

1. Epidemiologia e fisiopatologia del diabete gestazionale

Silvia Burlina, Maria Grazia Dalfrà, Annunziata Lapolla

Il diabete gestazionale (*gestational diabetes mellitus*, GDM) è definito come qualsiasi grado di ridotta tolleranza glucidica, che insorge o che viene diagnosticata per la prima volta durante la gravidanza e che non è un diabete manifesto.^{1,2} Questa patologia, se non diagnosticata e adeguatamente trattata, si associa a una serie di complicanze materne quali l'ipertensione, la pre-eclampsia, il parto pretermine, il taglio cesareo, e fetali quali la macrosomia, l'asfissia neonatale, l'ipoglicemia, l'iperbilirubinemia, la distocia di spalla.^{3,4} Inoltre le donne con pregresso GDM hanno un elevato rischio di sviluppare diabete tipo 2, sindrome metabolica e malattia cardiovascolare dopo il parto.^{5,6} D'altra parte i bimbi nati da madre con GDM hanno un elevato rischio di sviluppare obesità, iperinsulinismo e diabete tipo 2 in età infantile e adolescenziale.⁷

La corretta diagnosi del GDM e la conoscenza della sua frequenza sono quindi importanti per mettere in atto strategie di prevenzione delle complicanze a breve e a lungo termine a essa correlate, e rappresentano un'opportunità per attuare, su una popolazione giovane ad elevato rischio, interventi di prevenzione del diabete tipo 2, dell'obesità e della malattia cardiovascolare.⁵

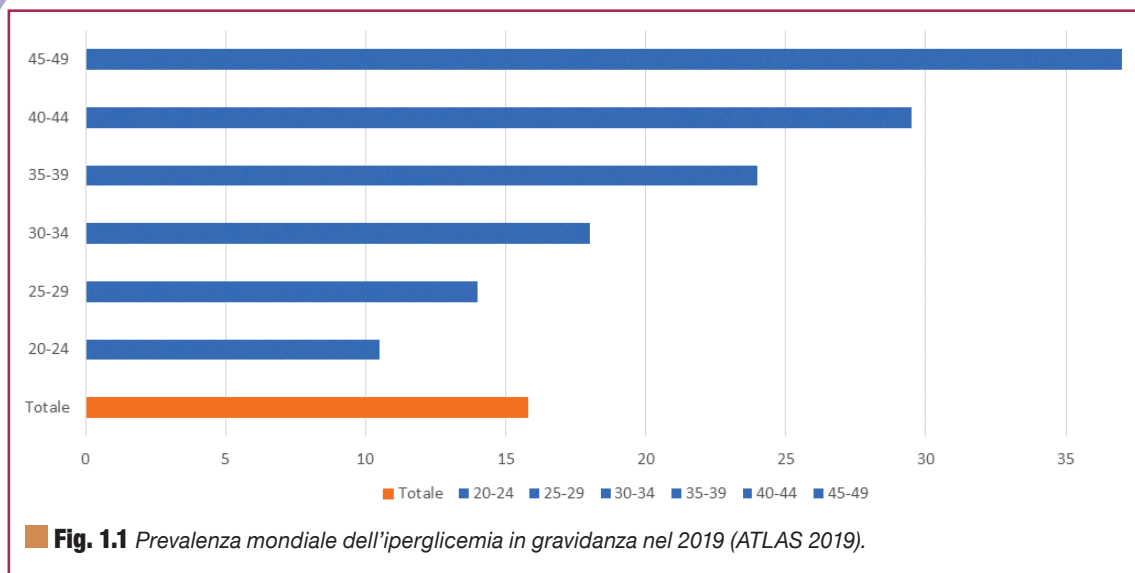
Epidemiologia

Dati recenti della IDF riportano una aumentata frequenza di GDM negli ultimi anni correlata alla aumentata frequenza del diabete tipo 2 con cui il GDM condivide la fisiopatolo-

gia; in particolare nel 2019, su 129,5 milioni di nati, la prevalenza globale dell'iperglicemia in gravidanza è stata stimata essere del 15,8% con l'85% dei casi determinati dal GDM. Un'aumentata prevalenza è stata evidenziata nei paesi poveri e il 50% dei casi di GDM vengono diagnosticati nelle donne con età inferiore ai 30 anni⁸ (■ Fig. 1.1). La stima dell'esatta frequenza di tale patologia è comunque difficile perché a livello mondiale diversi sono i metodi di screening e diagnosi del GDM, diversa la tempistica di esecuzione degli esami (OGTT) e i range di normalità che vengono presi in considerazione.⁹

Negli Stati Uniti la *Pregnancy Risk Assessment Monitoring System* (PRAMS), un progetto di sorveglianza che copre l'83% delle nascite negli USA, riporta una prevalenza di GDM negli anni 2007-2010 del 4,6% prendendo in considerazione i certificati di nascita, del 8,7% prendendo in considerazione i questionari somministrati alle donne e del 9,2% cumulando i dati.¹⁰

Uno studio più recente ha valutato la prevalenza del GDM e del successivo sviluppo di diabete tipo 2 considerando le donne di età maggiore di 20 anni inserite nel *National Health and Nutrition Examination Surveys* 2007-2014 (N.=8185). La prevalenza del GDM è risultata del 7,6%; le donne di origine messicana americana rispetto alle non ispaniche bianche avevano una frequenza maggiore di familiarità per diabete tipo 2, obesità e GDM ($P<0,04$). L'età della prima gravidanza, la familiarità per diabete tipo 2, l'obesità e la parità sono risultati



significativamente associati alla diagnosi di GDM. Il 19,7% delle donne con GDM ha sviluppato un diabete tipo 2; l'elevata parità, l'obesità, la familiarità per diabete tipo 2, erano correlati a una più elevata frequenza di sviluppo di diabete post-parto.¹¹

In una review narrativa, pubblicata nel 2012, la prevalenza GDM in 12 nazioni europee è risultata del 2-6% delle gravidanze esaminate, inferiore nelle nazioni del Nord Europa rispetto a quelle del Sud Europa. Le diverse politiche di screening, la mancanza di consenso sui test da eseguire e sulle soglie glicemiche diagnostiche da utilizzare, la scarsa consapevolezza da parte dei medici delle complicanze correlate al GDM sono risultati fattori importanti nella messa a punto di pratiche atte all'identificazione del GDM.¹²

Una successiva meta-analisi condotta da Eadens *et al.*¹³ ha analizzato la prevalenza del GDM in Europa prendendo in considerazione 40 lavori pubblicati per un totale di 1.778.399 donne in gravidanza. Gli studi sono relativi ad 11 delle 17 nazioni Europee: Italia, Svezia, Spagna, Francia, UK, Irlanda, Belgio, Grecia, Finlandia, Austria, Svizzera. Per quanto riguarda la metodologia di screening e diagnosi del GDM, 22 studi hanno utilizzato la strategia con uno step (OGTT 75 g);

gli altri la strategia a due step (minicarico di glucosio e OGTT 100 g); il criterio diagnostico più utilizzato è stato quello di Carpenter e Coustan,¹³ seguito da quello indicato dall'IADPSG¹⁴ e da quello indicato da NDDG.¹³ La prevalenza media del GDM è risultata del 5,4%, più elevata nelle nazioni sud europee rispetto alle nordeuropee (9,6% vs. 2,3%). L'utilizzo dei criteri IADPSG era associato a una prevalenza più elevata di GDM rispetto all'utilizzo dei criteri di Carpenter e Coustan e NDDG (14,1% vs. 6,9% vs. 5,3%). Infine, si è evidenziato un incremento di prevalenza del GDM dal 1980 al 2010 (0,9% vs. 11,1%).

L'introduzione dei criteri più stringenti di screening e diagnosi del GDM, proposti dalla IADPSG, ha scatenato un dibattito a livello mondiale poiché l'aumentata frequenza di GDM, risultante dalla loro applicazione, determina un incremento notevole dei costi sanitari che non tutti i paesi possono sostenere.⁹ In questo contesto, la prevalenza del GDM utilizzando i criteri dell'IADPSG comparata a quella ottenuta utilizzando i vecchi criteri di diagnosi del GDM, è stata analizzata da Saedi *et al.*¹⁴ La meta-analisi ha preso in considerazione gli studi pubblicati tra gennaio 2010 e dicembre 2018 e analizzato in totale 136705 donne in gravidanza. La prevalenza del GDM utilizzando i

criteri IADPSG è risultata del 14,7% e dell'8,5% utilizzando i vecchi criteri con un incremento del 75% del numero di donne diagnosticate GDM (RR 1,75, 95% IC: 1,53-2,01).

Di Cianni e collaboratori nel 2004, analizzando studi clinici che hanno utilizzato la strategia a due step (minicarico di glucosio e OGTT, 100 g zucchero) per la diagnosi di GDM, hanno riportato una frequenza di GDM del 7,8%.¹⁵

Altri studi italiani hanno valutato la frequenza del GDM utilizzando i nuovi criteri di screening e diagnosi del GDM. Corrado e collaboratori, in uno studio retrospettivo che ha incluso 1015 gravide caucasiche sottoposte a screening per GDM tra maggio 2010 e ottobre 2011, hanno evidenziato che il GDM è stato diagnosticato nell'11,1% dei casi secondo le raccomandazioni IADPSG, il 23% delle quali non sarebbero state diagnosticate secondo le linee guida Italiane perché senza fattori di rischio. L'analisi RECPAM ha permesso di identificare sottogruppi a rischio elevato caratterizzati da valori di glicemia a digiuno $>5,1$ mmol/l (OR 26,5; 95% IC: 14,3-49,0) e da un BMI pre-gravidanza >25 (OR 7; 95% IC: 3,9-12,8).¹⁶

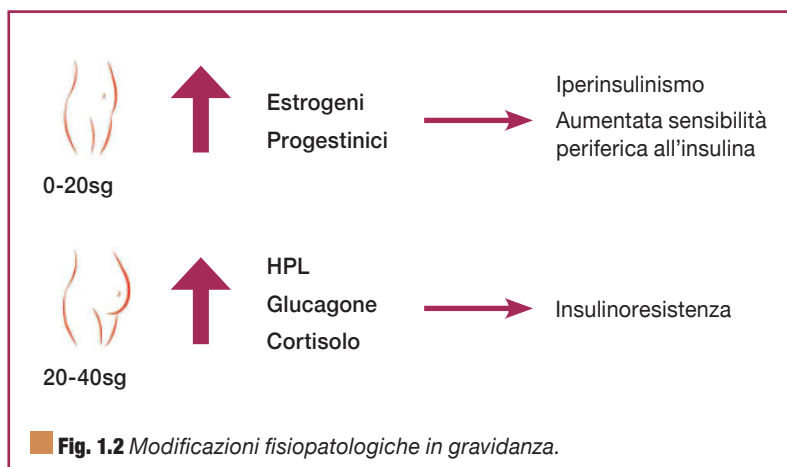
Lapolla *et al.* hanno valutato le caratteristiche cliniche e metaboliche, e l'esito della gravidanza, in donne precedentemente classificabili come "normali" secondo i vecchi criteri di screening e diagnosi del GDM, ma riclassificate come "patologiche" secondo le nuove raccomandazioni. Utilizzando i nuovi criteri IADPSG, su 3.953 gravidanze analizzate, 112 classificate come normali secondo i criteri precedenti sono risultate affette da GDM (2,8%). In tali donne il taglio cesareo era significativamente più frequente ($P<0,01$) e l'indice ponderale del neonato significativamente più elevato rispetto a quelle classificate come normali con i nuovi criteri ($P<0,0001$).¹⁷

In uno studio retro-

spettivo che ha valutato, consultando il data base amministrativo della USL Toscana, 23.270 gravide che hanno partorito nel 2015, la frequenza del GDM è risultata del 11,1%. È da sottolineare che il 40% delle donne in gravidanza è stata sottoposta a screening per il GDM anche se non aveva fattori di rischio e la frequenza di GDM in tali donne è risultata del 7%. Nelle donne con GDM il ricorso alla terapia insulinica è stato del 30,5%, in particolare del 32% nelle GDM sottoposte a screening per la presenza di fattori di rischio, e del 26% nelle GDM sottoposte a screening in assenza di fattori di rischio. L'occorrenza di GDM in donne senza fattori di rischio (7%) e l'elevata frequenza con cui queste donne necessitano di trattamento insulinico (26%) suggeriscono fortemente la necessità di adottare linee guida nazionali che consentano lo screening universale del GDM.¹⁸

Fisiopatologia

Il metabolismo materno si modifica durante la gravidanza. Nella prima fase della gestazione l'aumento della sensibilità insulinica e il conseguente aumento dei depositi lipidici materni determinano il così detto "anabolismo facilitato", finalizzato a garantire le richieste materne e fetali di nutrienti durante la gestazione e l'allattamento.^{19, 20} Nella fase avanzata della



gestazione l'aumento della resistenza periferica all'insulina determina un aumento della concentrazione di glucosio e di acidi grassi liberi, "stato catabolico", finalizzato a garantire al feto il corretto apporto di nutrienti. La riduzione dell'insulino-sensitività epatica determina il "digiuno accelerato" caratterizzato dall'aumento della produzione epatica di glucosio e dei livelli d'insulinemia a digiuno, da una riduzione della glicemia a digiuno e da un'accelerata lipolisi e chetogenesi.^{19, 20} Questi cambiamenti sono ottenuti attraverso modifiche ormonali, metaboliche, immunologiche¹⁹ (■ Fig. 1.2).

Ruolo dell'insulino-resistenza

L'insulino-resistenza caratteristica della gravidanza fisiologica è determinata dall'aumento della secrezione degli ormoni della unità feto-placentare (HPL, progesterone, prolattina, cortisolo) e di citochine, fra cui svolge un ruolo importante il *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), che esercitano un'azione controinsulare.^{21, 22} In particolare le tappe post-recettoriali coinvolte in tale meccanismo sono l'attivazione del recettore insulinico, il trasporto e il metabolismo intracellulare del glucosio. Sono, infatti, ridotte, rispetto allo stato pregravidico, l'attività tirosino-chinasica recettoriale (-30/-40%), l'espressione di IRS-1, la fosforilazione tirosinica di IRS-1 e le concentrazioni cellulari del trasportatore di glucosio GLUT4.²³

Studi clinici hanno evidenziato che le donne con GDM rispetto alle gravide di controllo hanno una secrezione insulinica più elevata ma tale incremento non è sufficiente a compensare l'insulino-resistenza. Studi che hanno utilizzato il *clamp* euglicemico-iperinsulinemico hanno sottolineato, in donne con normale tolleranza ai carboidrati, una riduzione del 10% circa della sensibilità insulinica in fase iniziale di gravidanza e del 30% in fase avanzata e, in donne con GDM, un'ulteriore riduzione del 40% in fase avanzata di gestazione.²⁰ Lapolla *et al.* hanno evidenziato come all'inizio della gravidanza sia già presente una significativa riduzione dell'insulino-

sensibilità in donne che svilupperanno successivamente un GDM.²⁴ La secrezione insulinica in risposta a un test di tolleranza al glucosio endovenoso (IVGTT) è risultata più elevata nelle donne gravide in normopeso e obese con GDM rispetto alle gravide normali di controllo ma l'insulino-sensitività era più ridotta nelle GDM e la produzione endogena di glucosio risultava meno soppressa.^{20, 25} Homko *et al.* hanno valutato il *rate* della secrezione insulinica preepatica (*insulin secretion rate, ISR*) in pazienti con GDM e in donne in gravidanza non complicate da GDM di pari età e peso, al terzo trimestre e dopo il parto, utilizzando il *clamp* iperglicemico. Le donne con GDM hanno evidenziato una ISR simile alle donne in gravidanza non GDM al basale, ma durante l'iperglicemia la loro secrezione insulinica preepatica è risultata più bassa del 19%. Dopo il parto, la ISR è migliorata in entrambi i gruppi ma la resistenza all'insulina, tuttavia, è rimasta più elevata nelle donne con GDM e il loro assorbimento di glucosio è rimasto inferiore. Tali dati confermano la presenza nelle donne con GDM di un difetto di secrezione insulinica che è presente già prima della gravidanza.²⁶ I meccanismi patogenetici del GDM possono ritenersi sovrapponibili a quelli del diabete tipo 2 di cui il GDM potrebbe rappresentare una fase precoce.⁶

I livelli plasmatici materni di adiponectina, ormone proteico secreto dal tessuto adiposo che aumenta la sensibilità insulinica aumentando la fosforilazione del recettore insulinico, sono ridotti in corso di gravidanza fisiologica e ancora maggiormente in corso di gravidanza complicata da GDM contribuendo così alla insulinoresistenza.²⁷ I livelli plasmatici di leptina aumentano in maniera significativa soprattutto nel primo e secondo trimestre di gravidanza e sono correlati nelle gravide normali in normopeso a un aumento della insulinoresistenza.²⁸

Le alterazioni delle tappe post recettoriali su descritte sono più marcate nel GDM, inoltre, in tale condizione, sono stati evidenziati livelli aumentati di *Plasma Cell Membrane Glycoprotein 1* (PC-1), proteina chiave nel processo di fosforila-

zione dei residui di serina/treonina del recettore insulinico e collegata all'insulino-resistenza.²³

In questo contesto, una meta-analisi ha valutato se la concentrazione plasmatica materna della leptina, del TNF- α , e dell'adiponectina fosse associata al GDM. L'analisi di 27 lavori ha evidenziato che i livelli materni di TNF- α ($P=0,0003$) e leptina ($P<0,00001$) erano significativamente più elevati nelle pazienti con GDM rispetto ai controlli, mentre la concentrazione materna di adiponectina ($P<0,00001$) era significativamente inferiore nelle pazienti con GDM. I livelli circolanti di TNF- α e leptina risultavano più elevati nei pazienti con GDM rispetto ai controlli anche quando corretti per l'obesità materna.²⁹

Il GDM è inoltre caratterizzato da un incremento importante delle citochine infiammatorie prodotte dal tessuto adiposo (TNF- α , IL-6, IL-1 β); tali citochine inibiscono il rilascio di insulina dalle beta cellule e inducono insulino-resistenza sia riducendo la attività dell'IR (*insulin receptor*) tirosin chinasi, sia aumentando la fosforilazione a livello della serina dell'IRS-1, sia attraverso l'attivazione del *patway* STAT3-SOCS3 che degrada l'IRS-1.³⁰ La presenza di obesità nelle gravide con GDM amplifica queste modifiche e peggiora l'insulino-resistenza.

La gravidanza fisiologica è inoltre caratterizzata da un incremento della massa beta cellulare per ipertrofia e iperplasia delle cellule beta, accompagnata a una temporanea riduzione della apoptosi e a un aumento della neogenesi, adattamenti finalizzati a compensare con l'aumento della secrezione di insulina, l'insulino-resistenza³¹ e determinati dalla azione degli ormoni della unità feto placentare.²¹ Nel GDM la riduzione della massa beta cellulare, del numero delle beta cellule e una disfunzione beta-cellulare precedente alla gravidanza determinano una secrezione insulinica non adeguata a compensare la resistenza insulinica periferica.^{26, 29}

GDM autoimmune

I dati epidemiologici mostrano che in un sottogruppo di donne, stimato tra lo 0% e il

10% di tutti i casi di GDM, l'intolleranza ai carboidrati è associata alla presenza di autoimmunità nei confronti delle cellule β . In queste donne c'è un rischio maggiore di progressione al diabete di tipo 1 e/o al diabete autoimmune latente dell'età adulta (LADA) dopo la gravidanza. In rare occasioni, il diabete autoimmune fa la sua prima apparizione in gravidanza come chetoacidosi diabetica per cui in questi casi deve essere fortemente presa in considerazione la possibilità di un diabete preesistente non riconosciuto (per lo più autoimmune).³²

La prevalenza dell'autoimmunità correlata al diabete in gravidanza è estremamente variabile a seconda del tipo di autoanticorpo in studio, del metodo di dosaggio e della popolazione considerata.

In generale, i titoli degli autoanticorpi sono più bassi nelle pazienti con GDM rispetto ai casi di diabete tipo 1 di nuova diagnosi, sono simili a quelli osservati nei pazienti con LADA e sono considerati indicativi di un processo autoimmune a sviluppo lento; le frequenze complessive di GADA variano tra 0% e 10,8%, quelle degli IA-2^o variano da 0% a 6,2%, la frequenza di IAA del 5%.

Lo sviluppo di una forma autoimmune di GDM dipende dalla suscettibilità genetica della donna e dal numero di autoanticorpi positivi. Infatti, è stato stimato che il rischio di sviluppare il diabete di tipo 1 a due anni dal parto è del 17% in presenza di un solo autoanticorpo, aumenta fino al 61% in presenza di 2 autoanticorpi e all'84% quando 3 autoanticorpi sono presenti. Per quanto riguarda lo screening per gli autoanticorpi durante la gravidanza, esso è consigliato in presenza di un cluster di caratteristiche cliniche fortemente suggestive di un GDM autoimmune (giovane età, BMI basso, terapia insulinica precoce, presenza di chetoni). Comunque, poiché diversi studi non riportano differenze negli esiti materno-fetali tra donne con o senza autoimmunità, suggerendo che l'iperglicemia di per sé, qualunque sia la causa, è il principale determinante degli esiti della gravidanza, lo screening degli autoanticorpi potrebbe essere rinviato al follow-up delle donne

con GDM, quando, ad esempio, si osserva un persistente alterato metabolismo del glucosio.

Ruolo del microbioma

Recenti evidenze suggeriscono che modifiche del microbioma intestinale possano determinare alterazioni metaboliche tra le quali il GDM.³³ Una serie di studi ha evidenziato che le modifiche del microbioma intestinale nelle donne con GDM sono molto simili a quelle riscontrate nei pazienti affetti da diabete tipo 2 rafforzando la tesi di una stretta sovrapposibilità dei meccanismi patogenetici tra diabete tipo 2 e GDM. In uno studio che ha analizzato il microbiota delle feci in donne con pregresso GDM e gravidanza normale, 3-16 mesi dopo il parto, la presenza delle *Prevotellaceae* era significativamente più elevata nel gruppo pGDM ($P < 0,0001$), mentre quella dei *Firmicutes* era significativamente inferiore nelle donne pGDM rispetto alle donne normali.

In uno studio che ha analizzato il microbioma fecale in donne in gravidanza alla 12 s.g. nelle donne che hanno successivamente sviluppato un GDM le *Ruminococcaceae* sono state evidenziate in misura maggiore rispetto ai controlli. Nelle donne con GDM, inoltre, è stata evidenziata una associazione significativa tra *Ruminococcaceae* e i livelli di glucosio sotto OGTT; tuttavia nessuna correlazione è stata riscontrata con i livelli di insulina da OGTT e di proteina C-reattiva nelle stesse. Una serie di studi di metagenomica ha evidenziato che *Ruminococcaceae*, *Parabacteroides Distasonis* e *Prevotella*, sono più frequenti nelle donne con GDM rispetto ai controlli. Alcuni studi riportano inoltre che la composizione del microbioma intestinale nelle donne con GDM è correlata non solo alla tolleranza al glucosio ma anche all'adiposità e alla infiammazione in particolare i fecalobatteri sono risultati inversamente associati alla glicemia plasmatica a digiuno, gli *Akkermansia* sono stati associati a una ridotta insulino-sensibilità, i *Bacterioides* e le *Suterella* a elevati livelli di proteina C-reattiva.

I meccanismi attraverso i quali la modifi-

ca del microbioma intestinale è coinvolta nel determinismo del GDM sono vari, in particolare recenti evidenze suggeriscono che alcuni batteri (quali le *Prevotellaceae*) inducano un aumento della permeabilità intestinale che facilita il trasferimento di mediatori della infiammazione dall'intestino al sistema circolatorio peggiorando l'insulino-resistenza caratteristica della donna in gravidanza e determinando un aumento del rischio di sviluppo di GDM. In questo contesto inoltre studi su donne in gravidanza con GDM hanno evidenziato che una alimentazione ricca in carboidrati e in grassi modula il microbioma intestinale con aumento dei batteri Gram negativi che a loro volta inducono una aumentata formazione di lipopolisaccaridi e di acidi grassi a corta catena che inducono infiammazione di basso grado e conseguente insulino-resistenza. Nonostante gli studi in questo campo siano numerosi è comunque ancora controverso il ruolo effettivo delle modifiche del microbioma nel determinismo del rischio di GDM; i molti limiti degli studi pubblicati in termini di tipologia dello studio, numerosità e criteri di selezione del campione, modalità di stoccaggio delle feci, affidabilità dei metodi dosaggio, rendono difficile trarre conclusioni definitive. L'integrazione tra metagenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica, utilizzando metodiche di estrazione del DNA standardizzate in studi prospettici randomizzati di elevata numerosità del campione, sono quindi necessari per capire l'esatto ruolo del microbioma nel determinismo del GDM.

Ruolo della genetica

Studi recenti hanno evidenziato che le interazioni tra fattori genetici, epigenetici e ambientali sono elementi chiave nell'insorgenza del GDM.³⁴ In particolare studi sull'intero genoma hanno evidenziato che alcuni geni di suscettibilità al diabete di tipo 2 sono associati anche al GDM, quale varianti genetiche in CDKAL (un tipo di variante che influenza la sopravvivenza delle cellule beta) e MTNR1B

(una variante associata a livelli elevati di insulina e glicemia a digiuno).³⁴ Inoltre le varianti MTNR1B rs10830963 e rs1387153 sono risultate significativamente associate nelle donne con GDM, con i livelli di glicemia plasmatica a digiuno e con alcuni indicatori di secrezione di insulina (l'indice Matsuda, l'AUC insulina/glucosio e l'AUC aggiustato per l'indice Matsuda). Infine, risultati interessanti sono stati evidenziati in uno studio sulle varianti genetiche in GCK e TCF7L2 e sulla loro possibile associazione con i livelli di glucosio da OGTT eseguiti in donne in gravidanza che hanno partecipato all'Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study (HAPO), studio progettato per testare l'associazione tra glicemia materna ed esiti avversi della gravidanza. I risultati dello studio hanno evidenziato che la variante GCK era associata a livelli elevati di glucosio a digiuno, 1 ora e 2 ore dopo OGTT. Nella prole delle donne europee, la variante GCK era associata anche a un elevato peso alla nascita, massa grassa e spessore della plica cutanea. Le varianti GCK e TCF7L2 erano anche associate a un rischio più elevato di sviluppare GDM. Nello studio HAPO sono stati esaminati anche alcuni geni coinvolti nel meccanismo della infiammazione ed è emersa un'associazione significativa tra indicatori del metabolismo materno (glucosio plasmatico digiuno e dopo OGTT, C-peptide, HbA1c) e sei dei geni valutati, supportando le evidenze che l'infiammazione contribuisce allo sviluppo dell'insulino-resistenza caratteristica del GDM.

Ruolo dell'epigenetica

L'epigenetica è lo studio delle modifiche dell'espressione genica o del fenotipo provocate da meccanismi diversi dalle variazioni nelle sequenze del DNA, quali la metilazione del DNA, le modifiche dell'istone e il legame dell'RNA messaggero (mRNA) da parte di microRNA (miRNA).³⁴ Modesti incrementi della glicemia in corso di gravidanza possono essere associati a modifiche epigenetiche i cui effetti coinvolgono il milieu nutrizionale del prodot-

to del concepimento. Diversi studi hanno esaminato l'associazione tra metilazione del DNA e GDM evidenziando geni metilati quali ad esempio la Hook Microtubule Tethering Protein 2 (HOOK2) e la Retinol deidrogenasi 12 (RDH12) strettamente associati allo sviluppo di GDM. La HOOK2 codifica una proteina che media il legame con gli organelli ed è coinvolta nella morfogenesi e nell'endocitosi. L'RDH12 codifica per la reduttasi retinica coinvolta nel metabolismo dell'aldeide a catena corta.

Studi di associazione sull'intero genoma hanno evidenziato correlazioni positive tra glicemie plasmatiche alla seconda ora dell'OGTT e riduzione della metilazione del DNA all'interno del gene della fosfodiesterasi 4b. Quando la metilazione del DNA è stata correlata con l'espressione dei suoi rispettivi geni nel tessuto placentare, è emerso che i livelli glicemici materni durante la gravidanza erano associati a una metilazione dei geni infiammatori del DNA placentare. In particolare, bassi livelli di metilazione del DNA nella zona promotrice del gene dell'adiponectina (ADIPOQ) sul lato fetale della placenta erano correlati a livelli di glucosio materni più elevati durante il secondo trimestre di gravidanza. Livelli inferiori di metilazione del DNA sul lato materno della placenta erano associati a una maggiore resistenza all'insulina, valutata con l'indice HOMA, durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza e a livelli di adiponectina circolanti più elevati durante la gravidanza.

I miRNA sono piccoli RNA non codificanti che regolano l'espressione genica e varie funzioni cellulari inducendo la degradazione dell'RNA messaggero o inibendone la trasduzione.

Alcuni miRNA recentemente identificati sono stati associati alla secrezione di insulina, alla resistenza all'insulina e all'infiammazione e sono emerse differenze in alcuni livelli di miRNA circolanti tra individui con e senza diabete di tipo 2. In donne in gravidanza a 16-19 settimane di gestazione, è stata evidenziata un'espressione significativamente più bassa di 3 miRNA (miR-29a, miR-132 e miR222) nel-

le donne che hanno sviluppato GDM a 24-28 settimane di gestazione rispetto a coloro che non l'hanno sviluppato. Il MiR-29 ha un ruolo nell'omeostasi del glucosio: la sua sovraespressione inibisce l'assorbimento del glucosio stimolato dall'insulina e riduce la gluconeogenesi. Il MiR-132 regola l'azione insulino-mediata del citocromo P450 (che è coinvolto nel metabolismo epatico) e la sua ridotta espressione altera il normale sviluppo del trofoblasto). Il MiR-222 è coinvolto nella regolazione del ciclo cellulare.

Studi successivi hanno evidenziato che i miR16.5, miR17-5 e miR20a-5p sono predittori di GDM, con una curva ROC rispettivamente di 0,92, 0,88 e 0,74. Il MiR16.5 è coinvolto in una serie di processi legati all'insulino-resistenza; il MiR17-5 è coinvolto nella proliferazione delle cellule muscolari lisce e svolge un ruolo nelle complicanze vascolari del diabete; il MiR20a-5p è sovraregolato nella pre-eclampsia, una condizione spesso correlata al GDM. Uno studio che ha esaminato il ruolo del miR-98 nei tessuti placentari di pazienti con GDM ha evidenziato che il miR-98 è sovraregolato e che i livelli di metilazione totale del DNA sono ridotti nella placenta dei pazienti con GDM rispetto a quelli delle donne in gravidanza non GDM. MiR-98 è coinvolto nel processo di impianto dell'embrione e regola anche il gene bersaglio Mecp2, un fattore proteico capace di legare selettivamente il DNA metilato e di reprimere la trascrizione e questo potrebbe avere importanti conseguenze per la crescita fetale.

Conclusioni

Le interazioni tra fattori genetici, epigenetici e ambientali sono un fattore chiave nel determinismo delle modificazioni fisiopatologiche che conducono all'insorgenza del GDM (■ Fig. 1.3). Studi futuri che combinino i dati di più tecnologie ci forniranno una comprensione più profonda della fisiopatologia alla base del GDM. Sarà inoltre necessario chiarire i ruoli dell'alimentazione, dei nutrienti, e dell'attività fisica nell'influenzare il genoma e l'epigenoma,



■ Fig. 1.3 Etiopatogenesi del diabete gestazionale.

in modo da disegnare approcci sullo stile di vita e terapeutici in grado di ridurre l'incidenza del GDM e le complicanze a medio e lungo termine delle madri e dei nati.



BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S81-90.
2. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, *et al.*; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
3. Hod M, Kapur A, Sacks DA, *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(Suppl 3):S173-211.
4. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:199-203.
5. Burlina S, Dalfrà MG, Chilelli NC, *et al.* Gestational