). I grafici riassuntivi del glucosio-insulina per ogni scenario e controllore sono riportati nel [Materiale supplementare](#). Come si può notare, le prestazioni per il tempo nell'intervallo 63-140 mg/dL aumentano costantemente dal controllore di base alla versione corretta per zona e poi al controllore di zona specifico per la gravidanza. In 13 scenari, la zone-MPC specifico per la gravidanza porta a un aumento del $10,3 \pm 5,3\%$ del tempo nell'intervallo target della gravidanza (zone-MPC di base: $70,6 \pm 15,0\%$, zone-MPC specifico per la gravidanza: $80,8 \pm 11,3\%$, $p < 0,001$) e una riduzione del $10,7 \pm 4,8\%$ del tempo al di sopra del range target di gravidanza (zone-MPC basale: $29,0 \pm 15,4\%$, zone-MPC specifico della gravidanza: $18,3 \pm 12,0$, $p < 0,001$). Non vi è alcuna differenza significativa nel tempo al di sotto dell'intervallo tra

i controllori (zone-MPC basale: $0,5 \pm 1,2\%$, zone-MPC specifico della gravidanza: $3,5 \pm 1,9\%$, $p = 0,1$). Gli esiti significativamente diversi tra i controllori aggiustati per la zona e quelli specifici per la gravidanza sono evidenziati in grassetto nella Tabella 3 e nella Tabella 4.

Il design specifico per la gravidanza supera quello aggiustato per zona in modo significativo nel tempo all'interno e al di sopra dell'intervallo 63-140 mg/dL in 10 dei 13 scenari. I valori esatti di p sono riportati nel [Materiale supplementare](#). Per quanto riguarda il tempo al di sotto dell'intervallo target (< 63 mg/dL), osserviamo che il controllore aggiustato per zona supera significativamente il controllore specifico per la gravidanza in tre scenari, compreso uno estremo. Si noti che la differenza assoluta tra i numeri corrispondenti è clinicamente meno significativa, in quanto gli aumenti del tempo al di sotto dei 63 mg/dL sono inferiori a 5 minuti nelle 24 ore (0,32%), ad eccezione dello scenario estremo D.1 in cui l'aumento è di circa 23 minuti (1,61%). Altrettanto importante, tutti i design hanno dimostrato un'elevata protezione contro il glucosio molto basso – inferiore a 54 mg/dL – e molto alto – superiore a 250 mg/dL. Successivamente, esploriamo l'effetto di ogni scenario solo sullo zone-MPC specifico della gravidanza.

3.3.2 Prestazioni dello zone-MPC specifico per la gravidanza

Scenario A – Regime di trattamento adattato alla gravidanza: la percentuale media di tempo trascorso entro l'intervallo target è superiore al 90% in entrambe le strategie di bolo. Questa percentuale è più alta quando i boli vengono somministrati 30 minuti prima dell'assunzione del pasto rispetto ai boli somministrati durante i pasti. Tra le due strategie di bolo, la differenza più marcata riguarda il tempo trascorso in iperglicemia nelle 24 ore. Il bolo anticipato ha ridotto il tempo trascorso al di sopra dell'intervallo target da circa l'8% a circa il 4%. Per entrambe le strategie, la percentuale media di tempo trascorso in ipoglicemia è inferiore all'1%, come il tempo trascorso al di sopra di 180 mg/

dL. La percentuale media di tempo al di sopra di 250 mg/dL è dello 0%. L'insulina totale giornaliera (TDI) e il glucosio medio giornaliero sono rispettivamente 40,1 U e 111,1 mg/dL.

Scenario B – Regime di trattamento non adattato alla gravidanza (da inizio a metà gravidanza): a causa di parametri di trattamento non ottimali, sia il tempo al di sopra di 140 mg/dL che quello al di sopra di 180 mg/dL sono più alti rispetto alle rispettive osservazioni dello Scenario A. Questo porta a una percentuale inferiore di tempo trascorso nell'intervallo target 63-140 mg/dL. Tuttavia, la percentuale media di tempo trascorso all'interno di questo intervallo rimane superiore al 75%, con prestazioni più elevate quando i boli vengono somministrati 30 minuti prima del pasto, rispetto ai boli somministrati durante il pasto. Tra le due strategie di bolo, si osserva una differenza pronunciata nel tempo trascorso in iperglicemia. La strategia di anticipare il bolo riduce parte del tempo trascorso al di sopra dell'intervallo target. Tra gli scenari B.1.a e B.3.b l'unica differenza è il valore iniziale del glucosio (~120 vs. 170 mg/dL) e i risultati mostrano una differenza di oltre il 5% nell'intervallo 63-140 mg/dL, nonostante il primo pasto sia stato ritardato di un'ora per non innalzare troppo il livello di glucosio rispetto alle linee guida cliniche. Questa osservazione suggerisce che un valore di glucosio iniziale "troppo alto" sia una sfida per il controllo del glucosio giornaliero (cioè per le 24 ore). In tutti i contesti dello Scenario B, la percentuale media di tempo trascorso al di sotto di 54 mg/dL è inferiore all'1%, quella al di sotto di 63 mg/dL è inferiore al 4% e quella al di sopra di 180 mg/dL non supera mai l'1,1%. La percentuale media di tempo al di sopra dei 250 mg/dL è circa lo 0% in tutto il periodo. Per lo Scenario B.1, il TDI medio era di 39,2 U e il glucosio medio giornaliero era di 119,8 mg/dL. Nello Scenario B.2, si ottiene un glucosio medio di 129,2 mg/dL con 41,9 U TDI. Nello Scenario B.3.a, i bassi valori iniziali di glucosio portano a un TDI inferiore, 38,1 U, e il glucosio medio è di 117,5 mg/dL. Infine, nello Scenario B.3.b, il TDI è di 40 U e il glucosio medio è di 123,7 mg/dL.

Scenario C – Alta resistenza all’insulina (condizioni di gravidanza avanzata): A causa della sensibilità all’insulina significativamente bassa, i soggetti hanno un rischio maggiore di iperglicemia. Nonostante l’aumento del rischio, le percentuali di tempo trascorse nell’intervallo target di 63-140 mg/dL sono simili ai risultati dello scenario B.2. Questa osservazione dimostra che con i parametri del trattamento insulinico regolati in base alla letteratura, senza la necessità di una messa a punto personalizzata, lo zone-MPC specifico per la gravidanza può funzionare bene in condizioni di insulino-resistenza in fase avanzata della gravidanza. Anche l’impatto del bolo anticipato è simile a quello osservato nello Scenario B.2, in quanto sposta il tempo nell’intervallo target del 3% in più attraverso la riduzione del tempo al di sopra dell’intervallo target. Nella Figura 2 è riportato un esempio di traiettoria insulina-glucosio per lo Scenario C.2. Dallo Scenario A.2 allo Scenario C.2, il TDI aumenta in media del $74 \pm 12\%$ (minimo: 51% e massimo: 93% di aumento), in linea con i dati della letteratura (8, 35). Per lo Scenario C, il TDI è di 68,8 U e il glucosio medio giornaliero è di 126,1 mg/dL.

Scenario D – Condizioni estreme: Come previsto, la percentuale media di tempo trascorso in ipoglicemia in D.1, pari al 6,8%, è la più alta in questa categoria tra tutti gli esperimenti condotti. Il tempo trascorso al di sotto dei 54 mg/dL è del 3,2% e questo è l’unico esperimento con un risultato che oltrepassa le soglie di consenso per le metriche dell’ipoglicemia. Lo scenario D.2 produce la percentuale media più bassa di tempo trascorso all’interno dell’intervallo target, pari al 55,5%. A differenza dello scenario D.1, nello scenario D.2 non si registra alcun tempo di ipoglicemia. Tuttavia, la percentuale media di tempo trascorso in iperglicemia è del 44,5% e rappresenta il risultato più scarso in questa categoria tra tutti gli esperimenti condotti con lo zone-MPC specifico per la gravidanza. Questo è l’unico scenario in cui l’esito supera la soglia di consenso per i tempi superiori a 140 mg/dL. Nello Scenario D.3, quando il CR mal regolato causa una diminuzione del tempo nell’intervallo, lo zone-MPC specifi-

co per la gravidanza ottiene risultati significativamente superiori rispetto al controllore regolato per zona.

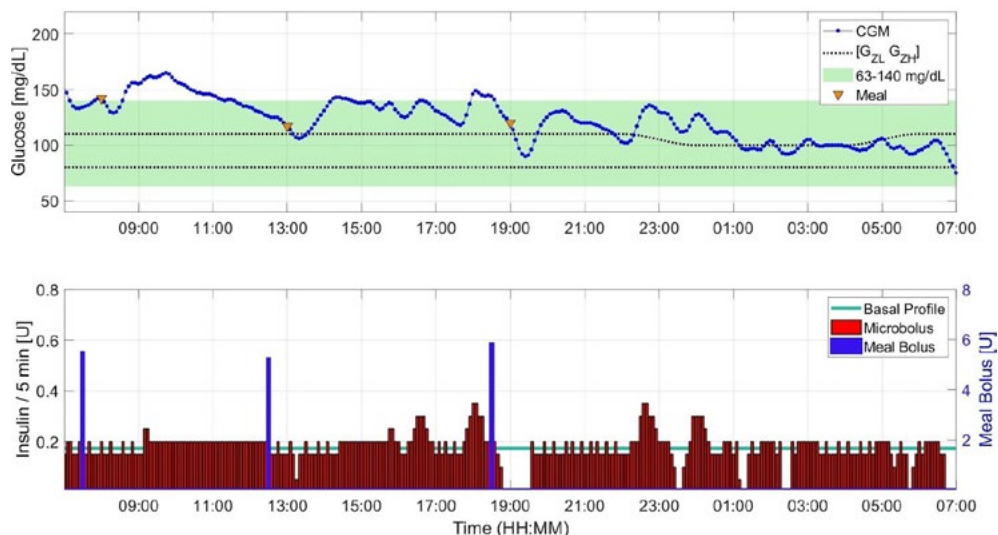


Figura 2. Esempio di immissione di insulina, assunzione di pasti e traiettoria del glucosio per un soggetto nello scenario C.2.

3.4 PRESTAZIONI DI CONTROLLO A DIGIUNO E POSTPRANDIALE

Il glucosio a digiuno è calcolato come la media del glucosio tra le 6.00 e le 7.00 del mattino dopo la notte con CLC e senza assunzione di cibo dopo le 19.00. L'obiettivo è avere valori a digiuno compresi tra 63 e 95 mg/dL. Le deviazioni dalla parte superiore e inferiore di questo intervallo non sono trattate allo stesso modo; le deviazioni superiori a 95 mg/dL sono consentite per la performance, mentre le deviazioni inferiori a 63 mg/dL rappresentano un rischio maggiore a causa dei rischi clinici asimmetrici associati all'ipo/iperglicemia (16). La performance del controllo precoce del glucosio postprandiale viene valutata attraverso il tempo trascorso nell'intervallo target di 63-140 mg/dL nelle due ore successive all'assunzione del pasto.

3.4.1 Confronto tra i progetti

Le principali variabili che influenzano i risultati della glicemia a digiuno sono la sensibilità all'insulina e l'ubasal. Finché l'ubasal è in grado di mantenere il glucosio entro la zona target, [GZL, GZH], il controllore comanda l'ubasal. Quando l'ubasal non è in grado di mantenere il glucosio all'interno della zona target, il controllore regola la quantità di insulina iniettata in modo che il glucosio risultante rimanga nella zona target o si avvicini il più possibile ad essa. Di conseguenza, le prestazioni del glucosio a digiuno sono simili tra gli scenari per i controllori adattati alla zona e quelli specifici per la gravidanza, mentre sono più elevate nei risultati con lo zone-MPC di base (Figura 3). D'altra parte, i risultati relativi alle prestazioni di controllo del glucosio postprandiale precoce mostrano una tendenza all'aumento dal basale al regolatore adattato alla zona e poi al regolatore specifico per la gravidanza. Questi risultati supportano la nostra ipotesi che la messa a punto dei parametri del controllore al di là delle zone target sia utile per la personalizzazione degli obiettivi specifici della gravidanza.

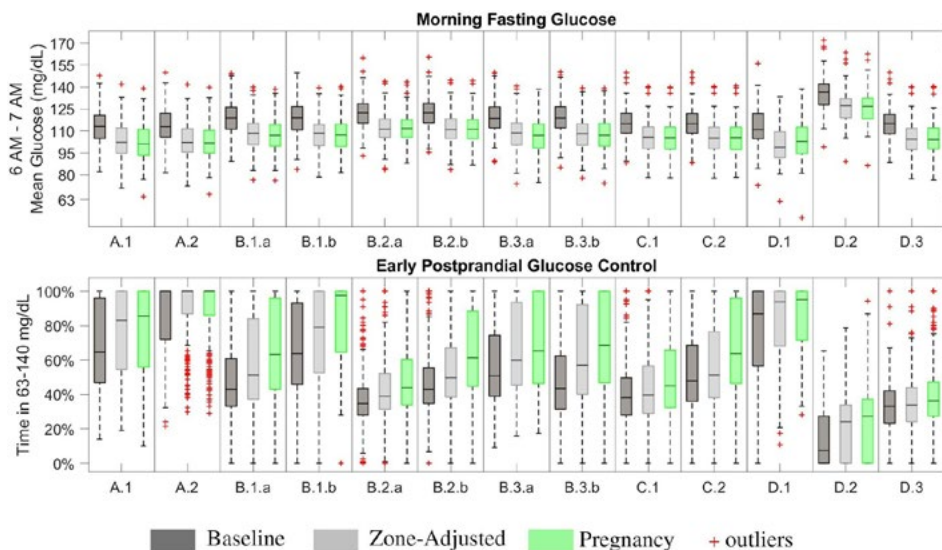


Figura 3. Prestazioni di controllo del glucosio a digiuno e nelle due ore postprandiali.

3.4.2 Zone-MPC specifico della gravidanza: prestazioni a digiuno

Il disegno specifico per la gravidanza supera il disegno di base nel raggiungimento di livelli più vicini a 95 mg/dL, ma mostra prestazioni simili al controllore aggiustato per zona, valutate dai risultati mediani (mediana [Q1,Q3]) per ogni scenario (Figura 3), pur non raggiungendo questo traguardo secondario in molti casi. Le prestazioni più elevate si ottengono con il design specifico per la gravidanza negli scenari A.1 e A.2. I livelli di glucosio a digiuno misurati dal CGM sono rispettivamente 101,2 [93,3,110,9] mg/dL e 101,7 [95,0,110,3] mg/dL. Ubasal invece è impostato per produrre circa 90 mg/dL di glucosio medio a digiuno per via endovenosa in open-loop per tutti i soggetti in questi scenari. Il rumore del CGM, l'iniezione di microboli ogni cinque minuti invece che ogni minuto come implementato nell'impostazione *in-silico* ad anello aperto e le zone più ampie a partire dalle 6 del mattino (cioè 80-110 mg/dL) contribuiscono alla variabilità e ai livelli di glucosio superiori a 95 mg/dL osservati nei risultati a digiuno. Le prestazioni peggiori si verificano in D.2, dove l'ubasal di ogni soggetto è impostato per produrre 170 mg/dL di glucosio a digiuno nel controllo ad anello aperto. Il CLC riesce a ridurre in parte l'effetto dei profili basali non ottimali e il glucosio a digiuno risultante è di 126,7 [118,4, 132,4] mg/dL. I motivi per cui la maggior parte degli scenari produce risultati simili a digiuno sono i seguenti: (i) le sfide legate ai pasti e alle condizioni iniziali non influiscono sui risultati a digiuno notturno, (ii) il controller è in grado di superare le sfide legate alla sensibilità all'insulina e ai parametri di trattamento non ottimali durante la notte, purché non siano estreme o possano essere affrontate diminuendo la quantità di insulina iniettata, come nello Scenario D.1. Per motivi di sicurezza, casi come lo Scenario D.2 possono essere mitigati da iniezioni di insulina superiori all'ubasal solo fino a un certo livello.

3.4.3 Zone-MPC specifico della gravidanza: prestazioni di controllo del glucosio postprandiale

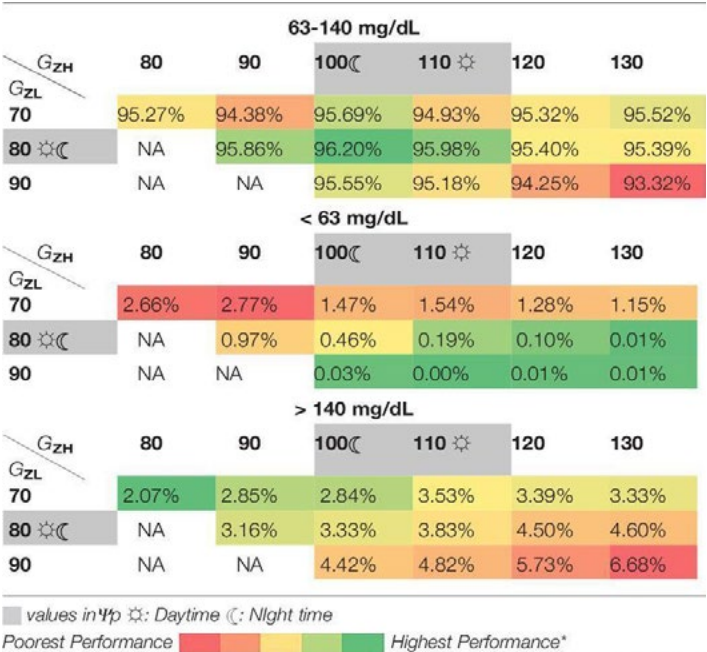
Poiché il controllo del glucosio postprandiale è influenzato dal glucosio iniziale al momento del pasto e i risultati includono tutti e tre i pasti consumati nella giornata, i risultati sono molto variabili. Soprattutto per il primo pasto della simulazione, consumato a un'ora dall'inizio della CLC, il controllore riesce a mitigare il glucosio iniziale subottimale solo in parte. Le prestazioni più elevate, con un TIR mediano del 100%, si ottengono nello Scenario A.2, in cui i parametri del trattamento insulinico sono regolati per gli obiettivi di gravidanza e i boli dei pasti sono iniettati in anticipo. La somministrazione anticipata dei boli ai pasti migliora il controllo postprandiale, tanto che la seconda migliore prestazione è ottenuta nello Scenario B.1.b, nonostante i parametri di trattamento non ottimali. L'aumento del tempo postprandiale in 63-140 mg/dL osservato in C.2 rispetto a C.1 è un altro esempio che sottolinea l'importanza del bolo anticipato per un migliore controllo dei pasti. L'assunzione dei pasti è ben controllata nello scenario D.1, dato che in questo scenario l'ingestione di carboidrati contribuisce a mitigare le condizioni ipoglicemiche estreme. I risultati per B.1.a, B.2.b, B.3.a, B.3.b e C.2 sono comparabili. Il controllo dei pasti più scarso si verifica in D.2., come previsto, perché in questo scenario l'assunzione di pasti aggrava ulteriormente le difficoltà dovute alle condizioni di iperglicemia estrema.

3.5 VALUTAZIONE POST-HOC DELLE SCELTE DEI PARAMETRI

Qui mostriamo come altri valori di ψ influenzino i risultati del glucosio. Il numero di dimensioni di ψ , le metriche cliniche e gli scenari rendono impossibile una visualizzazione completa. Per questo ne daremo delle visualizzazioni parziali mantenendo tutti gli elementi specifici tranne due in ψ come in ψp e illustriamo le variazioni del tempo di glucosio con metriche di intervallo.

A questo scopo, forniamo un'analisi *post-hoc* esemplare sull'effetto dell'utilizzo di diversi [GZL, GZH] in due scenari che hanno un'alta probabilità di verificarsi realmente: lo Scenario A.2 e lo

Scenario B.1.a. Analisi simili per altri elementi in ψ sono fornite nel [Materiale supplementare](#). Abbiamo scelto un intervallo di 70-90 mg/dL per la GZL e 80-130 mg/dL per la GZH. Limitiamo GZH a un valore non inferiore a GZL + 10 mg/dL per ottenere zone adeguate. All'interno di questo intervallo, viene eseguita una ricerca a griglia per tutte le combinazioni con un incremento di 10 mg/dL per ogni elemento della coppia [GZL, GZH]. Tutti gli altri parametri sono impostati ai loro valori in ψ_p . Poiché questa analisi richiede simulazioni esaustive, abbiamo eseguito simulazioni con 10 soggetti senza ripetizioni e per semplicità abbiamo mantenuto le zone target notturne uguali a quelle diurne. Le mappe di calore sono utilizzate per illustrare le variazioni del tempo di glucosio all'interno, al di sotto e al di sopra dell'intervallo di ricerca (Tabella 5 e Tabella 6).



*Color codes are applied separately for each glycemic metric and are meant to help the evaluation of performances across parameter selections within each scenario.

Tabella 5. Valutazione post-hoc della scelta dei parametri nello scenario A.2.

63-140 mg/dL						
G_{ZH} \ G_{ZL}	80	90	100 ☾	110 ☀	120	130
70	90.45%	90.49%	89.65%	89.14%	87.91%	87.95%
80 ☀ ☾	NA	89.54%	87.99%	87.08%	86.73%	85.95%
90	NA	NA	86.63%	84.77%	83.23%	81.80%
< 63 mg/dL						
G_{ZH} \ G_{ZL}	80	90	100 ☾	110 ☀	120	130
70	0.76%	0.35%	0.34%	0.32%	0.27%	0.13%
80 ☀ ☾	NA	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
90	NA	NA	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
> 140 mg/dL						
G_{ZH} \ G_{ZL}	80	90	100 ☾	110 ☀	120	130
70	8.79%	9.17%	10.01%	10.54%	11.82%	11.92%
80 ☀ ☾	NA	10.46%	12.01%	12.92%	13.27%	14.05%
90	NA	NA	13.37%	15.23%	16.77%	18.20%

 values in Ψ_p ☀: Daytime ☾: Night time
 Poorest Performance

 Highest Performance*

*Color codes are applied separately for each glycemic metric and are meant to help the evaluation of performances across parameter selections within each scenario.

Tabella 6. Valutazione post-hoc della scelta dei parametri nello Scenario B.1.a.

Quando i parametri di trattamento sono già aggiustati per la gravidanza, i risultati di TIR sono tutti superiori al 93% e mostrano piccole variazioni nell'intervallo di ricerca (Tabella 5). Tuttavia, l'andamento dei cambiamenti guida la ricerca verso [80,100] mg/dL da entrambi i lati per aumentare TIR. Questa zona corrisponde alle zone notturne di Ψ_p e la zona diurna selezionata, [80,110] mg/dL, ha una performance simile per TIR. Valori più bassi per G_{ZL} e G_{ZH} comportano un costo per il tempo al di sotto del target e valori più alti comportano un costo per il tempo al di sopra del target.

Come per lo Scenario B.1.a, in cui i parametri di trattamento non sono aggiustati per la gravidanza (quindi i soggetti sono più inclini all'iperglicemia), i cambiamenti nelle prestazioni di

controllo del glucosio per le diverse zone target sono più pronunciati rispetto a quelli osservati nello Scenario.A.2. Valori più alti di [GZL, GZH] portano a risultati TIR meno favorevoli a causa dell'aumento del tempo al di sopra di 140 mg/dL. Mentre l'intervallo di ricerca per la GZL include 70 mg/dL per la valutazione degli esiti in entrambe le direzioni, non è raccomandato il controllo del glucosio al di sotto di 80 mg/dL perché un controllo troppo stretto limita lo sviluppo fetale (29). Come previsto, il tempo al di sotto dell'intervallo target rimane basso o non presente, in tutto lo scenario (Tabella 6).

Sono forniti nel [Materiale supplementare](#) degli esempi di analisi della sensibilità locale delle metriche intorno a ψ negli stessi scenari per coppie selezionate di elementi in ψ . In queste analisi, l'intervallo di valutazione per ogni parametro è determinato in modo da comprendere valori plausibili: tra 70 e 110 mg/dL per Gref, da 1 a 6 ore per λ , tra 90 e 130 mg/dL per τ_c , tra 110 e 140 mg/dL per Gv_G_v e da 110 a 220 mg/dL per Gv+G+v. Queste analisi forniscono indicazioni su come le variazioni dei risultati glicemici per i vari valori dei parametri differiscano tra gli scenari. Notiamo che la selezione finale dei parametri presentata nella Tabella 2 non è la scelta ottimale per nessuno scenario specifico. Il meglio sarebbe un equilibrio tra le raccomandazioni cliniche per il controllo glicemico nell'intervallo di scenari selezionato, come spiegato nella *sezione 2.7*.

4. DISCUSSIONE

4.1 SIGNIFICATO

In questo lavoro, abbiamo adattato un controllore zone-MPC per soddisfare i requisiti di controllo del glucosio nelle donne in gravidanza con T1D. Abbiamo verificato il sistema CLC specifico per la gravidanza proposto in vari scenari clinicamente plausibili. Per comprendere le prestazioni del controllore di base e l'impatto dell'adattamento, abbiamo eseguito gli stessi esperimenti

anche con il design del controllore di base e di quello regolato solo per zone. Il progetto di zone-MPC di base, finalizzato al successo nell'intervallo di glucosio non gravidico di 70-180 mg/dL, ha mostrato una prestazione superiore al 95% del tempo in questo intervallo per tutti gli scenari tranne quelli estremi esplorati in questo studio. L'elevata percentuale di tempo nell'intervallo target non gravidico ottenuta dalla zone-MPC di base è coerente con alcuni dei precedenti studi *in-silico* su zone-MPC (40, 41). Entrambi gli studi hanno riportato un tempo superiore al 90% nell'intervallo 70-180 mg/dL, mentre i pasti nei loro scenari avevano un contenuto di carboidrati più elevato (ossia, da 50 a 100 grammi per pasto) rispetto ai nostri esperimenti (ossia, 40 grammi per pasto). Nel nostro lavoro, il basso contenuto di carboidrati dei pasti, l'annuncio di tutti i pasti al momento dell'assunzione o prima di essa e, in modo accurato, l'effetto della titolazione dei parametri del trattamento insulinico per raggiungere i requisiti di controllo del glucosio specifici per la gravidanza nello Scenario A e, in parte, nello Scenario C hanno contribuito alle elevate prestazioni di tutti e tre i controllori. Notiamo che la scelta di un basso apporto di carboidrati era conforme alle linee guida cliniche per la gravidanza complicata da T1D. Le donne incinte con T1D hanno piani alimentari molto più rigidi rispetto alle loro controparti non gravide, a causa dei rischi aggiuntivi che l'alto livello di glucosio comporta per la madre e il feto. Con questa consapevolezza, si tratta di una popolazione particolarmente motivata a seguire le raccomandazioni cliniche che prevedono una dieta a basso contenuto di carboidrati.

Poiché il regolatore di base ha fornito un solido punto di partenza per le nostre necessità di adattamento, la domanda spontanea era: si possono raggiungere gli obiettivi di glucosio specifici per la gravidanza semplicemente spostando le zone verso il basso e senza regolare ulteriormente altri parametri? Per rispondere a questa domanda abbiamo realizzato l'MPC regolato per zone, una versione regolata in modo *naive* del controllore di base in cui la zona target e il glucosio di riferimento sono stati adattati agli obiettivi di gravidanza, ma gli altri parametri sono rimasti

invariati rispetto a zone-MPC di base. I nostri risultati hanno mostrato che le prestazioni complessive del controllore adattato alla zona si collocano per lo più tra il design di base e quello specifico per la gravidanza. Vale la pena notare che, sebbene anche il design aggiustato per zona soddisfi il traguardo primario nella maggior parte dei casi, il miglioramento è significativo, poiché gli studi clinici suggeriscono che anche un miglioramento del 5% del TIR è associato a una riduzione delle complicanze del parto (42). La differenza tra i disegni aggiustati per zona e quelli specifici per gravidanza è significativa in molti casi, il che implica che i parametri di regolazione della *sezione 3.1* al di là della zona target hanno un effetto significativo. Mentre non c'è stata una differenza significativa nel tempo al di sotto di 63 mg/dL tra gli scenari, in tre dei 13 scenari, lo zone-MPC specifico per la gravidanza ha portato a un aumento significativo del tempo al di sotto dell'intervallo. Riteniamo che questo sia un compromesso accettabile, dal momento che il miglioramento di altre metriche è stato significativo e il peggioramento del tempo al di sotto di < 63 mg/dL è stato modesto: la differenza variava dallo 0,01% allo 0,54% (da 1,4 a 7,8 minuti), tranne che nel caso estremo dello scenario D.1, di cui parliamo nella *sezione 4.3*.

Tra gli scenari di simulazione presentati, le prestazioni di controllo del glucosio più elevate sono state ottenute nello Scenario A, con oltre il 91% di tempo nell'intervallo di riferimento. Sebbene le sub-ottimalità introdotte nello Scenario B abbiano ridotto le prestazioni del controllo, i risultati del glucosio hanno soddisfatto il traguardo primario del nostro lavoro. Gli scenari estremi presentati nello Scenario D hanno dimostrato che le prestazioni più basse si sono verificate quando sono state combinate più condizioni per aumentare il rischio di iperglicemia. Nello Scenario C (simile alla fine del terzo trimestre di gravidanza), osserviamo che il traguardo primario è ancora soddisfatto dal controllore specifico per la gravidanza. Pur necessitando di ulteriori studi e convalide cliniche, i risultati della Tabella 3 suggeriscono che il nostro controllore è sufficientemente robusto per essere utilizzato in gravidanza.

4.2 SPERIMENTAZIONE CLINICA

Per questo articolo abbiamo utilizzato 10 soggetti *in-silico* per meglio personalizzare lo zone-MPC di base per la gravidanza. Le prestazioni ottenute ci hanno permesso di passare alla sperimentazione del nostro sistema in uno studio clinico. Il controllore specifico per la gravidanza è attualmente in fase di valutazione clinica in uno studio ambulatoriale approvato dalla FDA (NCT04492566). I risultati del nostro studio clinico pilota su 8 soggetti per 48 ore di utilizzo indicano la sicurezza e la fattibilità dello zone-MPC specifico per la gravidanza. In particolare, il tempo di permanenza nell'intervallo target della gravidanza è stato del 79,3%, il tempo < 63 mg/dL è stato dell'1,6% e il tempo < 140 mg/dL è stato del 19,1%, nonostante non vi fossero restrizioni all'assunzione di pasti o all'attività fisica delle partecipanti (43). La sperimentazione del controllore nell'impostazione domestica continua attualmente.

4.3 LIMITAZIONI E LAVORO FUTURO

Una limitazione del nostro lavoro è dovuta al fatto che i cambiamenti nel metabolismo glucosio-insulina-pasto non sono ancora stati quantificati con precisione e quindi non esistono modelli matematici relativi al T1D durante la gravidanza. Pertanto, abbiamo utilizzato dei parametri di scenario per simulare condizioni metaboliche, cliniche e comportamentali *simili a quelle della gravidanza*, come il cambiamento della sensibilità all'insulina, i parametri del trattamento insulinico, l'assunzione di pasti e il comportamento a seguito del bolo. La ricerca futura che si concentra sulla modellazione del metabolismo glucosio-insulina durante la gravidanza potrebbe facilitare la costruzione di piattaforme di simulazione adatte a questa coorte, che faciliterebbero lo sviluppo di strategie e sistemi di trattamento insulinico ottimali. Sebbene nelle nostre simulazioni abbiamo cercato di coprire tutti gli scenari potenziali, facciamo notare che le nostre simulazioni non tengono conto delle variazioni della sensibilità diurna e di altri cambiamenti del metabolismo du-

rante la gravidanza, dovuti alla farmacocinetica dell'insulina e al peso corporeo. Inoltre, la diversità dei soggetti catturati negli esperimenti *in-silico* è inevitabilmente inferiore alla variabilità di una popolazione sotto diversi aspetti (ad esempio, la gravità del diabete e i profili demografici), e non sono state simulate tutte le sfide che possono verificarsi nella vita reale e che influenzano le prestazioni di controllo del glucosio di qualsiasi sistema CLC (ad esempio, l'attività fisica, i pasti abbondanti, i pasti/boli saltati, lo stress). Soprattutto in condizioni particolarmente inclini all'ipoglicemia, come l'impegno in una lunga sessione di attività fisica, l'importanza delle misure preventive contro il glucosio basso sarebbe elevata quando si utilizza un regolatore specifico per la gravidanza. Ciò è dovuto al target già basso dei livelli di glucosio rispetto a un controllore standard, che potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia (ad esempio, i risultati dello Scenario D.1). Si tratta di un compromesso accettabile per ottenere livelli di glucosio più bassi.

Sebbene il punto di forza del nostro approccio sia l'offerta di una strategia di regolazione *off-line* per prestazioni robuste che porta a un singolo controllore in grado di ottenere un controllo soddisfacente per tutta la gravidanza, una limitazione che lo accompagna è che ci affidiamo ai parametri di trattamento dell'insulina prescritti *a priori* (cioè, il trattamento θ). Le prestazioni complessive del controllo sono influenzate dall'accuratezza di questi parametri. I risultati hanno mostrato che il nostro controllore è stato in grado di alleviare le difficoltà dovute a un trattamento θ mal regolato, in una certa misura, come è stato dimostrato nello Scenario B. Tuttavia, le prestazioni migliori si sono verificate quando il trattamento θ è stato regolato correttamente per la gravidanza.

Poiché il simulatore UVA/Padova non contiene una coorte di gravidanza convalidata e lo zone-MPC di riferimento è un controllore già convalidato clinicamente, utilizziamo la versione a 10 soggetti del simulatore³ per valutare l'impatto della nostra messa a punto per soddisfare gli obiettivi di controllo specifici per la gravidanza. Sebbene l'uso degli stessi soggetti *in-silico* sia

per la messa a punto che per i test *in-silico* sia un limite del nostro lavoro, i risultati del nostro studio clinico pilota, riassunti nella Sezione 4.2, forniscono indicazioni sulle prestazioni del controllore su una coorte di test separata in condizioni di vita reale.

Infine, il nostro attuale approccio di ricerca esaustiva di ψ è adatto a una procedura guidata dall'ottimizzazione che utilizza dei metodi di ottimizzazione globale come l'ottimizzazione bayesiana (44). In questo modo, possiamo automatizzare la ricerca di ψ e di $\theta_{\text{treatment}}$ in modo che siano in parte regolati *offline* (utilizzando i dati storici) e in parte regolati *online* (utilizzando i dati del paziente in tempo reale). Questa alternativa automatizzata richiederebbe un approccio multi-obiettivo in cui vengono assegnati diversi pesi, di norma regolati manualmente, alle diverse metriche glicemiche e agli esiti di ogni scenario.

4.4 CONCLUSIONI

Abbiamo presentato un controllore zone-MPC messo a punto per la gravidanza complicata da T1D. Attraverso ampi scenari di simulazione, lo zone-MPC specifico per la gravidanza ha migliorato le prestazioni nell'intervallo target della gravidanza rispetto allo zone-MPC di base. I nostri risultati sottolineano la necessità di sistemi di controllo del glucosio personalizzati per la gravidanza.

Il nostro lavoro fornisce i primi risultati *in-silico* per le prestazioni delle CLC nella gravidanza con T1D e può essere utilizzato come base per la valutazione *in-silico* dei futuri progressi in questo settore. Questo esempio di progettazione su misura fornisce anche una strategia per lo sviluppo e la verifica di soluzioni personalizzate per indirizzare specifiche sottopopolazioni con T1D, che rappresentano un'esigenza per lo più insoddisfatta (7). Man mano che l'uso dei sistemi CLC diventa più diffuso, capire come questi sistemi possano essere personalizzati per le esigenze di specifiche sottopopolazioni sarà fondamentale per estendere la loro portata e garantire prestazioni soddisfacenti. Riteniamo che il progresso verso un controllo del glucosio ad

anello chiuso per tutti i soggetti affetti da T1D sarà notevolmente accelerato da algoritmi con componenti flessibili che possono essere messi a punto in base alle diverse sfide fisiologiche e ai requisiti di trattamento.

13. ALLATTAMENTO AL SENO E DIABETE GESTAZIONALE

Tratto e tradotto da:

Saucedo, R., Valencia, J., Peña-Cano, M. I., Morales-Avila, E., & Zarate, A. (2018). *Breastfeeding and Gestational Diabetes*. In (Ed.), *Gestational Diabetes Mellitus – An Overview with Some Recent Advances*. IntechOpen.



<https://doi.org/10.5772/intechopen.82000>

Abstract

L'allattamento al seno è raccomandato come metodo di alimentazione preferenziale per i neonati per almeno 1 anno, a causa dei suoi molteplici benefici immediati e a lungo termine sia per la madre che per il bambino. Tra le donne con una storia di diabete mellito gestazionale (GDM), l'allattamento al seno è associato a una maggiore sensibilità all'insulina, a una migliore secrezione di insulina, a una migliore tolleranza al glucosio e a una minore incidenza di diabete mellito di tipo 2 (T2DM). L'allattamento al seno è stato anche associato alla perdita di peso post-partum, alla riduzione del rischio di obesità a lungo termine, a una minore prevalenza di sindrome metabolica, ipertensione e malattie cardiovascolari. I meccanismi alla base dei benefici dell'allattamento al seno per la madre non sono chiari. Tuttavia, è stato suggerito un ruolo delle citochine prodotte dal tessuto adiposo (adipochine). L'allattamento sembra mobilitare il tessuto adiposo accumulato durante la gravidanza e sono stati riportati alcuni cambiamenti nei livelli di adipochine. L'allattamento intenso è associato a una riduzione della leptina plasmatica, un peptide principalmente associato alla regolazione dell'appetito e alla resistenza all'insulina.

Parole chiave

Diabete gestazionale, allattamento al seno, leptina, resistenza all'insulina, diabete mellito di tipo 2

1. INTRODUZIONE

Il latte materno è la norma per la nutrizione dei bambini, dato che offre molteplici benefici per la salute e la protezione dei bambini e delle madri [1, 2, 3, 4]. L'OMS raccomanda di iniziare l'allattamento al seno entro un'ora dalla nascita, di continuarlo senza altri alimenti o liquidi per i primi 6 mesi di vita e di proseguirlo con un'alimentazione complementare (allattamento al seno con altri alimenti adatti all'età) fino ad almeno 24 mesi di età. Tuttavia, i tassi globali di allattamento al seno rimangono molto al di sotto degli obiettivi internazionali. Nella maggior parte dei Paesi ad alto reddito, la prevalenza dell'allattamento al seno a 12 mesi è inferiore al 20%, ed è più alta nell'Africa subsahariana, nell'Asia meridionale e in alcune parti dell'America Latina [5]. In Messico, i tassi di allattamento al seno sono particolarmente bassi: il 38,3% delle donne messicane inizia ad allattare subito dopo il parto, e solo il 14,4% di queste donne riferisce di allattare esclusivamente al seno a 6 mesi dal parto, mentre il 35,5% riferisce di allattare a 12 mesi dal parto e il 14,1% riferisce di allattare a 2 anni dal parto. È importante notare che i tassi di allattamento al seno variano a seconda dell'area demografica e sono più alti nelle aree rurali che in quelle urbane [6].

L'allattamento al seno ha sulla salute materna alcuni effetti protettivi come la riduzione del rischio di cancro al seno e alle ovaie, di obesità, ipertensione, ictus, iperlipidemia, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2 (T2DM) [7, 8, 9, 10, 11].

Uno dei fattori di rischio più forti per il T2DM è una storia di diabete mellito gestazionale (GDM). Tra le donne con una storia di GDM, il rischio cumulativo di sviluppare T2DM a 10 anni dal parto varia dal 20 al 50% [12]. L'allattamento al seno è un fattore di rischio modificabile per lo sviluppo del diabete; l'allattamento al seno conferisce benefici metabolici a breve e lungo termine, dato che riduce il rischio di sviluppare il T2DM.

Nonostante gli importanti benefici dell'allattamento al seno, ci sono prove che suggeriscono che nelle donne con GDM si verificano tassi di allattamento più bassi e che la durata dell'al-

lattamento è più breve rispetto a quella delle madri sane [13, 14]. Le spiegazioni di questi numeri sono i tassi più elevati di parti cesarei e di ricoveri in unità di terapia intensiva neonatale, che vedono anche un maggiore tempo di recupero per la madre, una separazione prolungata tra madre e bambino e un legame ridotto o ritardato [15]. Altri fattori che influenzano i tassi più bassi di allattamento al seno nel GDM sono la terapia insulinica durante la gravidanza e l'obesità; le donne con diabete trattato con insulina hanno meno intenzione di allattare e le donne con un BMI elevato possono avere schemi ormonali diversi, ritardando l'inizio della produzione di latte [16, 17].

Il trattamento insulinico è correlato alla gravità del GDM e questa marcata alterazione gestazionale del metabolismo dell'insulina e del glucosio può interferire con le vie ormonali per l'avvio della lattogenesi. I risultati di uno studio sui profili di espressione genica in diverse fasi della lattazione hanno suggerito che una ridotta sensibilità all'insulina può ritardare la produzione di latte come conseguenza della sovraespressione della proteina tirosina fosfatasi, recettore di tipo F, nella ghiandola mammaria [18].

D'altra parte, il trattamento del GDM con agenti ipoglicemizzanti orali non è stato correlato alla produzione di latte da parte delle madri [16]. La gliburide e la metformina sono i due ipoglicemizzanti orali più comunemente utilizzati in gravidanza ed entrambi sono sicuri per l'allattamento al seno [19].

2. BENEFICI A BREVE TERMINE DELL'ALLATTAMENTO AL SENO

L'allattamento produce cambiamenti metabolici positivi, tra cui una riduzione della glicemia a digiuno e postprandiale, nonché dell'insulina e dei trigliceridi, una maggiore sensibilità all'insulina e un HDL-C plasmatico [20]. Il glucosio viene dirottato per la produzione di latte attraverso vie di assorbimento non insulino-mediate dalla ghiandola mammaria e, pertanto, le donne che allattano presentano una glicemia più bassa [21].

D'altra parte, l'allattamento favorisce la perdita di peso post-partum [22]; la lattogenesi aumenta il dispendio energetico totale materno del 15-25% [23]. alcuni studi prospettici hanno riportato una perdita di peso più rapida entro i 6 mesi successivi al parto e un minore mantenimento del peso acquisito in gravidanza a 1 anno dal parto [24].

Studi condotti su donne con GDM recente riportano una tolleranza al glucosio e un metabolismo lipidico più favorevoli nei 4 mesi successivi al parto nelle donne che allattano rispetto a quelle che non allattano [25]. A 6-9 settimane dal parto, la coorte SWIFT in un gruppo etnico ha riscontrato una relazione dose-risposta tra l'aumento dell'intensità dell'allattamento e la diminuzione del glucosio plasmatico a digiuno e dell'insulina a 2 ore, oltre a un miglioramento della sensibilità all'insulina [26].

In una coorte retrospettiva di donne latino-americane con recente GDM, Kjos et al. hanno riportato una riduzione della glicemia a digiuno di 5 mg/dL per qualsiasi frequenza di allattamento rispetto all'assenza di allattamento e una migliore tolleranza al glucosio determinata dall'area sotto la curva del test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) [27].

In un recente studio su donne con precedente GDM diagnosticato secondo i nuovi criteri dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), che includeva donne con un'alterazione metabolica più lieve, l'allattamento al seno per quasi 3 mesi ha migliorato gli esiti metabolici, come la glicemia a digiuno e a 2 ore all'OGTT, oltre a un indice di resistenza all'insulina (HOMA-IR) e ai trigliceridi [28].

È stato dimostrato che gli effetti favorevoli dell'allattamento sul metabolismo del glucosio persistono anche dopo lo svezzamento. Chouinard-Castonguay et al., in uno studio trasversale, hanno dimostrato che la durata dell'allattamento era un predittore indipendente delle concentrazioni di insulina a digiuno e degli indici di sensibilità all'insulina fino a una media di 4 anni dopo il parto [29].

3. BENEFICI A LUNGO TERMINE DELL'ALLATTAMENTO AL SENO

È stato suggerito che una maggiore durata dell'allattamento al seno sia associata a un minor rischio di T2DM. Tuttavia, i risultati di alcuni studi divergevano. Chouinard-Castonguay ha riscontrato che le donne che hanno dichiarato di aver allattato per >10 mesi avevano una tolleranza al glucosio alterata meno frequentemente rispetto alle donne che hanno allattato per <10 mesi a 4 anni dal parto [29].

In un'analisi longitudinale, Buchanan non ha riscontrato differenze nella prevalenza del diabete a 11-26 mesi dal parto [30]. Analogamente, Kjos, in uno studio retrospettivo, ha riportato che l'allattamento al seno non era associato alla progressione verso il T2DM in un follow-up di 7,5 anni dopo il parto [27], e in uno studio retrospettivo di coorte, il Nurses' Health Study, l'allattamento al seno non influenzava il rischio di diabete a 14 anni [31].

Tuttavia, uno studio prospettico che ha valutato lo sviluppo di T2DM in donne con GDM fino a 20 anni dopo il parto ha rilevato che l'allattamento al seno ha ridotto il rischio di diabete del 46%; il tempo mediano al diabete post-partum è stato di 12,3 anni per le donne che avevano allattato al seno rispetto a 2,3 anni per le donne che non avevano allattato al seno, indipendentemente dal BMI materno e dall'uso di insulina durante la gravidanza [32]. Inoltre, le donne che avevano allattato al seno per >3 mesi avevano un rischio minore di diabete rispetto alle donne che hanno allattato per ≤3 mesi ($P = 0,029$).

Inoltre, l'impatto metabolico positivo dell'allattamento al seno è stato riportato in donne con forme lievi di GDM. Uno studio recente ha dimostrato che le donne con intolleranza al glucosio nel primo postpartum allattavano meno spesso delle donne con un OGTT normale (69,5 vs. 84,2%, $p = 0,041$) [33].

La discrepanza tra i diversi studi potrebbe essere il risultato delle differenze nel disegno dello studio, nella gravità del GDM, nella diagnosi di T2DM, nella valutazione dell'allattamento al

seno, nel tempo di follow-up post-partum, nella dimensione del campione, nei comportamenti di vita, nelle caratteristiche etniche e, infine, nell'uso di contraccettivi orali. Il controllo delle nascite con pillole contraccettive orali a base di solo progestinico è stato associato a un aumento del rischio di T2DM durante i primi 2 anni di utilizzo. Kjos ha riportato un aumento di tre volte del rischio di T2DM a 7,5 anni dopo il parto nelle donne che allattano al seno con recente GDM. Al contrario, l'uso di pillole contraccettive orali combinate progestinico/estrogeno a basso dosaggio durante l'allattamento non aumenta il rischio di T2DM [27].

4. MECCANISMI DEGLI EFFETTI PROTETTIVI DELL'ALLATTAMENTO AL SENO

I potenziali meccanismi coinvolti negli effetti protettivi dell'allattamento sul metabolismo del glucosio includono gli ormoni legati all'allattamento, come la prolattina e gli estrogeni [34]. I livelli di prolattina sono elevati e l'estradiolo è più basso nelle donne che allattano rispetto a quelle che non lo fanno. Degli esperimenti in vitro su isole pancreatiche di ratto coltivate con prolattina hanno mostrato una maggiore secrezione di insulina stimolata attraverso la stimolazione della proliferazione delle cellule b attraverso la sottoregolazione dell'espressione della menina [35, 36]. Inoltre, la prolattina modula i fattori di trascrizione STAT5 e PPAR γ e l'espressione della lipoproteina lipasi, che sono co-espressi nel seno, nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico [37].

D'altra parte, è stato suggerito che l'allattamento migliora la sensibilità all'insulina mobilitando i lipidi derivati dal fegato e dal muscolo per la lattogenesi piuttosto che reindirizzare i lipidi negli adipociti [34].

Un altro meccanismo è l'influenza dell'allattamento sul metabolismo regionale del tessuto adiposo; alcuni studi hanno riportato una maggiore mobilitazione di massa grassa dal

tronco e dalle cosce nelle donne che allattano [38, 39]. In linea con questo risultato, un altro studio ha riportato che la storia dell'allattamento è associata a una minore area di grasso viscerale nelle donne che hanno dichiarato di aver allattato per almeno 3 mesi [40].

È inoltre dimostrato che la leptina, che è un'adipochina positivamente associata all'adiposità corporea e all'insulino-resistenza, è modificata nelle donne che allattano al seno con precedente GDM [41]. La leptina influisce direttamente sulla sensibilità insulinica dell'intero corpo regolando l'efficienza del metabolismo del glucosio mediato dall'insulina da parte del muscolo scheletrico e la regolazione epatica della gluconeogenesi attraverso la sua azione sull'espressione genica della fosfoenolpiruvato carbossichinasi [42, 43]. Inoltre, esercita un effetto inibitorio acuto sulla secrezione dell'insulina e sovrregola dei mediatori infiammatori come il TNF α e l'interleuchina-6, che contribuiscono a un'eccessiva resistenza all'insulina sia a livello dell'intero organismo sia in organi specifici, tra cui fegato, muscoli e cervello [44].

La leptina è prodotta prevalentemente dagli adipociti, ma anche da tessuti non adiposi come stomaco, intestino, ovaie e, in particolare, dalla placenta [45]. I livelli di leptina materna aumentano da due a tre volte in gravidanza, con un picco che si verifica intorno alla 28a settimana di gestazione e diminuisce dopo il parto, fino ad arrivare alle concentrazioni precedenti alla gravidanza [46]. È stato suggerito che l'aumento della concentrazione materna di leptina durante la gravidanza possa derivare da una sovraregolazione della sintesi di leptina da parte degli adipociti in presenza di una crescente resistenza all'insulina e iperinsulinemia nella seconda metà della gravidanza [47]. Tuttavia, vi è una forte evidenza che la placenta, piuttosto che il tessuto adiposo materno, contribuisca all'aumento delle concentrazioni materne di leptina durante la gravidanza [48]. La leptina induce la produzione di gonadotropina corionica umana, regola la crescita della placenta, l'angiogenesi, l'invasione del trofoblasto e il trasferimento dei nutrienti [49]. La leptina aumenta la mobilitazione delle riserve di grasso materno per aumentarne la disponibilità

e sostenere il trasferimento transplacentare di substrati lipidici [50]. Inoltre, la leptina regola il trasporto placentare di aminoacidi del sistema A, aumentando la disponibilità di nutrienti per il feto [51]. La leptina funge da mitogeno per un numero crescente di tipi di cellule, tra cui le cellule endoteliali, le cellule emopoietiche, le cellule epiteliali polmonari e le cellule b pancreatiche in vitro [52]. La leptina potrebbe quindi stimolare la crescita dei tessuti nel feto in via di sviluppo.

La leptina contribuisce alla relazione fisiopatologica tra GDM e successivo T2DM. In un nostro precedente studio, abbiamo riscontrato che le donne con precedente GDM persistevano con l'insulino-resistenza nel periodo post-partum, in associazione con livelli di leptina più elevati rispetto al gruppo di controllo [53]. È possibile che l'insulino-resistenza post-partum contribuisca a questi livelli elevati. Un'associazione positiva tra leptinemia e insulinemia è stata riportata in numerosi studi su persone obese e non obese [54, 55]. Sperimentalmente, un aumento dei livelli di insulina può stimolare la produzione di leptina negli adipociti e, viceversa, un aumento dei livelli di leptina può portare all'insulino-resistenza e alterare la capacità secretoria delle cellule b [56, 57]. È da notare che recentemente abbiamo scoperto che l'allattamento al seno era associato a un migliore profilo metabolico nel primo periodo post-partum in donne con precedente GDM, e abbiamo dimostrato che le donne con una durata maggiore dell'allattamento avevano una maggiore perdita di peso nel post-partum e livelli di leptina più bassi rispetto alle donne che avevano allattato per un breve periodo. Questa differenza è rimasta statisticamente significativa dopo l'aggiustamento per il peso [58]. Analogamente, uno studio precedente condotto su un'ampia coorte di donne con GDM recente che utilizzava una misura quantitativa dell'intensità dell'allattamento ha rilevato che le concentrazioni medie di leptina erano inversamente associate all'intensità dell'allattamento (inferiori del 15-21%) indipendentemente dall'obesità materna pre-gravidanza, dall'etnia, dalla perdita di peso, dai dati sociodemografici e dall'insulino-

resistenza post-partum [41]. È stato suggerito che durante l'allattamento la prolattina sopprima la secrezione di leptina [59].

D'altra parte, la leptina è un regolatore a lungo termine dell'appetito che funge da segnale anoressizzante quando le riserve adipose sono elevate [60]. È stata rilevata nel latte materno a concentrazioni di 0,35-4,6 µg/L [61] e la concentrazione di leptina nel latte materno è correlata a indici di adiposità materna, tra cui l'indice di massa corporea ($r = 0,65$, $P < 0,02$) e la massa grassa ($r = 0,65$, $P < 0,02$) [62]. Questa evidenza fornisce un'interessante spiegazione della capacità del latte materno di regolare il peso corporeo del bambino. Bouret ha recentemente suggerito che la presenza di ormoni dell'appetito può influenzare in modo permanente il sistema di regolazione dell'appetito del neonato, influenzando lo sviluppo dell'ipotalamo. Queste differenze nell'esposizione agli ormoni dell'appetito possono creare cambiamenti permanenti nel modo in cui il cervello reagisce agli ormoni dell'appetito e ai segnali di sazietà [63].

Un'altra adipochina correlata alle anomalie del metabolismo del glucosio durante la gravidanza è l'adiponectina. È stato suggerito che bassi livelli di adiponectina possano indurre una grave insulino-resistenza prima dell'insorgenza del GDM [64]. Gunderson ha valutato la relazione tra l'intensità dell'allattamento e l'adiponectina plasmatica tra le donne postpartum con precedente GDM e ha scoperto che una maggiore intensità dell'allattamento era associata a un'adiponectina più bassa del 6%. Questa associazione inversa è rimasta anche dopo l'aggiustamento per l'insulino-resistenza [41]. Questa osservazione è coerente con l'azione della prolattina nel sopprimere la produzione e la secrezione di adiponectina dagli adipociti umani [13].

5. IMPLICAZIONI DELL'ALLATTAMENTO AL SENO NELLA PROLE DI MADRE AFFETTA DA GDM

I neonati di madri con GDM sono a maggior rischio di prematurità, macrosomia, ipoglicemia, distress respiratorio, ipocal-

cemia, policitemia e iperbilirubinemia. L'allattamento al seno ha molti benefici accertati per la salute del bambino; previene la morbidità infantile dovuta a diarrea, infezioni respiratorie e otite media [5]. In particolare, nella prole della madre GDM, l'allattamento è stato associato a meno episodi di ipoglicemia [65].

D'altra parte, è stato dimostrato che l'esposizione al diabete gestazionale materno aumenta nella prole il rischio di obesità e di diabete di tipo 2 infantile, nonché il rischio di diabete di tipo 2 e di diabete gestazionale al raggiungimento dell'età adulta [66]. L'allattamento al seno dà una protezione contro queste complicanze mediche; l'allattamento al seno esclusivo diminuisce il rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 infantile e di obesità [67].

I benefici dell'allattamento al seno sulla salute dei bambini sono probabilmente dovuti alla composizione unica del latte materno. Il latte umano è una fonte di immunoglobuline, ormoni e fattori di crescita, tra cui leptina, adiponectina, grelina, peptide YY, peptide glucagone-simile-1, resistina e obestatina, che sono coinvolti nella regolazione dell'assunzione di cibo e nel bilancio energetico e possono avere un ruolo nella regolazione della crescita e dello sviluppo nel periodo neonatale e nell'infanzia, nonché effetti a lungo termine sulla programmazione metabolica [68].

6. SUGGERIMENTI PER LE MADRI CON GDM RIGUARDO ALL'ALLATTAMENTO AL SENO

Le donne la cui gravidanza è affetta da GDM dovrebbero essere istruite precocemente sui benefici dell'allattamento al seno della prole. Dove si svolgeva educazione prenatale è stato dimostrato un aumento della durata dell'allattamento al seno nelle donne con GDM. È essenziale anche il sostegno all'allattamento al seno in ospedale subito dopo il parto e durante il periodo post-partum, nonché il sostegno della comunità che dovrebbe incoraggiare l'allattamento al seno. Avvisi elettronici via SMS o e-mail, lettere automatiche e contatti telefonici con le infermiere

possono incentivare questa scelta. Questo sostegno mirato all'allattamento al seno per le donne con GDM è fattibile ed efficace e potrebbe essere integrato nella gestione del GDM [69].

Allo stesso modo, il trattamento insulinico durante la gravidanza dovrebbe essere considerato un indicatore mirato per fornire un ulteriore supporto qualificato all'allattamento al seno alle donne GDM che decidono di allattare [16].

7. CONCLUSIONI

L'allattamento al seno è raccomandato e incoraggiato per le madri, in quanto presenta molteplici benefici sia per le donne che per i bambini. È stato dimostrato che le madri che allattano al seno hanno un rischio ridotto di sviluppare successivamente cancro al seno e alle ovaie, obesità, ipertensione, ictus, iperlipidemia, sindrome metabolica e T2DM. Nelle donne con GDM, diversi studi suggeriscono che l'allattamento al seno è associato a un rischio ridotto di T2DM. Nonostante questo importante beneficio, ci sono prove che suggeriscono che nelle donne con GDM le percentuali di allattamento al seno sono più basse. È stato dimostrato che il sostegno dell'operatore sanitario all'allattamento al seno e l'educazione della paziente hanno un impatto significativo sui tassi di allattamento al seno. Le comunità mediche e di supporto dovrebbero essere maggiormente in grado di progettare, implementare e gestire programmi di salute pubblica che possano promuovere comportamenti di vita sani, tra cui l'allattamento al seno tra le donne con GDM, e attenuare il rischio di T2DM.

14. SCREENING DEL DIABETE MELLITO GESTAZIONALE: IL POTENZIALE DEI MICRORNA

Tratto e tradotto da:

Pheiffer, C., Dias, S., Rheeder, P., & Adam, S. (2018). *Screening for Gestational Diabetes Mellitus: The Potential of MicroRNAs*. In (Ed.), *Gestational Diabetes Mellitus - An Overview with Some Recent Advances*. IntechOpen.



<https://doi.org/10.5772/intechopen.82102>

Abstract

Il diabete mellito gestazionale (GDM [*Gestational Diabetes Mellitus*]) è associato a complicanze a breve e lungo termine sia nelle madri che nella prole. Lo screening e la diagnosi precoce del GDM sono raccomandati come strategia per prevenire degli esiti avversi in gravidanza. Tuttavia, attualmente non esiste un test che possa essere utilizzato per lo screening di routine, in particolare nei Paesi a basso e medio reddito. I microRNA (miRNA) sono piccole molecole di RNA non codificanti che regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale. Negli ultimi anni, i miRNA sono stati al centro di crescente attenzione da parte della ricerca per il loro ruolo importante nella regolazione delle vie biologiche e della loro espressione aberrante durante le malattie. La scoperta di miRNA circolanti nel sangue materno e la loro alterata espressione durante le complicanze associate alla gravidanza hanno aumentato l'interesse per il loro potenziale come biomarcatori diagnostici per il GDM. In questa rassegna, riassumiamo gli studi che hanno analizzato i miRNA nel sangue materno, in modo da fornire un aggiornamento dello stato attuale dei miRNA come biomarcatori per il GDM. Discuteremo anche delle sfide della profilazione dei miRNA e delle prospettive e raccomandazioni per la ricerca.

Parole chiave

Diabete mellito gestazionale, biomarcatori, epigenetica, microRNA, gravidanza

1. INTRODUZIONE

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è definito come un'intolleranza al glucosio che viene diagnosticata per la prima volta durante la gravidanza, con l'omeostasi del glucosio che viene solitamente ripristinata poco dopo la nascita. Il tasso di GDM è aumentato costantemente negli ultimi 20 anni [1] e nel 2017 l'*International Diabetes Federation* ha stimato che circa il 14% delle donne nate vive aveva il GDM [2]. Se manca un'adeguata gestione del glucosio, il GDM si associa a complicanze a breve e lungo termine sia nelle madri che nella loro prole [3, 4, 5, 6]. Il trattamento del GDM è efficace nel prevenire questi esiti avversi [7, 8, 9, 10, 11], pertanto lo screening universale e la diagnosi precoce del GDM sono ampiamente raccomandati come strategia per promuovere un trattamento tempestivo e migliorare gli esiti della gravidanza [3]. Il test di tolleranza orale al glucosio (OGTT), condotto tra la 24a e la 28a settimana di gravidanza, è attualmente lo standard per la diagnosi di GDM [12]. Tuttavia il test richiede molto tempo, è costoso e non è praticabile nella maggior parte dei Paesi. L'identificazione di biomarcatori semplici ed economici che non richiedano il digiuno e molteplici prelievi di sangue sarebbe più accettabile per le donne in gravidanza, così da facilitare lo screening del GDM. I microRNA (miRNA) sono piccole molecole di RNA non codificanti che regolano varie vie metaboliche. Sono implicati nella fisiopatologia di varie malattie e hanno suscitato un notevole interesse come biomarcatori di malattie metaboliche. Recentemente, diversi studi hanno esplorato il loro potenziale come biomarcatori di GDM. Lo scopo di questa revisione è fornire un aggiornamento sullo stato dei miRNA come biomarcatori per il GDM. Verranno riassunti tutti gli studi che finora hanno profilato i miRNA nel sangue materno durante il GDM. Si discuteranno inoltre le sfide della ricerca sui miRNA, oltre alle prospettive e raccomandazioni per la ricerca futura.

2. PANORAMICA DEL DIABETE GESTAZIONALE

L'iperglicemia durante la gravidanza crea un ambiente intrauterino avverso che predispone sia la madre che la prole a complicanze perinatali e a future malattie metaboliche [3, 4, 5, 6]. Le complicanze perinatali materne comprendono il parto cesareo, la preeclampsia e le lesioni da parto. Le donne con gravidanze complicate da GDM hanno anche un rischio maggiore di sviluppare malattie in età avanzata. Nel 2009, Bellamy et al. hanno condotto una revisione completa della letteratura e hanno scoperto che le donne che hanno avuto il GDM hanno almeno sette volte più probabilità di sviluppare il diabete di tipo 2 (T2D) rispetto alle donne con gravidanze normoglicemiche [4]. Altri studi hanno dimostrato che il GDM è associato allo sviluppo di malattie metaboliche [13], malattie cardiovascolari [14] e cancro al seno [15].

Le complicanze fetali e neonatali associate al GDM includono macrosomia, malformazioni congenite, morte perinatale, cardiomiopatia ipertrofica, ritardo di crescita intrauterino, parto pretermine, sindrome da distress respiratorio, ipoglicemia, ipocalcemia, policitemia e iperbilirubinemia [5]. Negli ultimi anni, sempre più evidenze sostengono il ruolo critico dell'ambiente intrauterino nello sviluppo del feto e nell'influenzare la salute della prole a lungo termine [16]. Negli anni '80, David Barker e i suoi colleghi hanno proposto l'*ipotesi di Barker* o *delle origini evolutive delle malattie dell'adulto*, secondo cui le malattie metaboliche hanno origine nelle prime fasi dello sviluppo [17]. Successivamente, numerosi altri studi hanno riportato che il diabete in gravidanza è associato allo sviluppo di obesità e diabete nei bambini [5].

La prevalenza del GDM è in rapido aumento, stimolata dalla pandemia globale di obesità. Le donne gravide in sovrappeso, obese o gravemente obese hanno un rischio di sviluppare il GDM di 2,14, 3,56 e 8,56 volte rispetto alle donne normopeso [18]. Le conseguenze a breve e a lungo termine del GDM avranno probabilmente un forte impatto negativo, in particolare sui

Paesi a basso e medio reddito che già dispongono di risorse finanziarie e umane limitate e sono meno in grado di rispondere alla sfida. Lo screening e il trattamento del GDM portano a un miglioramento degli esiti della gravidanza [7, 8, 9, 10, 11], pertanto lo screening universale per il GDM è ampiamente raccomandato come strategia per prevenire le complicanze della gravidanza. Tuttavia, l'OGTT, che è considerato lo standard per la diagnosi di GDM, non è adatto a diventare uno screening di routine [3]. Attualmente, lo screening tradizionale dei fattori di rischio si basa sull'obesità, sull'età superiore a ≥ 35 anni, sull'etnia non bianca e sulla presenza di una storia familiare di diabete [3]. Purtroppo, questi fattori di rischio hanno uno scarso valore predittivo [19, 20]. Sono stati esplorati altri test di laboratorio come l'emoglobina glicata (HbA1c), l'insulina, l'adiponectina, la fibronectina glicosilata e la proteina C-reattiva, ma anch'essi presentano diversi problemi e non sono ancora applicabili clinicamente [3].

3. CARATTERISTICHE DEI BIOMARCATORI IDEALI

I biomarcatori sono definiti come “alterazioni cellulari, biochimiche o molecolari misurabili in mezzi biologici come tessuti, cellule o fluidi umani” [21]. I biomarcatori di screening, diagnostici e prognostici offrono diversi vantaggi e quindi gli sforzi per identificare i biomarcatori di malattia si sono intensificati. Sono utili dal punto di vista clinico e possono essere utilizzati per rilevare o monitorare la progressione della malattia, il che facilita la diagnosi precoce e la gestione della malattia. Inoltre, i biomarcatori sono in grado di monitorare le risposte farmacologiche e di prevedere l'esito clinico. Come recentemente rivisto da Etheridge et al. [22], le caratteristiche del biomarcatore ideale includono sensibilità, specificità, economicità, riproducibilità, robustezza, accessibilità, stabilità e capacità di differenziare le patologie. I recenti progressi della biologia molecolare hanno portato allo sviluppo di biomarcatori molecolari sensibili e specifici, facil-

mente misurabili in liquidi biologici come sangue intero, plasma e siero [22].

4. MICRORNA

I miRNA sono meccanismi epigenetici che riflettono le interazioni tra geni e ambiente e sono sempre più implicati nella fisiopatologia delle malattie metaboliche [23]. Dalla loro scoperta nel *Caenorhabditis elegans* nel 1993 [24], i miRNA sono emersi come uno dei più potenti meccanismi epigenetici che regolano diversi processi biologici, tra cui sviluppo, proliferazione, differenziamento e apoptosi [25]. Sono molecole di RNA non codificante corte, a singolo filamento, altamente conservate, della lunghezza di circa 22 nucleotidi, che regolano l'espressione genica attraverso meccanismi post-trascrizionali. I miRNA si legano alla regione 3' non tradotta (UTR) dell'RNA messaggero (mRNA) inducendo la degradazione o la repressione traslazionale di quanto trascritto dall'mRNA [26]. Utilizzando una serie ben fatta di esperimenti, Guo et al. hanno dimostrato che la destabilizzazione degli mRNA bersaglio, piuttosto che la repressione traslazionale, è il meccanismo principale con cui i miRNA riducono l'espressione delle proteine [26]. Un singolo miRNA è in grado di regolare fino a 200 geni bersaglio, il che implica che circa il 30% del genoma è regolato dai miRNA [27, 28] e conferma il ruolo importante dei miRNA come mediatori di funzioni biologiche. Nel genoma umano sono presenti più di 2.000 miRNA, che svolgono funzioni in diversi processi biologici [27, 28, 29].

I miRNA maturi sono prodotti attraverso un processo graduale. In breve, i trascritti dei miRNA primari (pri-miRNA) vengono trascritti nel nucleo dalla RNA polimerasi II (ed eventualmente dalla RNA polimerasi III), che viene poi scissa dall'endonucleasi Drosha RNase III per produrre miRNA precursori ad anello stemminale (pre-miRNA) lunghi circa 70 nucleotidi. Ran-GTP e il recettore di esportazione Exportin-5 trasportano i pre-miRNA nel

citoplasma, dove Dicer, anch'esso un'endonucleasi RNase III, li taglia per produrre miRNA maturi. I miRNA maturi si complessano con il complesso di silenziamento indotto dall'RNA (RISC) e si legano all'UTR 3' dell'mRNA per indurre prevalentemente la degradazione dell'mRNA [25, 26].

I miRNA regolano un'ampia gamma di processi biologici, tra cui la proliferazione e la differenziazione cellulare, l'apoptosi e il metabolismo; non sorprende quindi che l'alterazione dell'espressione dei miRNA si sia dimostrata associata a varie condizioni, tra cui il cancro, l'obesità, il T2D e le malattie cardiovascolari [30]. I miRNA svolgono un ruolo critico nella fisiopatologia delle malattie metaboliche e la loro espressione aberrante si osserva nei tessuti associati alla malattia. Ad esempio, diversi modelli animali *in vitro* e *in vivo* e studi su pazienti diabetici hanno dimostrato l'alterazione dell'espressione dei miRNA che regolano la secrezione insulinica, la differenziazione degli adipociti, il metabolismo lipidico, l'infiammazione e l'omeostasi del glucosio nelle cellule beta pancreatiche disfunzionali e nei tessuti bersaglio insulino-resistenti, come l'adipe, il fegato e il muscolo durante il T2D [23]. Sempre più evidenze dimostrano che la correzione dell'espressione di miRNA aberranti può prevenire o trattare il T2D, rendendoli bersagli terapeutici interessanti [31].

L'identificazione di miRNA circolanti nei fluidi biologici, come sangue intero, siero, plasma e urina, ha stimolato la ricerca per indagare la loro fattibilità come biomarcatori diagnostici o prognostici di malattie [32, 33, 34]. Si ipotizza che i miRNA circolanti riflettano l'espressione dei tessuti, svolgano un ruolo centrale nella comunicazione cellula-cellula e siano associati alla progressione della malattia [33, 34, 35]. Altri attributi che rendono i miRNA interessanti biomarcatori sono la loro stabilità e robustezza di espressione [22], anche in campioni di RNA degradato [36]. I progressi tecnologici e lo sviluppo di varie piattaforme per la profilazione dei miRNA hanno aumentato la conoscenza in merito ai miRNA [37] e hanno consentito lo sviluppo di metodi di quantificazione relativamente facili ed economici tramite tecniche sensibili come la PCR quantitativa in tempo reale (qRT-

PCR) [22, 32, 38]. Si ritiene che i miRNA circolanti siano rilasciati dalle cellule sotto forma di esosomi, microvescicole, corpi apoptotici o che siano legati a non vescicole e incapsulati in complessi proteici o lipidici [32]. Numerosi studi [39, 40, 41] hanno dimostrato che i miRNA circolanti sono associati all'omeostasi del glucosio e sono disregolati durante la progressione del T2D. Recentemente, abbiamo dimostrato che l'espressione del miR-27b è aumentata nelle cellule del sangue periferico e nel siero di donne sudafricane con alterata tolleranza al glucosio rispetto alla normoglicemia [42] e abbiamo identificato nuovi miRNA associati alla disglucemia in queste donne [43]. I probabili target genici di questi nuovi miRNA sono stati arricchiti in processi biologici coinvolti in aspetti chiave della regolazione del glucosio e l'analisi della curva caratteristica operativa del ricevitore (ROC) ha dimostrato che l'utilità diagnostica di questi miRNA era simile a quella dell'insulina a digiuno [43]. È interessante notare che Parrizas et al. hanno dimostrato che un intervento di esercizio fisico era in grado di invertire l'espressione aberrante di miR-192 e miR-193b indotta dalla ridotta tolleranza al glucosio [44], mentre Luo et al. [45] hanno dimostrato che il miR-126 di derivazione piastrinica era alterato durante la progressione della T2D e che il trattamento di riduzione del glucosio era in grado di normalizzarne l'espressione. Questi studi supportano l'uso dei miRNA come biomarcatori diagnostici e prognostici per monitorare la risposta al trattamento.

5. MicroRNA, gravidanza e diabete gestazionale

I miRNA svolgono un ruolo importante come regolatori metabolici e dello sviluppo durante la gravidanza. Rispondono ai cambiamenti delle condizioni fisiologiche durante la gravidanza, mentre la loro disregolazione contribuisce ai disturbi correlati alla gravidanza [46]. Finora sono stati identificati oltre 600 miRNA placentari [47]. L'espressione alterata dei miRNA placentari è stata dimostrata in diversi disturbi correlati alla gravidanza. Nel 2007, Pineles et al. sono stati i primi a dimostrare un'alterazione dell'espressione dei miRNA durante la preeclampsia. Hanno riferito che l'espressione di due miRNA, miR-210 e miR-182,

era aumentata durante la preeclampsia [48]. Nel 2009, utilizzando microarray, Hu et al. e Zhu et al. hanno identificato rispettivamente sette e 34 miRNA disregolati nelle gravidanze preeclamptiche rispetto a quelle normali [49, 50]. Successivamente, altri studi hanno riportato l'espressione differenziale di miRNA in corso di preeclampsia e hanno fornito importanti prove sperimentali a sostegno del coinvolgimento di questi miRNA nella fisiopatologia della malattia [51, 52]. L'espressione alterata dei miRNA è stata osservata anche in altre complicanze della gravidanza, come la macrosomia [53], il parto pretermine e la piccola età gestazionale [54].

I miRNA di derivazione placentare presenti nel sangue materno hanno un potenziale come biomarcatori per il monitoraggio della gravidanza [54, 55]. Si suggerisce che i miRNA del tessuto placentare siano esportati nella circolazione materna attraverso gli esosomi e che questi miRNA riflettano lo stato fisiologico della gravidanza e possano quindi avere un potenziale diagnostico [56]. Molti studi hanno riportato che i miRNA circolanti materni sono associati al peso della placenta [57], alla disfunzione placentare [58, 59] e alle complicanze della gravidanza [54, 60, 61, 62, 63]. Il miR-517c è aumentato nelle gravidanze complicate da distacco della placenta [59], i miR-515, miR-516a, miR-516b, miR-518b, miR-519d, miR-520a, miR-520h, miR-525, miR-526b e miR-1323 sono aumentati durante la preeclampsia [63], i miR-516, miR-517, miR-520a, miR-525 e miR-526a erano sovraregolati durante la preeclampsia, l'ipertensione gestazionale e la ridotta crescita fetale [60], il miR-517a aumentava e il miR-518b diminuiva con placenta previa [58] e i miR-346 e miR-582 aumentavano nelle pazienti affette da preeclampsia, parto pretermine e ridotto tempo gestazionale rispetto ai controlli nella norma [54]. È importante notare che Hromadnikova et al. hanno dimostrato che la sovraregolazione dei miR-517, miR-518b e miR-520h plasmatici durante il primo trimestre è associata allo sviluppo della preeclampsia e hanno fornito prove che suggeriscono che il miR-517 potrebbe predire la preeclampsia [61]. Inoltre, diversi studi hanno riportato che i miRNA circolanti sono associati alla

macrosomia [62, 64, 65]. Jiang e colleghi hanno dimostrato che l'espressione materna di miR-21 e, in misura minore, di miR-20a in campioni di siero di donne gravide nel terzo trimestre era associata alla macrosomia [62], Hu et al. hanno riferito che la macrosomia era associata a una ridotta espressione sierica di miR-376a [64], mentre Ge et al. hanno riportato che l'espressione di miR-18a, miR-141, miR-143, miR-200c e miR-221 era diminuita, mentre miR-16, miR-30a e miR-523 erano aumentati nel plasma di donne in gravidanza con macrosomia fetale rispetto ai controlli nella norma [65], cosa che va a ulteriore sostegno dell'uso dei miRNA come biomarcatori predittivi delle complicanze della gravidanza.

Ci sono sempre più evidenze del fatto che i miRNA siano coinvolti nella patogenesi del GDM [47] e che l'espressione dei miRNA materni possa essere utilizzata come biomarcatore per predire il GDM. In effetti, molti miRNA associati al GDM sono espressi anche nella placenta di donne con diabete di tipo 1 e T2D, confermando che i miRNA espressi durante il GDM svolgono un ruolo importante nella regolazione metabolica e riflettono una parte dell'eziologia condivisa tra questi diversi tipi di diabete [66]. È interessante notare che un sottoinsieme di miRNA era distinto per ciascun tipo di diabete, illustrando il loro potenziale di differenziazione tra GDM e altre manifestazioni del diabete. Diversi altri studi hanno riportato che l'espressione dei miRNA placentari è alterata nelle donne con GDM. Zhao et al. hanno riportato che il miR-518d è sovraregolato nella placenta di donne con GDM rispetto ai controlli e hanno inoltre dimostrato che l'aumento dell'espressione del miR-518d è correlato alla diminuzione dell'espressione proteica del recettore- α attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR α) [67], un importante fattore di trascrizione regolatore dell'omeostasi lipidica e del metabolismo energetico [68, 69]. Li et al. hanno identificato nove miRNA disregolati nella placenta di donne con GDM; l'espressione del miR-508 è aumentata e i miR-9, miR-27a, miR-30d, miR-33a, miR-92a, miR-137, miR-362 e miR-502 sono diminuiti. È importante notare che la diminuzione dell'espressione di

questi miRNA era correlata a un aumento dell'espressione proteica dei loro bersagli genici, il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), la fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) e la proteina chinasi B (Akt), proteine chiave nello sviluppo della placenta e nella crescita fetale [70]. Altri studi hanno dimostrato che i miR-98 [71] e miR-503 [72] sono sovraregolati e il miR-143 è sottoregolato [73] nella placenta di donne con GDM rispetto a donne con gravidanze normoglicemiche. È interessante notare che l'espressione del miR-143 è diversa nel GDM gestito con la dieta o con i farmaci [71], a ulteriore sostegno del valore clinico dei miRNA.

Xu et al. hanno dimostrato che l'aumentata espressione di miR-503 nella placenta di donne con GDM rispetto a gravidanze normoglicemiche si riflette nel plasma [72]. Gli studi che hanno quantificato l'espressione dei miRNA circolanti durante il GDM sono riassunti nella Tabella 1. Nel 2011, Zhao et al. sono stati i primi a profilare l'espressione dei miRNA sierici durante il GDM [74]. Utilizzando array Taqman a bassa densità, seguiti da una conferma con qRT-PCR individuale, hanno scoperto che l'espressione sierica di miR-29a, miR-132 e miR-222 era diminuita durante il GDM. È importante notare che questi risultati sono stati convalidati in una coorte interna ed esterna. In particolare, il siero per la profilazione dei miRNA nella coorte di scoperta è stato raccolto a 16-19 settimane di gravidanza, mentre il GDM è stato diagnosticato a 24-28 settimane di gravidanza, cosa che mostra il potenziale di questi miRNA come strumenti di screening per il GDM. Recentemente, Pheiffer et al. hanno riportato che l'espressione di miR-29a, miR-132 e miR-222 è diminuita in modo simile nel siero di donne sudafricane con GDM, ma solo quest'ultimo è risultato statisticamente significativo [75]. Di contro, Tagoma et al. hanno dimostrato che il miR-222 era aumentato nel plasma di donne con GDM rispetto alle gravidanze normoglicemiche [76]. Inoltre, Wander et al. non hanno osservato differenze nell'espressione di miR-29a e miR-222 nel plasma di donne americane con o senza GDM [77], illustrando così l'eterogeneità dell'espressione dei miRNA.

GDM/ controlli	Fonte biologica	Metodo di rilevamento	Sovraregolato	Sottoregolato	Nessuna variazione	Normalizzazione	Rif.
24/24* (16-19 settimane di gestazione)	Siero	Taqman array a bassa densità qRT-PCR	–	miR-29a miR-132 miR-222	–	Cel-miR-39	[74]
28/53 (13-31 settimane di gestazione)	Siero	qRT-PCR	–	miR-20a miR-222	miR-16 miR-17 miR-19a miR-19b miR-29a miR-132	Cel-miR-39	[75]
13/9 (23-31 settimane di gestazione)	Plasma	qRT-PCR	let-7e let-7g miR-100 miR-101 miR-146a miR-8a miR-195 miR-222 miR-23b miR-30b miR-30c miR-30d miR-342 miR-423 miR-92a	–	–	Cel-miR-39	[76]
36/80 (7-23 settimane di gestazione)	Plasma	qRT-PCR	miR-155 miR-21	–	miR-146b miR-517 miR-222 miR-210 miR-518a miR-29a miR-223 miR-126	Cel-miR-39 e miR-423	[77]
10/10 (16-19 settimane di gestazione)	Plasma	Sequenziamento qRT-PCR	miR-16 miR-17 miR-19a miR-19b miR-20a	–	–	miR-221	[78]
85 GDM e 72 controlli (16-20, 20-24 e 24-28 settimane di gestazione)	Plasma	qRT-PCR	miR-16 miR-17 miR-20a	–	miR-19a miR-19b	RNU6	[79]

21/10 (24-33 settimane di gestazione)	Plasma	qRT-PCR	miR-330	–	miR-548c	miR-374 miR-320	[92]
30/30 (24-32 settimane di gestazione)	Sangue intero	Sequenziamento qRT-PCR	miR-340	–	–	RNU6B	[93]
20/20 NK	Sangue intero	qRT-PCR	–	miR-494	–	RNU6	[94]
67/74 (16-20, 20-24 e 24-28)	Siero	qRT-PCR	miR-183 miR-200b miR-125b miR-1290	–	–	Cel- miR-39	[95]
11/12 (terzo trimestre)	Plasma	qRT-PCR	miR-137	–	–	RNU6	[81]
25/25 NK	Plasma	qRT-PCR	miR-503	–	–	NK	[72]

*Tabella 1. Studi che trattano l'espressione dei microRNA nel sangue materno durante il diabete mellito gestazionale. * Convalidato in coorti interne (36 GDM/36 controlli) e due esterne (16 GDM/16 controlli ciascuna). GDM: diabete mellito gestazionale; qRT-PCR: reazione a catena della polimerasi quantitativa in tempo reale; NK: non noto.*

Nel 2015, Zhu et al. hanno utilizzato il sequenziamento ad alta resa e la qRT-PCR per studiare i miRNA in campioni di plasma di donne cinesi con o senza GDM [78]. Cinque miRNA (miR-16, miR-17, miR-19a, miR-19b e miR-20a) sono risultati significativamente sovraregolati nelle donne con GDM rispetto ai controlli. Inoltre, l'espressione differenziale di questi miRNA è stata osservata a 16-19 settimane di gravidanza, prima della diagnosi di GDM, illustrando ancora una volta il valore diagnostico dei miRNA [78]. Cao et al. hanno dimostrato un aumento dell'espressione dei miR-16, miR-17 e miR-20a nel plasma in una coorte più ampia di donne cinesi, ma non hanno osservato differenze nell'espressione dei miR-19a e miR-19b [79]. Più recentemente, Pheiffer et al. hanno riportato risultati contrastanti. L'espressione di tutti e cinque i miRNA era diminuita nelle donne sudafricane con GDM, ma solo la diminuzione dell'espressione

del miR-20a era statisticamente significativa [75]. È interessante notare che l'analisi di regressione ha mostrato che il miR-20a era un predittore significativo di GDM, mentre l'età e l'indice di massa corporea non lo erano.

Sebbene questi miRNA siano stati identificati nel plasma o nel siero, le analisi funzionali bioinformatiche [75, 78] e sperimentali [74] hanno sostenuto che siano rilevanti a livello biologico e abbiano un ruolo nella patogenesi del GDM. Anche altri studi confermano l'importanza dei miRNA durante il GDM. Ad esempio, nel 2014, Shi et al. hanno riportato che l'espressione del miR-222 è aumentata nel tessuto omentale di donne con GDM rispetto a donne con gravidanze normoglicemiche e hanno condotto eleganti esperimenti *in vitro* per dimostrare che il miR-222 regola potenzialmente l'insulino-resistenza indotta dagli estrogeni durante il GDM. Come mostrato nella Tabella 1, è stato riportato che molti altri miRNA mostrano un'espressione alterata nel sangue materno durante il GDM, tuttavia questi sono stati analizzati solo in singoli studi.

6. DIABETE GESTAZIONALE ED ESPRESSIONE DI MICRORNA FETALI

È stata segnalata una disregolazione dell'espressione dei miRNA nelle cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVEC) di feti esposti al GDM. Floris et al. hanno riportato che la compromissione della funzione delle HUVEC durante il GDM è associata a un'alterata espressione del miR-101 [80]. Diversi altri miRNA, miR-137 [81], miR-let-7a, miR-let-7g, miR-30c, miR-126, miR-130b, miR-148a e miR-452 [82] sono stati sovraregolati nelle HUVEC di neonati nati da madri con GDM; questo ha suggerito che i miRNA riflettono l'ambiente avverso *in utero* imposto dal GDM. Tryggestad et al. hanno inoltre dimostrato che due di questi miRNA, miR-130b e miR-148a, hanno come bersa-

glio e diminuiscono l'espressione della 5' Adenosina monofosfato proteina chinasi attivata (AMPK α 1), la cui espressione proteica è ridotta nella placenta di pazienti con GDM [82]. Recentemente è stato dimostrato che un'alterata espressione di miRNA nel sangue della prole è associata al peso alla nascita [83]. I miR-33b e miR-375 erano sovraespressi in caso di macrosomia, mentre il miR-454 è risultato sovraespresso nel sangue di prole di basso peso alla nascita e macrosomica, se confrontata con quella di peso normale alla nascita [83]. È stato dimostrato che l'espressione aberrante di miR-346 e miR-582 nel sangue del cordone ombelicale è associata a complicanze fetali [54]. Nel complesso, questi studi dimostrano che il GDM induce un'espressione disregolata dei miRNA nella prole, che può predisporre a malattie metaboliche in età avanzata. Pertanto, i miRNA hanno il potenziale di predire le malattie nella prole, il che potrebbe facilitare le strategie di intervento per prevenire le malattie future.

7. SFIDE DELLA PROFILAZIONE DEI MICRORNA

Nonostante la loro stabilità e relativa facilità di quantificazione, l'analisi dei miRNA circolanti presenta diverse sfide pre-analitiche e analitiche [84] che devono essere affrontate prima di poter essere utilizzate clinicamente. Molti studi hanno riportato che l'espressione dei miRNA è influenzata dal tipo di campione, dal metodo di estrazione dei miRNA e dalle strategie di quantificazione e normalizzazione dei dati. Sono state descritte differenze nell'espressione dei miRNA tra sangue intero e siero [42], tra diversi tipi di cellule nel sangue intero [85, 86], tra plasma e siero [87, 88] e tra placenta, plasma e sangue del cordone ombelicale [54]. Inoltre, l'espressione dei miRNA varia a seconda del kit di estrazione utilizzato [88]. Attualmente, la qRT-PCR è considerata il gold standard per l'analisi dei miRNA, tuttavia sono state ampiamente segnalate variazioni tra le piattaforme di qRT-PCR [87] e tra qRT-PCR e altre piattaforme di misurazione [22, 42, 87, 88]. Inoltre, la normalizzazione dei dati è una sfida

significativa durante la profilazione dei miRNA, in particolare dei miRNA extracellulari [89]. Al momento non esiste un consenso sulla migliore strategia di normalizzazione da utilizzare quando si profilano i miRNA circolanti, anche se le strategie basate su controlli in spike esogeni, come il miR-39 di *C. elegans*, hanno dimostrato di essere meno variabili rispetto all'utilizzo di miRNA endogeni [88]. Inoltre, si osserva un'espressione eterogenea dei miRNA tra le popolazioni, mediata da fattori sia genetici che ambientali [90, 91]. Durante la gravidanza, anche la durata della gestazione influisce sull'espressione dei miRNA [55]. Infine, i miRNA sono aspecifici. Ad esempio, un singolo miRNA può regolare fino a 200 geni diversi [27, 28], quindi i miRNA trovati associati al GDM possono essere coinvolti anche in altre condizioni.

8. PROSPETTIVE E RACCOMANDAZIONI PER LA RICERCA FUTURA

I miRNA offrono un grande potenziale come biomarcatori per il GDM. Tuttavia, devono superare molte problematiche prima di poter diventare clinicamente applicabili. La standardizzazione dei metodi pre-analitici e analitici per la ricerca sui miRNA può minimizzare la mancanza di riproducibilità tra gli studi e dovrebbe essere prioritaria nella ricerca sui miRNA [22]. I miRNA sono meccanismi epigenetici regolati da vari fattori [90, 91], che devono essere considerati negli studi sui miRNA. Dovrebbero essere condotti ampi studi prospettici di coorte per chiarire come i fattori biologici, genetici e ambientali influenzino l'espressione dei miRNA e per identificare elementi plausibili per diagnosi o prognosi. Inoltre, a causa della loro non specificità [27, 28], si raccomanda di utilizzare un insieme di miRNA, da solo o in combinazione con altri fattori di rischio, per aumentare la specificità dei modelli di stratificazione del rischio per il GDM.

9. CONCLUSIONI

In questa revisione è stato discusso lo stato attuale dei miRNA come biomarcatori per il GDM, e si sono fatte raccomandazioni per la ricerca futura. Abbiamo fornito prove che dimostrano che i miRNA possiedono un enorme potenziale come strumenti di screening di routine, che potrebbero facilitare una diagnosi più precoce e la gestione del GDM con modifiche della dieta o interventi terapeutici. Un numero crescente di studi ha dimostrato la loro utilità clinica e i progressi tecnologici possono portare in futuro allo sviluppo di test diagnostici dei miRNA point-of-care, che sono poco costosi. Attualmente però la profilazione dei miRNA durante il GDM rimane incompleta, soprattutto a causa dell'irriproducibilità dei risultati in uno studio. Molte sfide tecniche, analitiche e biologiche ostacolano la ricerca sui miRNA e devono essere affrontate affinché queste piccole molecole di RNA, che sono regolatori principali dell'espressione genica, possano diventare clinicamente applicabili.

15. LEPTINA E DIABETE MELLITO GESTAZIONALE

Tratto e tradotto da:

Guadix, P., Pérez-Pérez, A., Vilarino-García, T., Dueñas, J. L., Maymó, J., Varone, C., & Sánchez-Margalet, V. (2020). *Leptin and Gestational Diabetes Mellitus*. In (Ed.), *Gestational Diabetes Mellitus - An Overview with Some Recent Advances*. IntechOpen.



<https://doi.org/10.5772/intechopen.84885>

Abstract

Alcune nuove ricerche hanno evidenziato l'importanza della leptina nella crescita e nello sviluppo fetale, indipendentemente dal suo importante ruolo nella regolazione dell'alimentazione e del metabolismo energetico. La leptina è ora considerata un'importante molecola di segnalazione del sistema riproduttivo, poiché regola la produzione di gonadotropine, la formazione e l'impianto delle blastocisti, la normale placentazione e la comunicazione feto-placentare. La leptina placentare è un'importante citochina che regola le funzioni placentari in modo autocrino o paracrino. Sembra che la leptina svolga un ruolo fondamentale durante le prime fasi della gravidanza, poiché modula processi critici come la proliferazione, la sintesi proteica, l'invasione e l'apoptosi nelle cellule placentari. Inoltre, la deregolazione dei livelli di leptina è stata correlata alla patogenesi di vari disturbi associati alla riproduzione e alla gestazione, tra cui il diabete mellito gestazionale (GDM). Data l'incidenza rilevante del GDM e l'importanza della leptina, abbiamo deciso di passare in rassegna le ultime informazioni disponibili sull'azione della leptina in gravidanze normali e con GDM per sostenere l'idea che la leptina sia un fattore importante e/o un predittore di diversi disturbi associati alla riproduzione e alla gravidanza.

Parole chiave

Leptina, riproduzione, placenta, GDM, microRNA

1. INTRODUZIONE

Il tessuto adiposo agisce come un organo endocrino, secernendo diverse molecole o adipochine. È stato proposto un legame tra peso corporeo, adipochine e successo della gravidanza, anche se non è del tutto chiaro questo legame [1]. La leptina è stata la prima adipochina a essere considerata l'“anello mancante” tra il grasso corporeo e la riproduzione [2]. La leptina è considerata un ormone pleiotropico che regola non solo il peso corporeo ma anche molte altre funzioni, tra cui la normale fisiologia del sistema riproduttivo [3]. È importante notare che questo ormone è prodotto anche da altri tessuti, in particolare dalla placenta [4].

La formazione della placenta durante la gestazione umana è fondamentale per il progresso embrionale e il buon esito della gravidanza, in quanto consente gli scambi metabolici e la produzione di steroidi, ormoni, fattori di crescita e citochine fondamentali per il mantenimento della gravidanza [5, 6]. Le cellule del trofoblasto svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo della placenta. Queste cellule si differenziano in due tipi distinti: trofoblasto extravilloso e villosa. Nella via extravillosa, i citotrofoblasti proliferano, si differenziano in un fenotipo invasivo e penetrano nella decidua materna e nel miometrio. Nel frattempo, nella via villosa, i citotrofoblasti mononucleati si fondono per formare un sincizio multinucleare specializzato chiamato sinciziotrofoblasto [7]. Nella gravidanza normale, l'invasione dei trofoblasti è un passaggio critico nel rimodellamento delle arterie spirali materne per perfondere adeguatamente la placenta e il feto in via di sviluppo [8]. In questo senso, la deregolazione dei livelli di leptina è stata considerata parte della patogenesi del diabete mellito gestazionale (GDM) [9].

2. LEPTINA E RIPRODUZIONE

La funzione riproduttiva dipende dalle riserve energetiche immagazzinate nel tessuto adiposo. Il grande fabbisogno energetico per un'ipotetica gravidanza è stata la prima spiegazione

razionale del fatto che la funzione riproduttiva si interrompa a causa delle basse riserve di grasso. Ciò ha portato all'ipotesi di un segnale endocrino che trasmette al cervello informazioni sulle dimensioni delle riserve di grasso [10]. La leptina è stata quindi la prima adipochina a essere considerata l'"anello mancante" tra grasso e riproduzione [2]. La leptina modula la sazietà e l'omeostasi energetica [11, 12], ma è anche prodotta dalla placenta. È stato quindi ipotizzato che gli effetti della leptina placentare sulla madre possano contribuire alle alterazioni endocrino-mediate dell'equilibrio energetico, come la mobilitazione del grasso materno, che si verifica durante la seconda metà della gravidanza [13, 14]. Inoltre, è stato riscontrato che la leptina influenza diverse funzioni riproduttive, tra cui lo sviluppo e l'impianto dell'embrione [15]. Inoltre, i modelli animali hanno dimostrato che i topi carenti di leptina sono subfertili e la fertilità può essere ripristinata dalla leptina esogena [16]. Questa adipochina può quindi svolgere un ruolo critico nella regolazione dell'omeostasi energetica e del sistema riproduttivo [17].

La leptina aumenta la secrezione degli ormoni gonadotropinici, agendo a livello centrale nell'ipotalamo [18]. Inoltre, poiché è stato dimostrato che la leptina è influenzata dagli ormoni steroidei e può stimolare il rilascio di LH, la leptina può agire come fattore permissivo nello sviluppo della pubertà [19].

La leptina può anche regolare le funzioni dell'ovaio [20, 21, 22, 23]. Pertanto, la resistenza alla leptina e l'iperleptinemia nell'obesità determinano un'alterazione della funzione follicolare, mentre in condizioni in cui lo stato nutrizionale è subottimale, la carenza di leptina determina una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi [24, 25].

Inoltre, è stato proposto un ruolo significativo della leptina nell'impianto embrionale. Il recettore della leptina (LEPR) è espresso in modo specifico allo stadio di blastocisti [26] ed è stato anche dimostrato che la leptina è presente nel mezzo condizionato di blastocisti umane, in modo da promuovere lo sviluppo dell'embrione, il che suggerisce una sua funzione nel dialogo blastocisti-endometrio [27].

3. LEPTINA E PLACENTA

L'impianto comporta eventi molecolari e cellulari complessi e sincronizzati tra l'embrione che si impianta e l'utero, e questi eventi sono regolati da fattori autocrini e paracrini [5]. La crescita fetale dipende dalla capacità della placenta di fornire nutrienti adeguati a soddisfare la domanda fetale, che aumenta con il progredire della gestazione. Il citotrofoblasto villosa è una popolazione di cellule progenitrici che produce cellule figlie per sostenere l'espansione del sincizio con l'aumento della superficie placentare e l'espansione delle colonne di citotrofoblasti, che contengono le cellule destinate a invadere la decidua materna [28]. La placenta cresce in modo esponenziale nel primo e all'inizio del secondo trimestre, ma la crescita è rallentata entro il termine [29]. Pertanto, la crescita della placenta, soprattutto all'inizio della gestazione, è un prerequisito di un'interfaccia di trasporto ad alta capacità. Nel 1997, la leptina è stata descritta come un nuovo ormone placentare nell'uomo [14]. Infatti, durante la gravidanza, i livelli di leptina circolante aumentano anche a causa della produzione di leptina da parte delle cellule trofoblastiche [30]. Dopo il parto, i livelli di leptina tornano normali [31].

Per alterare la segnalazione e la funzione intracellulare, la leptina deve legarsi al recettore (LEPR) [32]. Esistono sei diverse isoforme di LEPR (a-f), prodotte da diversi splicing dell'RNA [33]. L'unica isoforma che possiede un dominio transmembrana in grado di attivare le vie di trasduzione del segnale è LEPRb, mentre le altre cinque isoforme corte di LEPR hanno un dominio transmembrana troncato o assente e non sono in grado di attivare le vie di segnalazione [33]. L'attivazione di LEPRb determina una sovraregolazione di diverse vie di trasduzione del segnale, tra cui la via Janus chinasi/trasduttori di segnale e attivatori della trascrizione (JAK/STAT), nonché le vie della protein-chinasi mitogeno-attivata (MAPK) e della fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K) [34]. I risultati della ricerca indicano che potrebbe esserci uno scambio di leptina tra feto e madre attraverso la placenta [35]. Tuttavia, ad oggi, non è noto quale recettore medi questo trasporto.

La leptina ha effetti fisiologici sulla placenta, tra cui angiogenesi, crescita e immunomodulazione [13]. La leptina è oggi considerata un importante regolatore durante le prime fasi della gravidanza, in quanto modula la proliferazione, l'invasione, l'apoptosi e la sintesi proteica nella placenta [36, 37, 38, 39, 40, 41].

Il controllo della proliferazione cellulare è fondamentale per un corretto sviluppo della placenta ed è regolato nei minimi dettagli [42]. I tassi alterati di proliferazione dei citotrofoblasti sono associati a diverse patologie; i livelli di proliferazione si trovano aumentati quando si verifica un'eccessiva crescita fetale (macrosomia) e diminuiti nella ridotta crescita fetale [42]. Altri fattori presenti nella circolazione materna potrebbero stimolare in modo coordinato la proliferazione, la differenziazione e la sopravvivenza [43, 44] attraverso l'attivazione di varie chinasi [43, 44, 45] e fosfatasi [45].

Durante la placentazione, i citotrofoblasti e i sinciziotrofoblasti mantengono un sottoinsieme di cellule a diretto contatto con le membrane villose di base. Nel compartimento extravilloso, la proliferazione cellulare favorisce l'invasione dello stroma uterino. Allo stesso modo, nel compartimento villosa, le cellule subiscono una fusione sinciziale diretta da specifici fattori di trascrizione [46].

Il ruolo di MAPK nella regolazione del turnover del trofoblasto è ben documentato sia nell'uomo che negli animali [43, 44, 47]. Inoltre, è stato dimostrato che la leptina induce attività proliferativa in molti tipi di cellule umane [48, 49, 50], principalmente attraverso l'attivazione di MAPK [51]. Abbiamo dimostrato che la leptina promuove la proliferazione delle cellule del trofoblasto attraverso questa via MAPK [41, 52]. Abbiamo anche scoperto che la leptina stimola in modo dose-dipendente la sintesi proteica attraverso l'attivazione del meccanismo di traduzione [36, 53].

In questo contesto, è interessante citare il ruolo di Sam68, una proteina legante l'RNA originariamente identificata come substrato di Src durante la mitosi e membro della famiglia di trasduzione del segnale e attivazione del metabolismo dell'RNA (STAR) [54, 55]. La leptina stimola la fosforilazione Tyr di

Sam68 nel trofoblasto, mediando la dissociazione dall'RNA, il che suggerisce che la segnalazione della leptina potrebbe modulare il metabolismo dell'RNA [48, 56]. Dei dati recenti indicano che i microRNA hanno un ruolo fondamentale in vari processi fisiologici e patologici. In questo contesto, gli studi sull'espressione dei microRNA hanno rivelato che alcuni microRNA sono ben espressi nella placenta [57]. Tuttavia, il ruolo dei miRNA nella placenta deve ancora essere chiarito.

Nei villi placentari, il turnover cellulare è strettamente regolato, attraverso una cascata apoptotica [49]. Nella gravidanza normale, l'apoptosi è una caratteristica essenziale dello sviluppo placentare ed è ben noto che l'apoptosi del trofoblasto aumenta con la crescita della placenta e l'avanzare della gestazione [50]. La leptina previene gli eventi precoci e tardivi dell'apoptosi attraverso la via MAPK [41, 52]. Il ruolo della leptina è stato studiato anche in diverse condizioni di stress, come la privazione del siero, l'ipertermia e lo stress acido [39, 40]. In condizioni di privazione del siero, la leptina ha aumentato l'espressione della proteina anti-apoptotica BCL-2, mentre ha ridotto l'espressione delle proteine pro-apoptotiche BAX e BID, nonché la forma attiva della caspasi-3 e il frammento PARP-1 scisso nelle cellule Swan-71 e negli espianti placentari. Inoltre, è stato dimostrato che la p53 e la sua fosforilazione in Ser-46 sono sottoregolate dalla leptina, il che suggerisce che la leptina svolge un ruolo centrale nella segnalazione apoptotica da parte della p53 [37]. Studi recenti hanno dimostrato che le vie MAPK e PI3K sono necessarie per questa azione anti-apoptotica della leptina ed è stato anche dimostrato che l'espressione di MDM-2 è regolata dalla leptina [38]. Negli espianti placentari coltivati ad alte temperature (40 e 42°C) e a un pH acido (<7,3), l'espressione di Ser-46 p53, p53AIP1, p21 e caspasi-3 è aumentata e questi effetti sono significativamente attenuati dalla leptina, e ciò indica che la leptina è una citochina pro-sopravvivenza placentare [39, 40].

4. LEPTINA E SISTEMA IMMUNITARIO NELLA PLACENTA

Una delle funzioni più importanti della placenta è quella di prevenire il rigetto dell'embrione da parte del sistema immunitario materno, per consentire il corretto sviluppo dell'embrione stesso [51]. Per garantire una gravidanza normale, la differenziazione del trofoblasto mette in atto potenti meccanismi immunomodulatori per prevenire il rigetto del sinciziotrofoblasto e del trofoblasto invasivo da parte dei linfociti alloreattivi e delle cellule natural killer (NK) presenti nel sangue materno e nella decidua [58]. Alcuni mediatori infiammatori come IL-6, IL-1 β , TNF α e prostaglandine sono prodotti e secreti dalla placenta umana e queste citochine svolgono un ruolo importante in una serie di processi infiammatori normali e anormali, tra cui l'avvio e la progressione del travaglio umano [59, 60, 61]. Esistono diverse omologie tra l'espressione e la regolazione delle citochine e dei geni correlati all'infiammazione nella placenta e nel tessuto adiposo bianco. A questo proposito, gli effetti della leptina includono la promozione dell'infiammazione e la modulazione dell'immunità adattativa e innata [56, 62, 63]. Pertanto, la leptina placentare agisce come modulatore immunitario, regolando la generazione di metalloproteinasi di matrice, prodotti dell'acido arachidonico, produzione di ossido nitrico e citochine delle cellule T [61]. È interessante notare che l'espressione della leptina è regolata anche da IL-6, IL-1 α , IL-1 β e IFN- γ [31, 64, 65].

È stato riportato che la leptina stimola la secrezione di IL-6 nelle cellule del trofoblasto umano [66, 67]. Inoltre, anche il rilascio di TNF α dalla placenta umana è stimolato dalla leptina ed è stato dimostrato che NF- κ B e PPAR- γ sono degli importanti mediatori di questo effetto [68]. Recentemente, abbiamo scoperto che la leptina induce l'espressione di HLA-G nella placenta. HLA-G ha potenti effetti immunosoppressivi, promuovendo l'apoptosi dei linfociti T CD8 $^{+}$ attivati, la generazione di cellule che presentano l'antigene tollerogene e la prevenzione della citotossicità mediata dalle cellule NK. Questi dati inquadrano la leptina come una citochina placentare che conferisce alle cellule

del trofoblasto un fenotipo tollerogenico per prevenire il danno immunologico durante le prime fasi della gravidanza [69].

Le azioni pro-infiammatorie della leptina possono avere implicazioni significative anche nella patogenesi di vari disturbi della gravidanza, come il GDM, caratterizzato da un'aumentata espressione di leptina. In questo senso, la leptina placentare può contribuire all'aumento dei livelli circolanti di mediatori pro-infiammatori che sono evidenti in queste patologie della gravidanza, mentre una gravidanza riuscita è associata alla sottoregolazione delle citochine pro-infiammatorie intrauterine [9, 70, 71].

5. LEPTINA E DIABETE MELLITO GESTAZIONALE

Il diabete mellito gestazionale, caratterizzato da intolleranza al glucosio diagnosticata durante la gravidanza, è una delle complicanze più comuni della gravidanza e colpisce il 3-8% di tutte le gravidanze [72, 73]. La prevalenza del GDM è aumentata negli ultimi decenni a causa dell'aumento dell'età media delle donne in gravidanza e dell'aumento del rischio di obesità [74]. Tuttavia, il GDM è associato a numerose complicanze, tra cui macrosomia, disordini metabolici neonatali, sindrome da distress respiratorio e morte neonatale, oltre a una predisposizione allo sviluppo di sindromi metaboliche e diabete di tipo 2 [75, 76].

Si ritiene che la placenta abbia un ruolo critico nella patogenesi del diabete mellito gestazionale, poiché le complicanze associate al GDM si risolvono dopo il parto. Pertanto, lo sviluppo e le funzioni aberranti della placenta, compresa la crescita eccessiva della placenta, sono stati implicati come fattori importanti che contribuiscono alle complicanze associate al GDM [77, 78]. Il GDM è associato a insulino-resistenza, iperinsulinemia e iperleptinemia e queste condizioni associate al GDM disturbano il trasporto placentare dei nutrienti e l'apporto di nutrienti al feto [79, 80].

È stato riscontrato che le espressioni di leptina e LEPR sono aumentate nella placenta del GDM [9, 70] e, di fatto, la leptina è

stata proposta come predittore biochimico del GDM nel primo trimestre [81, 82]. Inoltre, è stato suggerito che l'iperinsulinemia possa regolare la produzione placentare di leptina, agendo come segnale circolante per controllare l'omeostasi fetale [73, 83]. Inoltre, si ritiene che il glucosio materno regoli i livelli di leptina nel sangue del cordone ombelicale e questo potrebbe spiegare perché i neonati esposti al GDM presentano un rischio maggiore di obesità [84]. Il confronto del profilo di espressione genica placentare tra gravidanze normali e diabetiche indica che l'aumento della sintesi di leptina nel GDM è correlato a una maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e TNF α , causando un ambiente infiammatorio cronico che aumenta la produzione di leptina [85].

Il nostro gruppo ha scoperto che l'insulina induce l'espressione della leptina nelle cellule trofoblastiche aumentando l'attività del promotore della leptina [86]. È noto che leptina e insulina condividono diverse vie di segnalazione, come JAK2/STAT3, MAPK e PI3K. Inoltre, abbiamo potuto dimostrare che nel GDM la fosforilazione basale di STAT3, MAPK 1/3 e Akt è aumentata nella placenta, con resistenza a un'ulteriore stimolazione con leptina o insulina in vitro, il che suggerisce un'interazione sinergica tra la segnalazione e l'azione di insulina e leptina nella placenta umana [9].

D'altra parte, il GDM è associato a un'aumentata incidenza di polidramnios, dovuta a un aumento del volume del liquido amniotico, il che suggerisce che le acquaporine (AQP), come l'espressione di AQP9, potrebbero essere alterate nel GDM [87, 88]. Inoltre, quando i livelli di glucosio circolante materno sono controllati, il volume del liquido amniotico è normale. L'AQP9 è anche un trasportatore di glicerolo e potrebbe fornire questo substrato al feto. In questo contesto, abbiamo riscontrato che le espressioni di mRNA e proteine di AQP9 sono sovraesprese nella placenta di donne con GDM. Questi dati potrebbero suggerire che durante il GDM la sovraespressione di AQP9, che correla con livelli plasmatici di leptina più elevati, aumenti il trasporto di glicerolo al feto, contribuendo a coprire l'aumento del fabbi-

sogno energetico che può verificarsi durante questo disordine metabolico gestazionale [89].

Tuttavia, anche se qualsiasi intervento nutrizionale o sullo stile di vita finalizzato alla riduzione del peso produce una diminuzione dei livelli di leptina, sia nelle donne con diabete gestazionale che nella popolazione generale, non è stato ancora applicato nella gestione del diabete gestazionale nessun intervento terapeutico che utilizzi la leptina come bersaglio farmacologico.

6. LEPTINA E MICRORNA

L'espressione genica può essere regolata da brevi RNA (18-22 nucleotidi) non codificanti, i microRNA, derivati da lunghi trascritti primari (pre-microRNA) attraverso l'elaborazione sequenziale da parte di due enzimi, Droscha e Dicer, e quindi incorporati nel complesso di silenziamento dell'RNA, dove bersagliano gli mRNA omologhi. Nei topi, la perdita o l'inattivazione di Dicer porta a molteplici difetti di sviluppo [90, 91] ed è stato dimostrato che nella placenta umana la proliferazione dei citotrofoblasti è aumentata in seguito all'intervento di Dicer [92]; tuttavia, i singoli microRNA responsabili di questi effetti sono sconosciuti. L'analisi in silico della rete ha identificato i microRNA (miR-145 e let-7a) che influenzano l'espressione dei componenti delle vie di segnalazione nodali. L'ampia rete è collegata a molecole nodali, come le proteine chinasi attivate dal mitogeno (MAPK1/2) e AKT, che sono componenti riconosciute delle vie di segnalazione pro-mitogeniche [20]. Infatti, il ruolo di MAPK1/2 nella regolazione del turnover del trofoblasto è ben documentato sia nell'uomo che negli animali [43, 44, 47]. In questo contesto, abbiamo riportato una maggiore attivazione di MAPK 1/2 in risposta alla leptina nelle cellule trofoblastiche della placenta umana. Pertanto, si può ipotizzare che un'alterata espressione dei microRNA influenzi l'espressione della leptina e contribuisca alla patogenesi del GDM. Tuttavia, il ruolo dei microRNA nell'espressione della leptina nella placenta, sia nella

gravidanza normale che nel GDM, resta da chiarire. Pertanto, sarà interessante determinare, in studi futuri, il ruolo combinato di questi microRNA nell'espressione della leptina nella placenta normale e nella placenta di una gravidanza patologica associata a un'alterazione della crescita placentare (ad esempio, GDM), al fine di chiarire la regolazione della crescita placentare da parte della leptina.

7. LA LEPTINA NELLO SVILUPPO FETALE

L'obesità è associata a concentrazioni plasmatiche di leptina significativamente elevate a causa dell'aumento del tessuto adiposo bianco rispetto agli individui sani [93]. Con il rapido aumento dei tassi di obesità nel mondo occidentale, aumenta anche il numero di donne obese che rimangono incinte. È importante notare che le donne obese in gravidanza presentano concentrazioni plasmatiche di leptina significativamente più elevate rispetto alle donne non obese durante tutta la gravidanza [94]. Anche se non sono state dimostrate differenze nella produzione di leptina placentare, nella placenta delle madri obese si osserva una sottoregolazione dell'espressione di LEPRb, che potrebbe causare una resistenza placentare alla leptina (oltre alla resistenza centrale alla leptina che si verifica durante la gravidanza normale) che potrebbe tentare di modulare la crescita fetale in condizioni di alta energia [95, 96]. Nonostante le complicanze associate alle gravidanze in donne obese, la prole può essere a crescita limitata, di peso normale o macrosomica. Tuttavia, dopo la nascita, i bambini nati da madri obese sono esposti a concentrazioni elevate di leptina nel latte materno [97], il che suggerisce che l'ambiente postnatale può aumentare la crescita e lo sviluppo del bambino, aumentando il rischio di sviluppare una serie di malattie in età adulta. Pertanto, le alterazioni dello scambio di leptina tra madre, placenta e feto possono modificare lo sviluppo del feto e contribuire all'aumento del rischio di sviluppare malattie in età adulta.

8. CONCLUSIONI

In conclusione, si può affermare che la leptina controlla la riproduzione a seconda dello stato energetico dell'organismo e che livelli sufficienti di leptina sono un prerequisito per il mantenimento della capacità riproduttiva. La presente rassegna si è concentrata sugli effetti della leptina placentare durante la gestazione, quando i livelli di leptina aumentano grazie alla sua produzione da parte delle cellule trofoblastiche. Pertanto, la leptina ha varie funzioni biologiche sulle cellule del trofoblasto e un ruolo nel successo della gravidanza. In questo senso, la leptina promuove la proliferazione, la sintesi proteica e la sopravvivenza delle cellule placentari. Queste azioni sono molto importanti poiché la proliferazione cellulare e le cascate apoptotiche sono fondamentali per il corretto sviluppo e la funzione della placenta. Inoltre, è stato suggerito un ruolo importante della leptina nella regolazione dei meccanismi immunitari nell'interfaccia materna.

Degli studi osservazionali hanno dimostrato che gli stati di sovrabbondanza o resistenza alla leptina possono essere associati al GDM. Inoltre, è stato stabilito che l'obesità può portare a una deregolazione della funzione della leptina che si traduce in una malattia materna e gli studi clinici dimostrano un impatto dell'obesità con un aumento del rischio di una serie di malattie in età adulta, tra cui la malattia metabolica. In questo contesto, la deregolazione della leptina è implicata nella patogenesi del GDM. È ormai assodato che le espressioni di leptina e LEPR sono superiori nelle placente affette da GDM, il che potrebbe essere rilevante per il controllo dell'omeostasi fetale. Inoltre, è stato suggerito un ruolo dei microRNA nella regolazione della crescita placentare e il profilo di espressione negli studi ha mostrato cambiamenti di espressione e gestazionali nei livelli di microRNA che richiedono una valutazione funzionale. Sono necessarie ulteriori indagini per chiarire completamente l'associazione della leptina con il GDM e per considerare la leptina come biomcatore di questa patologia o per sviluppare approcci terapeutici basati sui microRNA per correggere la crescita anomala della placenta e il turnover cellulare osservati nel GDM.

FONTI

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS- AN OVERVIEW WITH SOME RECENT ADVANCES-INTECHOPEN

Il libro sul diabete gestazionale vuole fornire una panoramica, evidenziare le caratteristiche importanti e portare alla luce alcuni recenti progressi nella diagnosi, nello screening e nella comprensione del diabete mellito gestazionale. Il libro è stato pubblicato su IntechOpen, il principale editore mondiale di libri ad accesso aperto, specializzato in tecnologia, scienza e medicina.

JOURNAL OF DIABETES RESEARCH

È una rivista peer-reviewed, ad accesso libero, che pubblica articoli di ricerca e articoli di revisione relativi al diabete di tipo 1 e di tipo 2. La rivista accoglie contributi incentrati sull'epidemiologia, l'eziologia, la patogenesi, la gestione e la prevenzione del diabete, nonché sulle complicanze associate, come la retinopatia, la neuropatia e la nefropatia diabetica.

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCE

È una rivista internazionale, peer-reviewed, open access, che fornisce un forum avanzato per la biochimica, la biologia molecolare e cellulare, la biofisica molecolare, la medicina molecolare e tutti gli aspetti della ricerca molecolare in chimica, ed è pubblicata semestralmente online da MDPI.

FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY

Pubblica ricerche rigorosamente peer-reviewed che vanno dalla comunicazione molecolare e cellulare di base alle cure cliniche, facendo progredire la nostra comprensione del sistema endocrino e portando a nuove terapie per alcuni dei problemi di salute più diffusi come obesità, diabete, riproduzione e invecchiamento. Questa rivista multidisciplinare ad accesso libero è all'avanguardia nel diffondere e comunicare le conoscenze scientifiche e

le scoperte d'impatto a ricercatori, accademici, clinici e pubblico di tutto il mondo.

PRENATAL DIAGNOSIS

Accoglie contributi su tutti gli aspetti dello screening e della diagnosi prenatale, con particolare attenzione alle aree in cui la biologia molecolare e la genetica si interfacciano con la cura e la terapia prenatale, tra cui: genetica molecolare prenatale, compreso il sequenziamento del genoma e la diagnosi di disordini di un singolo gene, terapia fetale, imaging fetale in relazione ad anomalie congenite, sindromi genetiche e fenotipizzazione fetale, citogenetica e citogenomica prenatale e screening e consulenza genetica prenatale e preconcezionale.

DIABETOLOGY & METABOLIC SYNDROME

Pubblica articoli su tutti gli aspetti della fisiopatologia del diabete e della sindrome metabolica. Pubblicando materiale originale che esplora qualsiasi area della ricerca di laboratorio, animale o clinica sul diabete e sulla sindrome metabolica, la rivista offre un forum di grande visibilità per nuove intuizioni e discussioni su questioni importanti per la comunità di riferimento.

BMC PREGNANCY & CHILDBIRTH

È una rivista peer-reviewed ad accesso aperto che prende in considerazione articoli su tutti gli aspetti della gravidanza e del parto. La rivista accoglie articoli sugli aspetti biomedici della gravidanza, l'allattamento, il travaglio, la salute materna, l'assistenza alla maternità, le tendenze e gli aspetti sociologici della gravidanza e del parto.