

Progetto di ricerca

Il Diabete in Gravidanza: dall'Iperglicemia alla Patogenesi

di **Fabrizio Stoppoloni***, **Edoardo Tartaglia****, **Giancarlo Balbi*****, **Pasquale Pirillo°**, **Sergio Schettini°°**, **Alfonso Galderisi°°°**, **Rocco Paradiso°°**, **Mario Passaro*****, **Gilberto Vernetti***, **Pasquale Vadala***, **Nadia Tinto*****, **Valeria D'Argenio*****, **Marina Capuano*****, **Teresa Sena****, **Pietro Iacobelli***, **Francesco Prisco°°°**, **Pasquale Mastrantonio****, **Lucia Sacchetti*****, **Dario Iafusco°°°**

Storia del diabete gestazionale

Dopo i primi studi pionieristici di Joslin che risalgono ai primi anni del secolo scorso, e la scoperta dell'insulina di Banting che risale al 1922, si arriva al 1949 che costituisce una svolta fondamentale nella gestione del diabete gestazionale grazie all'opera di Priscilla White con la sua famosa classificazione adottata, per anni, su vasta scala (Tabella 1). Nel 1952 Petersen ipotizzò per primo che l'iperglicemia materna potesse essere la causa dell'iperglicemia fetale che, a sua volta, attraverso un meccanismo di iper-produzione di insulina era causa di macrosomia. Dal 1964 ad oggi si sono susseguiti una serie di parametri diagnostici per la classificazione del diabete in gravidanza (Tabella 2) aumentando o riducendo la sensibilità e la specificità del metodo per la diagnosi.

► Segue a pagina 26

■ È partito un progetto di ricerca per approfondire la patogenesi delle principali forme di diabete in gravidanza che coinvolge Ginecologi, Diabetologi e Genetisti. Al progetto parteciperanno l'AOGOI e la Società Campano-Calabro-Lucana di Ostetricia e Ginecologia insieme al CEINGE-Biotecnologie Avanzate. Questa ricerca, tra le prime se non la prima sull'argomento, potrà aprire nuovi scenari nel management della donna con diabete in gravidanza passando, progressivamente, da una visione gluco-centrica ad una visione eziopatogenetica-centrica



Il ginecologo rappresenta, sempre di più, un osservatore privilegiato del diabete poiché è spesso il primo rilevatore di una condizione di iperglicemia. Negli ultimi anni, infatti, è ormai acquisito il concetto che in gravidanza è indispensabile approfondire eventuali condizioni di iperglicemia prescrivendo curve da carico orali di glucosio, dosaggio dell'emoglobina glicosilata, valutazione della resistenza insulinica ecc. Spesso la gravidanza, pertanto, rappresenta per molte donne la prima vera occasione di approfondimento della propria condizione metabolica. L'approfondimento diagnostico del diabete è utile sicuramente per la prevenzione delle complicanze ostetriche, ma lo deve essere anche per la prognosi post gravidica della donna. La scoperta, negli ultimi anni, di diversi meccanismi patogenetici del diabete deve indurre il Ginecologo ad una sempre più stretta collaborazione con il Diabetologo ed il Genetista, per poter approfondire i casi non solo dal punto di vista diagnostico ma anche dal punto di vista patogenetico. La diagnosi del tipo di diabete da cui è affetta la donna in gravidanza permette anche di scegliere la terapia adatta a quello specifico tipo di alterazione metabolica.

TABELLA 1. Classifica di White

A	Diabete chimico. Ridotta tolleranza al glucosio, con glicemia a digiuno normale (A1) o aumentata (A2) ma in assenza di una sintomatologia clinica.
B	Malattia con esordio > 20 anni e presente < 10 anni. Senza segni di angiopatia.
C	Malattia con esordio tra i 10-19 anni (C1) e/o una durata di 10-20 anni (C2). Senza segni di angiopatia.
D	Malattia con esordio < 10 anni (D1) e/o una durata > 20 anni (D2) e/o segni iniziali di angiopatia (D3)
E	Tutti i casi con evidenza radiologica di calcificazioni dei vasi pelvici.
F	Tutti i casi con evidenza clinica di nefropatia.
G	Tutte le donne diabetiche con insuccessi gravidici multipli (≥2)
H	Tutti i casi con evidenza clinica di cardiopatia aterosclerotica.
R	Tutti i casi con evidenza clinica di retinopatia maligna.



TABELLA 2. Criteri diagnostici per il diabete in gravidanza

	Criteri di O'Sullivan	Criteri di Carpenter - Coustan	Criteri WHO	Criteri NDDG	Criteri ADA	Criteri IADPSG (HAPO)
Glicemia	mg/dl (mmol/l)	mg/dl (mmol/l)	mg/dl (mmol/l)	mg/dl (mmol/l)	mg/dl (mmol/l)	mg/dl (mmol/l)
Basale	≥ 90 (5,0)	≥ 95 (5,3)	≥ 126 (7,0)	≥ 105 (5,8)	≥ 95 (5,3)	≥ 92 (5,1)
Carico di Glucosio	OGTT-100	OGTT-100	OGTT-75	OGTT-100	OGTT-100	OGTT-75
1h	≥ 165 (9,1)	≥ 180 (10,0)	-	≥ 190 (10,6)	≥ 180 (10,0)	≥ 180 (10,0)
2h	≥ 145 (8,0)	≥ 155 (8,6)	≥ 140 (7,8)	≥ 165 (9,2)	≥ 155 (8,6)	≥ 153 (8,5)
3h	≥ 125 (6,9)	≥ 140 (7,8)	-	≥ 145 (8,0)	≥ 140 (7,8)	-

► Segue da pagina 25

La ricerca scientifica principale degli ultimi anni è sicuramente l'H.A.P.O. study del 2008 (1); tale studio scientifico, benché contestato da alcune Scuole, è stato ripreso dalla American Diabetes Association nel 2010. In questo studio è stata dimostrata una correlazione lineare tra il controllo glicemico valutato tra la 24^a e la 28^a settimana di gestazione ed alcuni parametri di outcomes neonatali primari (macrosomia, incidenza di taglio cesareo, ipoglicemia neonatale) e secondari (parti pretermine, distocia di spalla, necessità di cure neonatali intensive, iperbilirubinemia e preeclampsia). Questo lavoro sostiene che anche glicemie nell'ambito della normalità, fino a livelli di 92 mg/dl (!), possono avere un rischio, seppur minimo, di complicanze. Mai come in questo momento, quindi, è quanto mai opportuno che si intraprendano studi che non prendano in considerazione soltanto i livelli glicemici ma vadano oltre e cerchino di spiegare i meccanismi che ne sottendono la patogenesi.

Patogenesi del diabete gestazionale

La gravidanza è, come risaputo, fisiologicamente una condizione diabetogena. Tutti i principali ormoni della gravidanza (Beta-HCG, Progesterone, GH, Cortisolo, Prolattina), infatti, determinano un aumento della resistenza all'azione dell'insulina (Figura 1). L'insulino-resistenza è un meccanismo fisiologico perché mobilita glucosio materno utile per il feto. Durante la gravidanza, quindi, la madre converte il proprio metabolismo da prevalentemente glucidico a prevalentemente lipidico in modo da preservare il glucosio per il fabbisogno fetale. Non a caso in gravidanza si ha una tendenza alla ipertrigliceridemia, all'ipercolesterolemia (di grado ridotto) ed alla formazione di corpi chetonici (scorie metaboliche degli acidi grassi). La conseguenza della for-

mazione dei chetoni può essere anche alla base dell'iperemesi gravidica dei primi mesi.

Di fronte all'aumento dell'insulino-resistenza la gestante aumenterà la produzione di insulina. Se la quantità di insulina prodotta è insufficiente a compensare la insulino-resistenza, compare l'iper-glicemia e, quindi, il diabete.

Si ha diabete, quindi, per due motivi fondamentali: esagerata insulino-resistenza, ridotta produzione di insulina (Tabella 3).

L'esagerata insulino-resistenza è tipica delle donne obese. In queste si può associare acantosis nigricans (iperpigmentazione della cute soprattutto al collo ed alle pieghe), ipertensione arteriosa, dislipidemia e anamnesi positiva per ovaio micropolicistico. Con l'aumento dell'obesità nella popolazione generale, questa condizione tende sempre di più ad aumentare.

Il deficit di produzione insulinica, invece, è tipico di donne magre e può essere dovuto a più cause. È stato descritto, per esempio, un diabete autoimmune, addirittura simile al diabete tipo 1, che può comparire per la prima volta in gravidanza. Ciò comporta la necessità, nei confronti di giovani donne con diabete, di praticare sempre la ricerca dei principali markers autoimmuni del diabete che sono gli ICA, i GAD, gli IA2, gli IAA e i recentissimi ZnT8. Altre cause di ridotta secrezione insulinica (2) devono essere ricercate in anomalie genetiche di recente approfondimento (MODY, diabete mitocondriale ecc). La sigla MODY sta per Maturity Onset Diabetes of Young (letteralmente: Diabete della Maturità che compare nel Giovane) e identifica alcune forme di diabete monogenico, esattamente il MODY 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7: di questi, i MODY 2, 3 e 5 sono i più diffusi, mentre gli altri sono piuttosto rari (1). Premesso che tutti hanno alla base, come detto, una mutazione dei geni che controllano la

Il Protocollo di ricerca

L'obiettivo primario del protocollo è quello di identificare le principali cause genetiche di diabete in gravidanza; in particolare identificare pazienti affette da MODY (Maturity Onset Diabetes of Young). Obiettivi secondari sono la ricerca di cause di diabete indipendenti dall'insulinopenia tipica del diabete monogenico quali l'insulino-resistenza nelle pazienti obese con diabete in gravidanza e il significato diagnostico e prognostico del valore di emoglobina glicosilata.

Il protocollo di ricerca deve comprendere:

- 1) tutte le donne in gravidanza affette da diabete mellito già noto;
- 2) le donne non notoriamente diabetiche, alle quali, alla prima visita in gravidanza deve essere valutata la presenza di un diabete manifesto attraverso la determinazione della glicemia a digiuno. Il riscontro, in due occasioni, di glicemie superiori a 125 mg/dl permette di porre diagnosi di diabete manifesto e ne determina l'arruolamento nello studio;
- 3) le donne non notoriamente diabetiche che abbiano un valore di glicemia a digiuno superiore a 92 mg/dl ed inferiore a 126 mg/dl devono praticare una curva da carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24° e la 28° settimana di gestazione se presentano una delle seguenti caratteristiche:
 - età > 30 anni
 - familiarità di primo grado per diabete di qualsiasi tipo
 - precedenti figli macrosomi (> 4 Kg) o microsomi (<2,5 Kg a termine o < 5° pc per età gestazionale)
 - precedenti figli con malformazioni
 - pregressa poliabortività
 - pregressa mortalità perinatale da causa non nota
 - pregresso diabete gestazionale
 - obesità (in questo caso la curva da carico orale di glucosio dovrebbe essere praticata nel primo trimestre di gestazione)
 - ipertensione
 - glicosuria
 - nella attuale gravidanza feto macrosoma e/o polidramnios sine causa (in tali casi l'OGTT può essere praticato anche in epoca gestazionale più avanzata)
 - altre indicazioni non previste ma ritenute valide dal Ginecologo da specificare nel modulo allegato.

Curva da carico orale di glucosio con interpretazione secondo HAPO Study 2010 (OGTT):

Dopo 8-12 ore di digiuno, somministrare 75 grammi di glucosio per os e praticare prelievi ai tempi: 0'; 60'; 120' minuti dosando la glicemia (ove possibile anche l'insulinemia).

Saranno considerate affette da diabete ed incluse nello studio tutte le donne gravide che presenteranno uno o più valori di glicemia uguali o superiori ai seguenti:

- Basale ≥92mg/dl (confermata); oppure
- T 60' ≥ 180 mg/dl; oppure
- T 120' ≥ 153 mg/dl;

Per gli obiettivi secondari sarebbe utile poter praticare, ove possibile, prelievi anche ai tempi 30' e 90' e il dosaggio dell'emoglobina glicosilata (HbA1c).

Per ciascuna delle pazienti "arruolate" nello studio:

Compilare

- a) I moduli allegati (Tabella 4) con i dati anamnestici delle gestanti e del neonato;
- b) I moduli del consenso informato;
- c) Raccogliere al momento dell'arruolamento, in qualsiasi epoca di gravidanza: 2 provette di sangue in EDTA (emocromo) + 1 provetta di siero, per ogni donna arruolata
- d) Subito dopo il parto raccogliere 1 provetta di sangue in EDTA (emocromo) per ogni neonato.

I campioni di sangue in EDTA vanno conservati in frigorifero a 4°C, il siero va congelato.

Contatti

I centri contatteranno il **Dott. Alfonso Galderisi** per l'invio delle schede via email e per organizzare il ritiro dei campioni a spese dell'organizzazione.

alfonsogalderisi@tiscali.it

Tel. 081.5665434 cell. 333.1410142.

secrezione insulinica della beta cellula pancreatica, per definizione si tratta di forme ereditarie (*autosomiche dominanti*).

Nel **MODY 2** vi è un'alterazione della glucochinasi, ovvero è alterato il sensore della glicemia della beta cellula pancreatica. La conseguenza è che l'organismo comincia a secernere insulina quando la glicemia è superiore a 100 mg/dl. IL MODY 2 è caratterizzato da una lieve iperglicemia a digiuno (in genere superiore a 100 mg/dl) e postprandiale (talvolta superiore a

140 mg/dl), scarsa tendenza della malattia alla progressività e, di solito, minima incidenza di complicanze microvascolari.

Il controllo metabolico è alterato di poco e i livelli di emoglobina glicosilata sono appena sopra la norma (di solito intorno a 6%, 42 millimoli/moli). Questa forma, quindi, raramente necessita, al di fuori della gravidanza, di trattamento farmacologico.

La madre con MODY2, come nel caso di qualsiasi madre affetta da diabete ipoinsulinemico, deve poter seguire una dieta caloricamente bilanciata ed a ridotto con-

tenuto soprattutto di zuccheri semplici per poter raggiungere e mantenere target glicemici stretti per evitare la nascita di un figlio macrosoma. Trattandosi, però, di una patologia autosomica-dominante vi è, ovviamente, la probabilità di avere il 50% dei figli affetti anche essi da MODY2. In questo caso il bambino sarà insulinopenico e, di fronte ad un trattamento dietetico-diabetologico materno che miri a raggiungere un target glicemico vicino alla normalità, si potrà determinare la nascita di un neonato piccolo per l'età gestazionale. In altri termini, in que-

FIGURA 1. Patogenesi dell'insulino-resistenza in gravidanza



La gravidanza è fisiologicamente una condizione diabetogena. Tutti i principali ormoni della gravidanza (Beta-HCG, Progesterone, GH, Cortisolo, Prolattina), infatti, determinano un aumento della resistenza all'azione dell'insulina

TABELLA 3. Classificazione del diabete in gravidanza

Diabete Insulino-penico	Diabete Insulino-resistente
Diabete autoimmune	
MODY 1 (HNF-4α)	
MODY 2 (GCK)	
MODY 3 (HNF-1α)	
MODY 4 (PDX-1)	
MODY 5 (HNF-1β)	
MODY 6 (NEUROD1)	
MODY 7 (KLF-11)	
Diabete KIR	
Diabete SUR	
Diabete INS	
Diabete Mitocondriale	

sto specifico tipo di diabete, la Natura fa in modo che le glicemie di una madre con MODY-2 si mantengano a livelli leggermente superiori rispetto al normale per stimolare la secrezione insulinica dell'eventuale figlio malato per permetterne la nascita a termine di un neonato normo-peso.

La possibilità che si verifichi questa condizione è un esempio dell'estrema importanza di una diagnosi eziopatogenetica precoce del tipo di diabete di cui è affetta la donna e, eventualmente, il feto in quanto, in questo tipo di diabete, si determina la necessità di un diverso trattamento rispetto a quello abitualmente praticato in una qualsiasi donna con diabete gestazionale.

Il sospetto clinico di MODY-2 in gravidanza lo si deve avere in presenza di una donna iperglicemica magra, con familiarità di diabete di qualsiasi tipo, con anamnesi familiare di macrosomia o microsomia apparentemente sine causa.

Una volta sospettata la diagnosi di MODY-2 (1) nella madre è, quindi, quanto mai importante che il Ginecologo, oltre ad attuare l'abituale follow up previsto per la donna con diabete, debba seguire, con un ancor più stretto monitoraggio ecografico, l'evoluzione della crescita fetale per decidere, in collaborazione con il Diabetologo, la corretta terapia da intraprendere per prevenire non solo la macrosomia ma anche e soprattutto la microsomia fetale.

Il MODY-3 e il MODY-5 sono caratterizzati dalla mutazione di fattori di crescita nucleari delle beta cellule pancreatiche che comporta che la madre con tale mutazione abbia un ridotto numero di beta cellule. In genere, quindi, è necessario ricorrere alla terapia insulinica per ottenere un compenso metabolico soddisfacente. È interessante notare che nel MODY-5 il diabete si associa alla presenza di cisti renali che possono anche essere asintomatiche. Pertanto in una donna con diabete, magari insulinotratato, comparso, talvolta, prima della gravidanza ed in genere in epoca puberale, si suggerisce associare all'ecografia ostetrica una ecografia renale che potrebbe indirizzare alla diagnosi. Si è valutato che, attuando una cor-

retta terapia insulinica nel MODY-3 in gravidanza, il miglioramento del quadro metabolico, determina, nel caso di figlio affetto dalla stessa mutazione genetica materna, un ritardo medio di insorgenza clinica della malattia di circa 5 anni rispetto a quello con madre con livelli glicemici patologici.

Il diabete mitocondriale, infine, dovuto alla mutazione del DNA presente nei mitocondri delle beta cellule pancreatiche, si trasmette con ereditarietà diagnica (dalla madre ai figli sia maschi che femmine) e, in gravidanza, di solito va curato con insulina. Forme molto più rare e di recente scoperta sono quelle dovute alla mutazione dei canali del potassio (KIR) della beta cellula pancreatica, del recettore della sulfanilurea (SUR) e del gene dell'insulina (INS).

Il Progetto di ricerca

Alla luce di queste premesse è partito un progetto di ricerca nel quale sono coinvolti i Ginecologi, i Diabetologi e i Genetisti per approfondire la patogenesi delle principali forme di diabete in gravidanza. Tale progetto vede la partecipazione del CEINGE-Biotecnologie Avanzate, del DBBM-Università Federico II di Napoli, della A.O.G.O.I. e della Società Campano-Calabro-Lucana di Ostetricia e Ginecologia.

L'obiettivo primario del protocollo è quello di identificare le principali cause genetiche di diabete in gravidanza; in particolare identificare le pazienti affette da MODY.

Obiettivi secondari sono:

- la ricerca di cause di diabete indipendenti dall'insulinopenia tipica del diabete monogenico quali l'insulinore-sistenza nelle pazienti obese con diabete in gravidanza;

- il significato diagnostico e prognostico del valore di emoglobina glicosilata (HbA1c).

Quest'ultimo parametro è stato, fino ad oggi, utilizzato soltanto marginalmente per la valutazione del controllo metabolico in gravidanza. Tuttavia, grazie anche alla trasformazione dell'unità di misura da percentuale a millimoli/moli (1), tale metodo sarà sicuramente implementato (1)

Per saperne di più

1. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008 May 8;358(19):1991-2002
2. Iafusco D, Scaramuzza AE, Galderisi A, Cocca A, Giugliano R, Zuccotti GV, Prisco F. Not every child with diabetes needs insulin. BMJ. 2010 Nov 16;341:c6512
3. Tartaglia E, Stoppoloni F, Sena T, Giugliano B and Mastrantonio P. Gestational Diabetes doesn't always look the same. Brit Med J Nov 2010
4. Ellard S, Beards F, Allen LIS et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. Diabetologia 2000; 43: 250-253
5. Glad Working Group A1c Delegates WG, Mosca A, Branca MT, Carta M, Genna ML, Giorda CB, Ghidelli R, Ghislandi G, Iafusco D, Lapolla A, Lombardi VB, Lovagnini Scher CA, Marra M, Medea G, Meschi F, Pizzini A, Rossi F, Scalpone R, Tofini G, Trovati M, Zaninotto M. Recommendations for the implementation of international standardization of glycated hemoglobin in Italy. Clin Chem Lab Med 2010 May;48(5):623-6
6. A. Mosca, D. Iafusco et al The implementation of International standardization of glycated haemoglobin: A "red letter day" for HbA1c in Italy: 1:1:11 J Endocrinol Invest 2011 In press
7. Iafusco D, Galderisi A, Lombardo F, Scaramuzza A, Tartaglia E, Cocca A, Giugliano R, Giugliano B, Sena T, Napoli A, Mastrantonio P, Stoppoloni F, Prisco F. All classifications not built on pathogenesis become inadequate sooner or later. Diabetologia 2011 Mar 13

e, probabilmente, in un prossimo futuro, potrebbe trovare applicazione anche nella diagnosi.

Una ricerca "pionieristica"

Riteniamo che questa Ricerca, tra le prime se non la prima sull'argomento, e che potrebbe essere considerata per alcune finalità pionieristica, potrà aprire nuovi scenari nel management della donna con diabete in gravidanza passando, progressivamente, da una visione gluco-

trica ad una visione eziopatogenetica-centrica (3).

- * U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia - Ospedale Fatebenefratelli - Napoli
- ** Dipartimento di Scienze per la Salute - Università degli Studi del Molise - Campobasso
- *** U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia - Seconda Università di Napoli - Caserta
- ° U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia - Azienda Ospedaliera "Annunziata" - Cosenza

- °° U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia - Azienda Ospedaliera "San Carlo" - Potenza
- °°° Dipartimento di Pediatria - Seconda Università di Napoli - Napoli
- + U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia - Azienda Ospedaliera "Bianchi Melacrino Morelli" - Reggio Calabria
- ++ U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia - Ospedale San Giovanni Bosco - Napoli
- +++ Università Federico II - CEINGE-Biotecnologie Avanzate - Napoli

TABELLA 4. Scheda raccolta dati

DIABETE MONOGENICO IN GRAVIDANZA									
Data compilazione scheda		Ospedale - Referente							
Cognome		Nome							
Luogo di Nascita									
Data di Nascita									
Telefono									
Data ultima mestruazione		Età gestazionale alla prima osservazione							
DIAGNOSI DIABETE GESTAZIONALE (SETTIMANA):					Data/...../.....				
VALORI GLICEMIA OGTT*				VALORI INSULINEMIA OGTT*				HbA1c % mmoli/moli	
Basale				Basale					
0'	90'	0'	90'	OGTT praticato per**(specificare):					
30'	120'	30'	120'						
60'		60'	180'						
*OGTT praticata con 75gr di glucosio									
** Indicare le ragioni dell'arruolamento (vedi protocollo)									
ANAMNESI PERSONALE									
Pregresse gravidanze complicate		SI	NO	Specificare:					
Precedenti SGA		SI	NO	Anamnesi FAMILIARE (parenti 1° grado) Specificare*					
Precedenti LGA		SI	NO						
Diabete pre-gravidico		SI	NO						
Altezza cm									
				* Se SI Specificare il/i familiari affetti (madre, sorelle, zie, etc)					
FOLLOW UP ECOGRAFICO*									
Età gestazionale									
DBP									
CA									
FL									
Peso Presunto									
PI Art. Omb.									
PI Art. Cer. Media									
Polidramnios (SI/NO)									
NEONATO									
Età gestazionale alla nascita (sett.)				Circ.Cranica (cm)					
Peso alla nascita (gr)				Lunghezza (cm)					
APGAR		1':	5':	Dimensioni Placenta*					
*indicare se normale, superiore, inferiore alla norma									