DIABETE GESTAZIONALE
Esiti Ostetrici e Salute Futura
Bonarcado, 20 Ottobre 2017

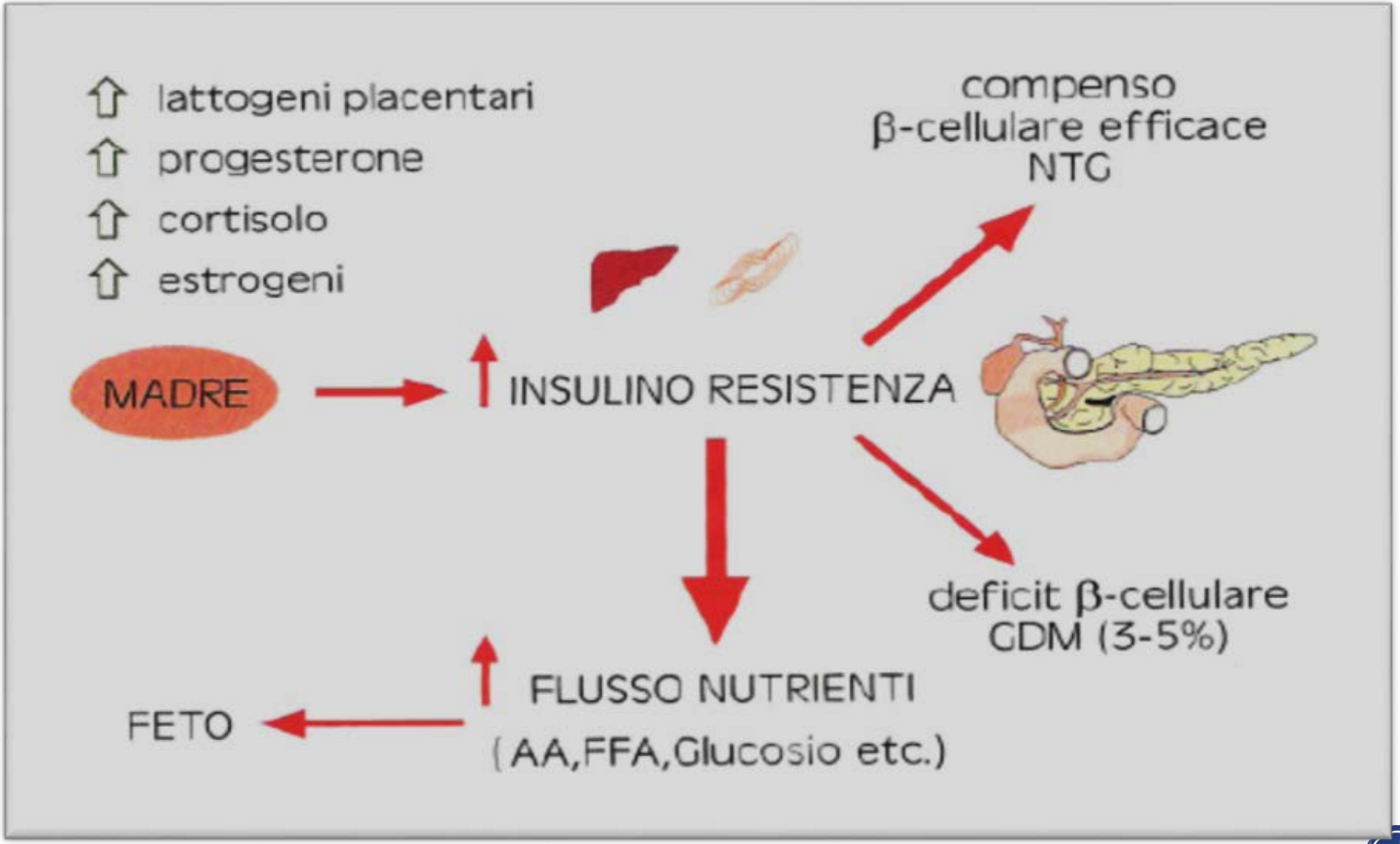
DIABETE GESTAZIONALE ED AUTOIMMUNITA'

Dott.ssa Giuseppina Gattu

SID
Società Italiana di Diabetologia
Fondata nel 1964

PATOGENESI DEL GDM

La gravidanza come condizione diabetogenica



PATOGENESI DEL GDM

…….ma non è sempre così!!!!

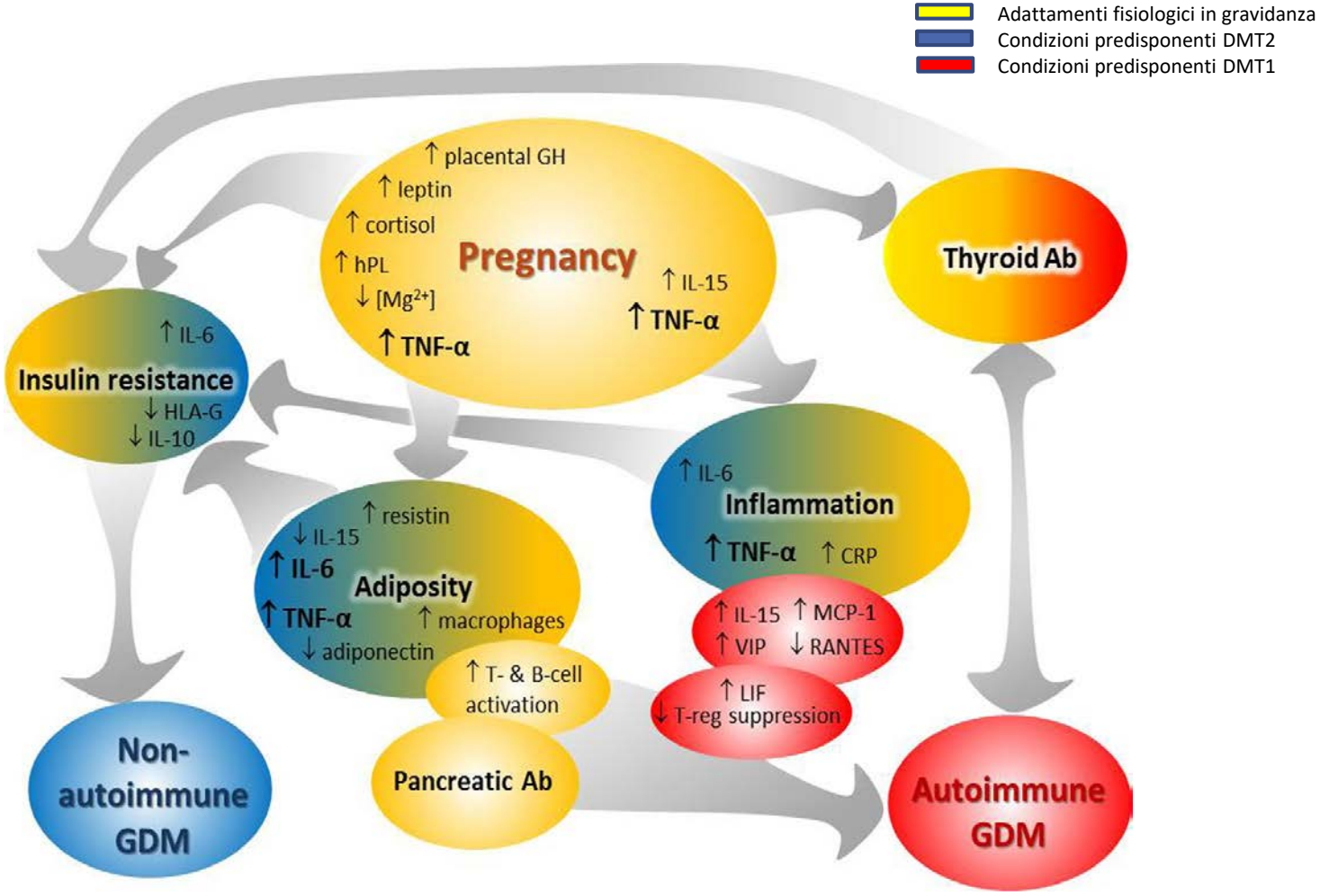
Più di recente un crescente numero di lavori scientifici dimostrano che:

- **Una piccola parte delle pazienti con GDM (appena il 10% del totale) presenta caratteristiche cliniche, immunologiche e genetiche tipiche del diabete autoimmune, sia di tipo 1 che LADA (Latent autoimmune diabetes of the adult).**

- **Circa la metà di queste sviluppa un diabete autoimmune pochi anni dopo la gravidanza indice.**

Il GDM autoimmune rende conto di appena il 10% di tutti i casi di GDM, ma identifica un sottogruppo di donne ad elevato rischio di sviluppare DMT1 nell'arco della vita.

PATOGENESI DEL GDM: … andrebbe così ripensata



Haller-Kikkatalo et all, Clinic Rev Allerg Immunol (2016) 50:23–33

GDM AUTOIMMUNE: AGENDA

- FREQUENZA DI AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA IN DONNE CON GDM
- FREQUENZA DEGLI APLOTIPI HLA DI SUSCETTIBILITÀ AL DIABETE IN DONNE CON GDM
- PATTERN DELLE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE IN DONNE CON GDM
- PREDITTIVITÀ DEL GDM AUTOIMMUNE NEI CONFRONTI DEL SUCCESSIVO SVILUPPO DI DMT1
- CARATTERISTICHE FENOTIPICHE DEL GDM AUTOIMMUNE
- GDM AUTOIMMUNE ED OUTOCOME DELLA GRAVIDANZA

GDM AUTOIMMUNE: AGENDA

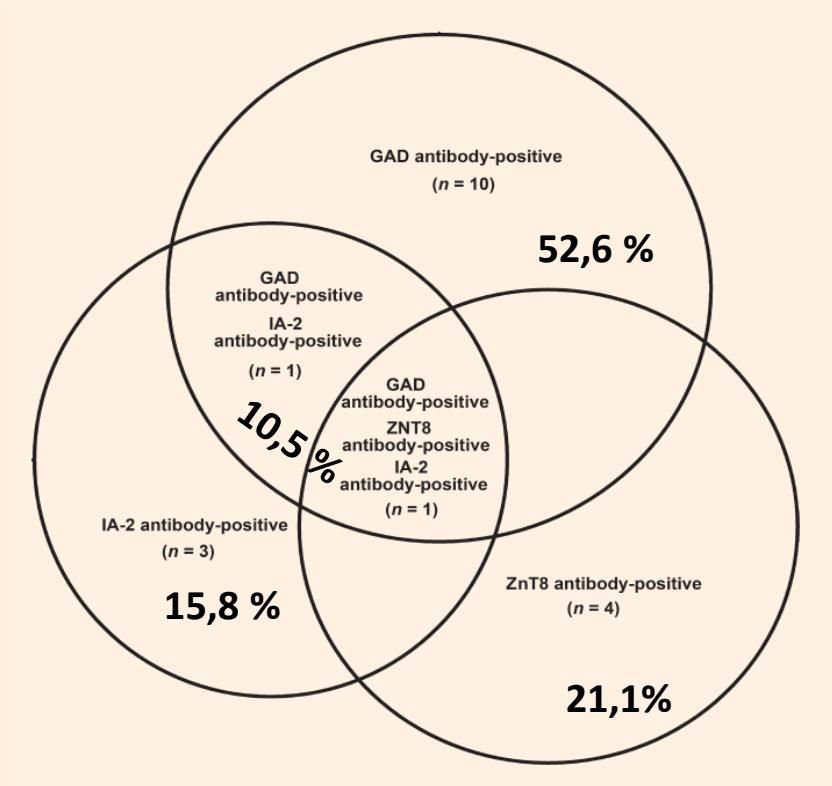
- **FREQUENZA DI AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA IN DONNE CON GDM**
- FREQUENZA DEGLI APLOTIPI HLA DI SUSCETTIBILITÀ AL DIABETE IN DONNE CON GDM
- PATTERN DELLE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE IN DONNE CON GDM
- PREDITTIVITÀ DEL GDM AUTOIMMUNE NEI CONFRONTI DEL SUCCESSIVO SVILUPPO DI DMT1
- CARATTERISTICHE FENOTIPICHE DEL GDM AUTOIMMUNE
- GDM AUTOIMMUNE ED OUTOCOME DELLA GRAVIDANZA

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi

Frequenza dei marker di diabete autoimmune nelle donne con diabete gestazionale secondo i vari studi.					
Autore	ICA Islet cell autoantibody	GAD Glutamic acid decarboxylase autoantibody	IAA Insulin autoantibody	IA2 Tyrosine phosphatase-like islet antigen autoantibody	ZnT8 Zinc trasporter 8
Ginsberg-Fellner 1980	35				
Freinkel 1985	7,5				
Stowers 1985	12,5				
Mauricio 1992	12,4				
Damm 1994	2,98		0		
Mauricio 1996			1		
Petersen 1996		2,2			
Lapolla 1996	2,9		1,5		
Dozio 1997	10	0	3	0	
Fuchtenbush 1997	8,5	9,5		6,2	
Falluca 1997		3,6			
Whittingham 1997	3	4		1	
Panczel 1999	14,7				
Kinalski 1990	5,1	7		3,2	
Weng 2002		4,5			
Lapolla 2002	2,8	1,4		0	
Albareda 2003	14	1,5		0,2	
Bo 2003	6,5	4,1			
Järvelä 2006	12,5	4,7	5,9	1	
Murgia 2008		3,2	14,5	29	
Dereke 2012		5,2		1,5	2,1
Rudland 2015		2,3	1,3	2,0	4,8

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi

Prevalence of zinc transporter 8 antibodies in gestational diabetes mellitus.
Dereke J. et all, Diabet Med 2012;29:e436-9.



Anticorpi	GDM (n=193)
GADA	5,2 % (10/193)
IA2A	1,6 % (3/193)
ZnT8A	2,1 % (4/193)
GADA+IA2A	0,5 %(1/193)
GADA+IA2A+ZnT8A	0,5 %(1/193)
TOTALE	9,9 % (19/193)

Gli ZnT8A sono un marker indipendente di autoimmunità nel 2,1 % delle donne con GDM

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi

Zinc transporter 8 autoantibodies: what is their clinical relevance in gestational diabetes?

Rudland V.L. et all, Diabet Med 2015;32:359-66.

Table 2 Demographic and clinical profile of women with gestational diabetes according to antepartum zinc transporter 8 autoantibody status

	ZnT8 autoantibody-positive antepartum (n=13)	ZnT8 autoantibody-negative antepartum (n=258)	P
Maternal phenotype			
Mean ± sd age, years	34.5 ± 4.6	32.6 ± 4.9	0.9
Anglo-Celtic, n (%)	3 (23.1)	78 (30.2)	0.8
Family history of diabetes, n (%)	8 (61.5)	162 (62.8)	0.3
Family history of Type 1 diabetes, n (%)	0 (0)	2 (0.8)	1.0
Pre-pregnancy BMI, kg/m^2	28.0 ± 10.0	25.3 ± 5.9	0.1
Pregnancy weight gain, kg	10 ± 7	12 ± 6	0.2
Mean ± SD weeks gestation at gestational diabetes diagnosis	25 ± 6	24.6 ± 5.3	0.9
Gestational diabetes diagnosed at <20 weeks' gestation, n (%)	3 (23.1)	64 (24.8)	1.0
Antepartum insulin treatment, n (%)	8 (61.5)	142 (55.0)	0.8
Antepartum glucose data, mean ± sd			
75 g, 2-h oral glucose tolerance test			
Fasting glucose level, mmol/l	5.0 ± 0.7	4.7 ± 0.6	0.048
1-h glucose level, mmol/l	10.4 ± 1.4	9.7 ± 1.5	0.1
2-h glucose level, mmol/l	7.8 ± 0.9	8.3 ± 1.2	0.1
Glucose area under curve, mM × min	484 ± 77	481 ± 57	0.9
HbA_{1c}			0.4
mmol/mol	34.4 ± 4.4	33.3 ± 4.4	
%	5.3 ± 0.4	5.2 ± 0.4	

GDM AUTOIMMUNE: anticorpi

Sulla base di quanto osservato negli studi più recenti possiamo concludere che:

- La prevalenza di markers di autoimmunità diabete-relata in donne con GDM oscilla fra 1% e 10% .
- La prevalenza è significativamente maggiore in donne con GDM rispetto ai controlli NTG (normale tolleranza glucidica).
- I titoli anticorpali sono invece generalmente più bassi nelle pazienti con GDM rispetto ai soggetti con diabete di tipo 1 di nuova diagnosi.
- **La prevalenza ed il profilo dell' autoimmunità diabete-relata in donne con GDM riflette la prevalenza del DMT1 al di fuori della gravidanza nella popolazione di riferimento e dipende dal profilo di aplotipi HLA DQ8/DR3/DR4 nella stessa popolazione.**

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi

Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies.

Järvelä I. et all, Diabetes Care 2006;29:607-12.

Table 1—*Prevalences of antibodies in the GDM and control groups*

Autoantibody	GDM group	Control group	Difference (%)
ICA	48/385 (12.5)	1/388 (0.3)	12.2 (8.9–15.5)
GADA	23/393 (5.9)	8/388 (2.1)	3.8 (1.1–6.5)
IA-2A	18/385 (4.7)	3/387 (0.8)	3.9 (1.6–6.2)
IAA	4/382 (1)	2/388 (0.5)	0.5 (−0.7 to 1.8)

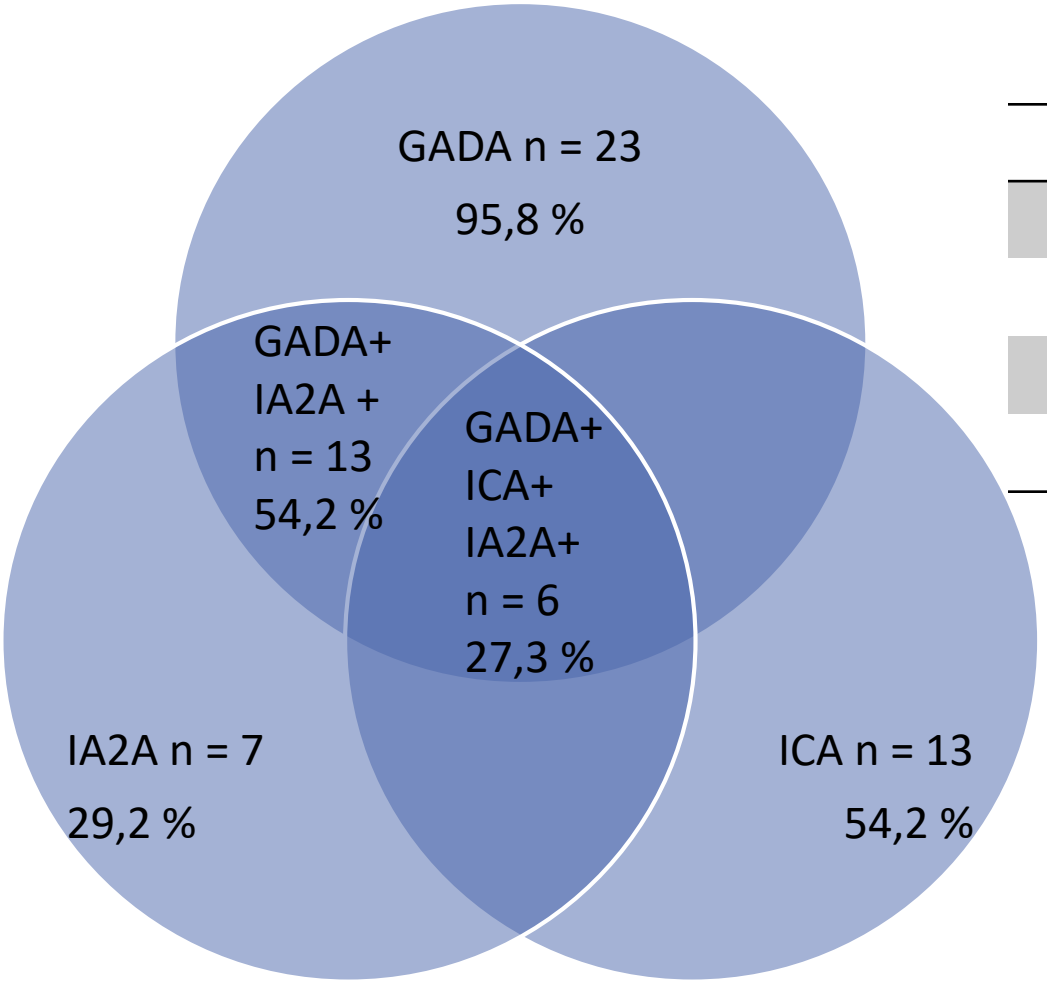
Data are *n* (%) or difference (95% CI).

- GDM n = 435, NTG n=35
- Il 16,7 % (66 di 395) delle donne del gruppo GDM è positiva per almeno un anticorpo vs 2,8% del gruppo NTG

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi

Presence of GAD Antibodies During Gestational Diabetes Mellitus Predicts Type 1 Diabetes.

Nilsson C. et all, Diabetes Care 30:1968–1971, 2007.

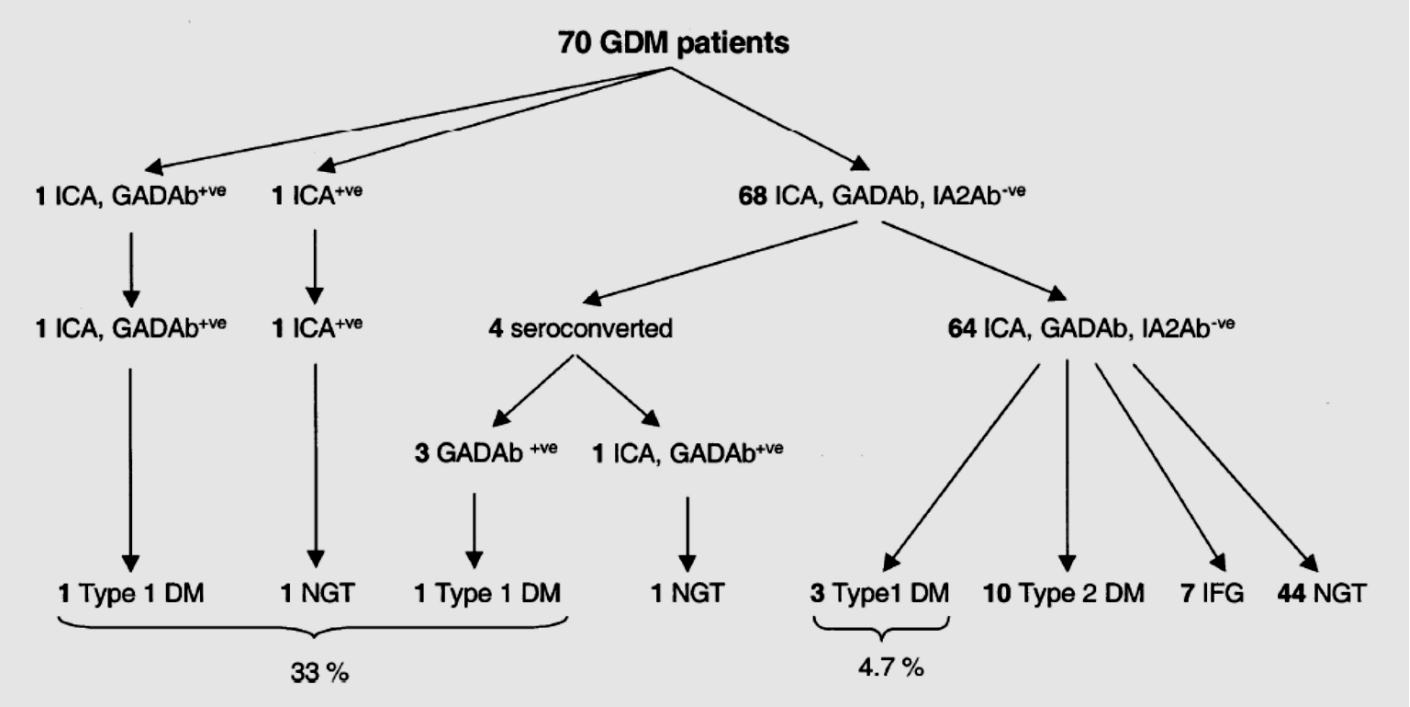


Anticorpi	GDM (n = 385)
GADA	5,97 % (23/385)
IA2A	1,81 % (7/385)
ICA	3,37 % (13/385)
TOTALE	6,0 % (24/385)

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi

Low Frequency of Autoantibodies to Islet Cell, Glutamic Acid Decarboxylase, and Second-Islet Antigen in Patients withGestational Diabetes Mellitus. A Follow-up Study.

Lapolla A. et all, Ann N Y Acad Sci 2002;958:263-6.



- All'ingresso in studio la prevalenza di autoimmunità diabete relata è del 2,8% (2/70 pz)
- Durante il follow up altre 4 pz diventano AB+.
- Al termine dello studio la prevalenza di autoimmunità diabete relata è del 8,6% (6/70 pz)

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi in SARDEGNA

Autoimmunity in gestational diabetes mellitus in Sardinia: a preliminary case-control report

Murgia C. et all, Reprod Biol Endocrinol 2008;6:24

Table 2: Prevalence of auto-antibodies in GDM patients and control subjects

Autoantibody	GDM group (N = 62) N (%)	Control group (N = 56) N (%)	P
Anti-GAD65	2 (3.2)	0 (0)	-
Anti -IA2	18 (29.0)	4 (7.1)	< 0.001
IAA	9 (14.5)	0 (0)	< 0.001
TOTAL	24 (38.8)	4 (7.1)	< 0.001
2 antibodies	5 (8)	0 (0)	0.005

Negli altri studi condotti sulla popolazione italiana:

- La prevalenza globale di autoimmunità è < 9%, con prevalenza molto bassa di tutti gli anticorpi:
  - IA2A erano completamente assenti nelle pazienti sottoposte a screening in entrambi gli studi
  - GADA assenti in uno studio e presenti nel 1.4% delle pazienti GDM nell'altro;
  - IAA testati solo nello studio di Dozio e la prevalenza riportata è del 3%.

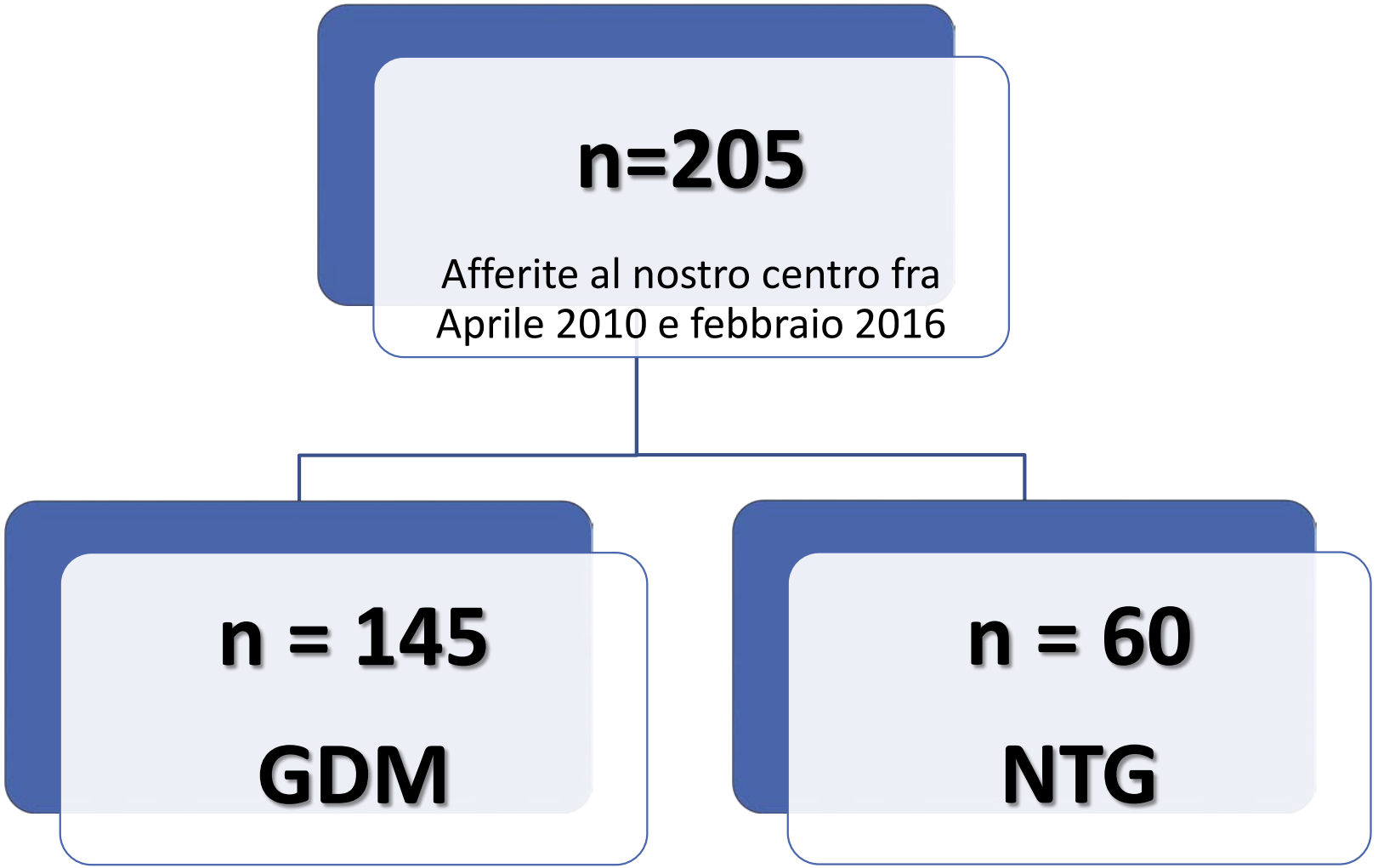
Questa importante differenza di prevalenza potrebbe essere correlata alle peculiari caratteristiche genetiche ed immunologiche della popolazione sarda.

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi anti-insula

Ma è veramente così??



GDM AUTOIMMUNE: in SARDEGNA



GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi anti-insula in SARDEGNA

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

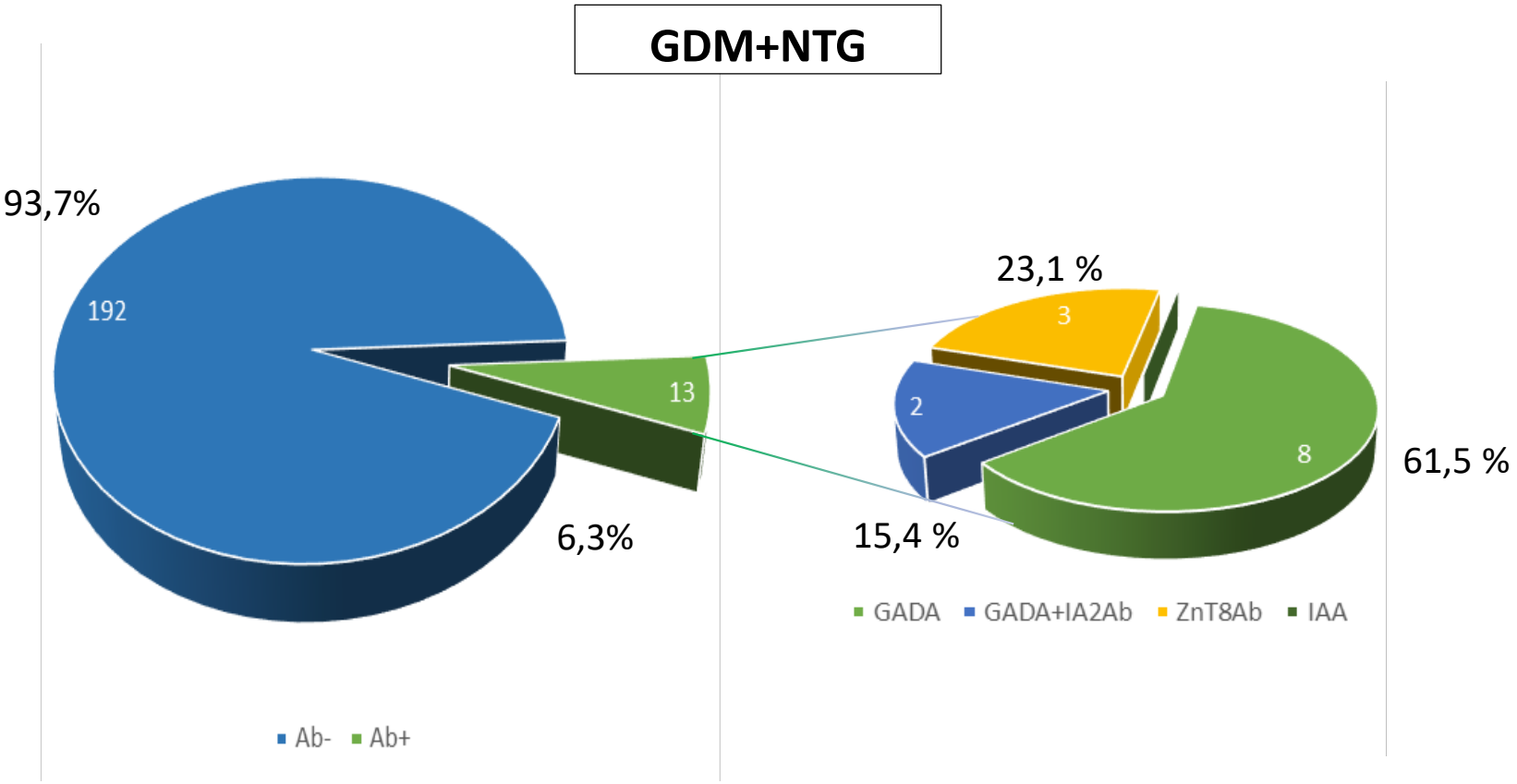
	GRUPPO GDM	GRUPPO NTG	P
N	145	60	-
ETA' (anni)	34,56±5,40	31,82±4,31	0,01
ETA' GESTAZIONALE ALLA DIAGNOSI (Settimana)	25 (min 9, max 36)	25 (min 16 max 40)	0,30
BMI ALLA DIAGNOSI (Kg/m^2)	26,16 (min 18,26, max 42,31)	24,90 (min 19,91 max 36,18)	0,009
FAMILIARITA' PER DM	57,2%	43,3%	0,07
ALTRE MALATTIE AUTOIMMUNI	24,8%	16,7%	0,20
INSULINEMIA BASALE (µU/ml)	10,03 (min 1,07 max 63,62)	8,75(min 2,86 max 17,54)	0,19
GLICEMIA VENOSA A DIGIUNO (mg/dl)	92 (min 59, max 123)	82 (min 67 max 91)	0,001
HOMA IR	2,30 (min 0,23, max 14,61)	1,82 (min 0,57 max 3,85)	0,006

Variabili continue presentate come media ± DS o come mediana e IQR;
variabili categoriche come frequenza e percentuale



GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi anti-insula in SARDEGNA

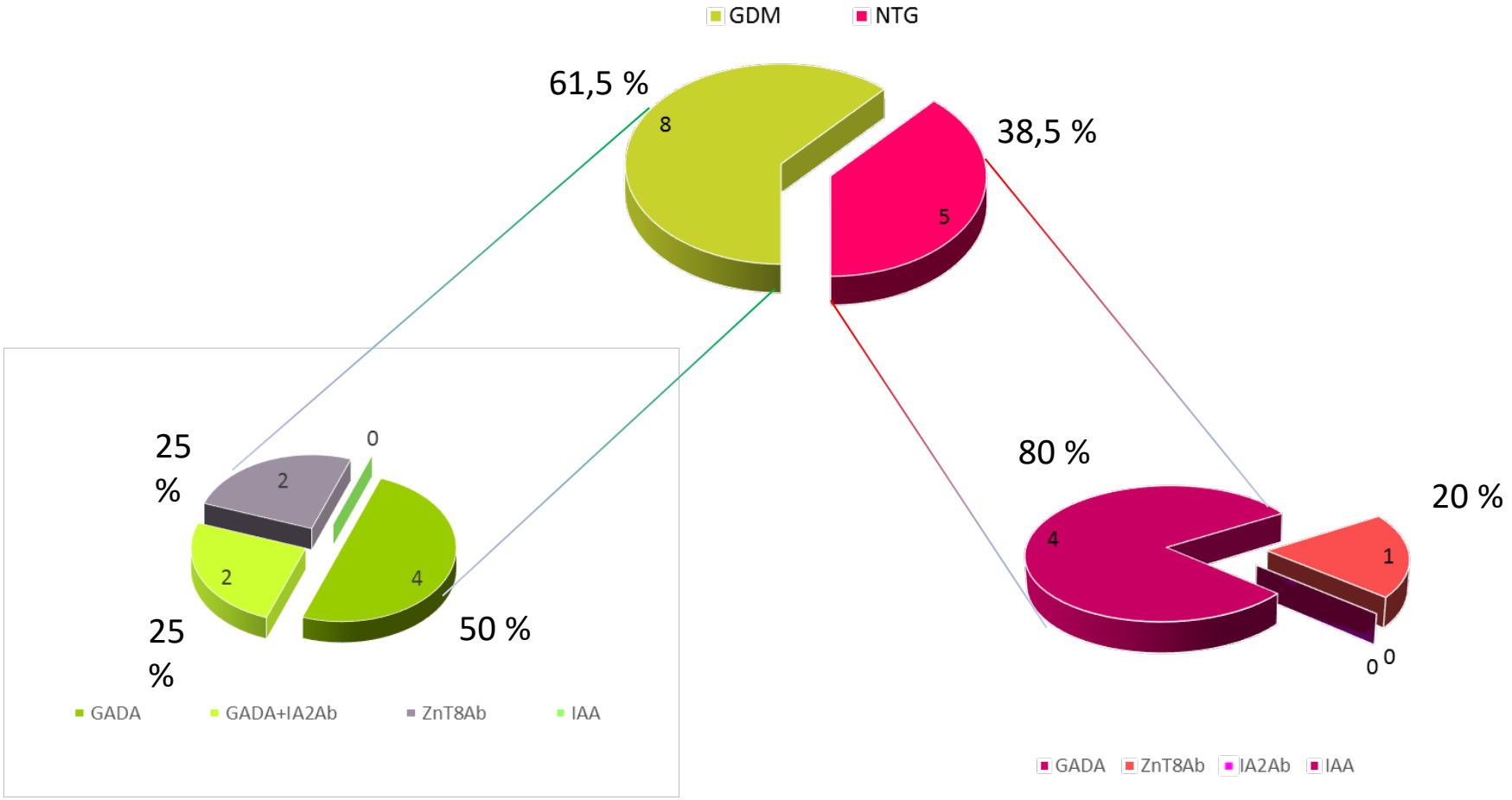
PREVALENZA DI AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA



Dati non pubblicati

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi anti-insula in SARDEGNA

PREVALENZA DI AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA



Dati non pubblicati

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi anti-insula in SARDEGNA

AUTOANTICORPI	GRUPPO GDM (N 145) N (%)	GRUPPO NTG (60) N (%)	P
GADA	6 (4,1)	4 (6,7)	0,45
IA2A	2 (1,4)	0 (0)	0,36
ZNT8A	2 (1,4)	1 (1,6)	0,80
IAA	0 (0)	0 (0)	-
TOTALE	**8 (5,5)**	**5 (8,3)**	**0,45**
2 ANTICORPI	2 (1,4)	0 (0)	

Dati non pubblicati

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi anti-insula in SARDEGNA

AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA: TITOLO ANTICORPALE

ANTICORPI	TITOLO (U/ml)
GADA	2,68 (min 0 max 40,13)
IA2A	0,17 (min 0 max 1,75)
ZNT8A	4.65±9,94
IAA	0,14 (min 0 max 0,30)

Dati non pubblicati

GDM AUTOIMMUNE: gli anticorpi anti-insula in SARDEGNA

AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA: TITOLO ANTICORPALE

ANTICORPI	GRUPPO GDM	GRUPPO NTG	P
GADA (U/ml)	5,95 (min 0 max 16,93)	1,60 (min 0 max 40.13)	0,49
IA2A (U/ml)	0,20 (min 0 max 1,75)	0,11 (min 0 max 0,23)	0,28
ZnT8A (U/ml)	4,07±7,54	5,41±13,26	1,00
IAA (U/ml)	0,003 (min 0 max 0,304)	0,16 (min 0,105 max 0,278)	0,22

Dati non pubblicati

GDM AUTOIMMUNE: AGENDA

- FREQUENZA DI AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA IN DONNE CON GDM
- **FREQUENZA DEGLI APLOTIPI HLA DI SUSCETTIBILITÀ AL DIABETE IN DONNE CON GDM**
- PATTERN DELLE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE IN DONNE CON GDM
- PREDITTIVITÀ DEL GDM AUTOIMMUNE NEI CONFRONTI DEL SUCCESSIVO SVILUPPO DI DMT1
- CARATTERISTICHE FENOTIPICHE DEL GDM AUTOIMMUNE
- GDM AUTOIMMUNE ED OUTOCOME DELLA GRAVIDANZA

GDM AUTOIMMUNE: Genotipizzazione

Human leukocyte antigen (HLA) in GDM women.			
Authors	**HLA in GDM**	**Islet autoimmunity**	**Autoimmune diabetes mellitus after GDM**
Rubinstein et al, 1981	**No**	**Yes**	**-**
Freinkel et al, 1985	**Trend**	**No**	**-**
Bell et al,1990	**No**	**No**	**-**
Strangenberg et al, 1990	**No**	**-**	**-**
Damm et al, 1994	**-**	**-**	**Trend**
Lapolla et al, 1996	**No**	**No**	**-**
Vanbergue et al, 1997	**No**	**-**	**-**
Ferber et al, 1999	**No**	**Yes**	**Yes**
Torn et al, 2004	**Yes**	**Yes**	**Yes**
Steinborn et al, 2006	**Yes**	**-**	**Yes**

Lapolla A, Nutrition,Metabolism and Cardiovascular Diseases 2009



GDM AUTOIMMUNE: Genotipizzazione

HLA Antigens and Islet Cell Antibodies in Gestational Diabetes

P. Rubinstein et al., Human Himmunology 1981; 3: 271-275.

TABLE 2 Associations between HLA-DR and ICA[a]

	ICA	
	+	–
HLA DR3[b]	10	6
DR4	8	4
Neither	2	22

[a] χ^2 (2*df*) = 17; 0.00025 > *p* > 0.0001.

[b] A single DR3,4 heterozygote was found in this sample; she was ICA negative.

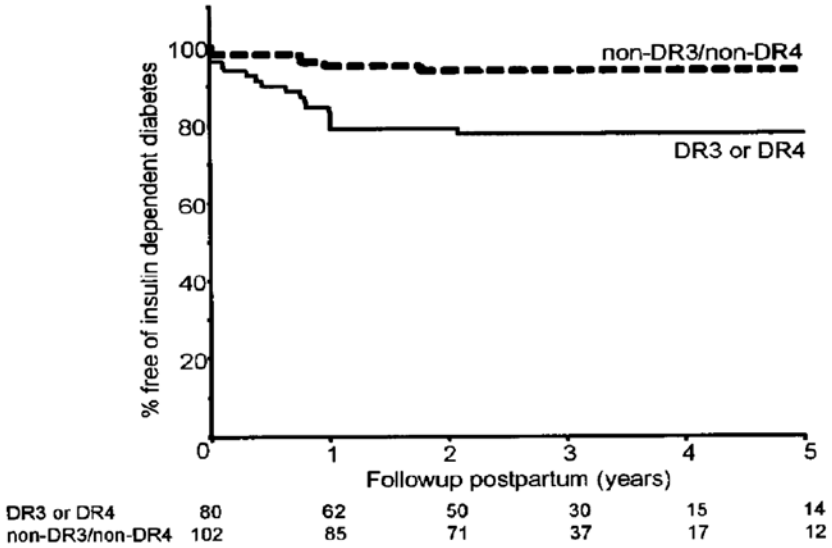
- GDM n = 136
- NTG n = 417
- Non è stata osservata una maggiore frequenza di DR3 e DR4 nelle donne con GDM rispetto ai controlli sani
- Ma il 50% delle donne GDM ICA+ possiede gli Ag HLA DR3 o DR4

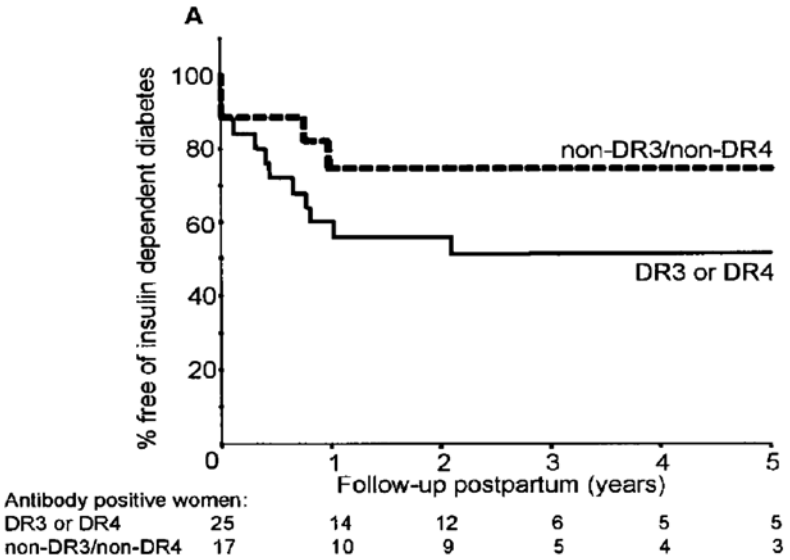
La presenza di DR3 3 DR4 nelle donne con GDM correla con la positività degli ICA.

GDM AUTOIMMUNE: Genotipizzazione

Predictive Value of Human Leukocyte Antigen Class II Typing for the Development of Islet Autoantibodies and Insulin-Dependent Diabetes Postpartum in Women with Gestational Diabetes

Ferber KM et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999; 2342-8**.**





- GDM = 184 ; NTG = 259
- Non è stata osservata una maggiore frequenza di DR3 e DR4 nelle donne del gruppo GDM.
- La presenza di HLA DR3 o DR4 correla positivamente con la presenza di GADA, ICA o IA2A e con la progressione a DMT1 dopo il parto

GDM AUTOIMMUNE: Genotipizzazione

Different HLA-DR-DQ and MHC Class I chain-related gene A (MICA) genotypes in autoimmune and nonautoimmune gestational diabetes in a Swedish population.

Törn C. et all. Hum Immunol 2004: 65:1443-50.

TABLE 3B Frequencies and univariate risk estimates reported as ORs and 95% CI for combined MICA genotypes in women with autoimmune GDM (n = 12) and nonautoimmune GDM (n = 187) compared with healthy controls (n = 213) in a Swedish population

	Controls (n = 213)		Autoimmune GDM (n = 12)					Nonautoimmune GDM (n = 187)				
MICA genotype	n	(%)	n	(%)	OR	95% CI	p	n	(%)	OR	95% CI	p
MICA5.0/5.1	28	13	5	42	4.7	1.4–16	0.019	27	14	1.1	0.63–2.0	0.71
MICA5.0/z	28	13	2	17	1.3	0.28–6.3	0.66	44	24	2.0	1.2–3.4	0.0070
MICA5.1/z	131	62	5	42	0.45	0.14–1.5	0.23	88	47	0.56	0.37–0.83	0.0038
MICAz/z	26	12	0	0	NA	NA	NA	28	15	1.3	0.71–2.2	0.42

Abbreviations: CI = confidence interval; GDM = gestational diabetes mellitus; MICA = major histocompatibility complex class I chain-related gene A; OR = odds ratio.

- Gli aplotipi HLA DR3-DQ4 o DR4-DQ8 e il genotipo MICA 5.0/5.1 sono più frequenti nelle donne Ab+
- Il 92% delle donne Ab+ possiede almeno un aplotipo HLA associato al DMT1
- Possedere uno di questi aplotipi fa aumentare di 13 vv il rischio di GDM autoimmune
- Il genotipo MICA 5.0/5.1 determina un aumento del rischio di GDM autoimmune di circa 5 vv.

GDM AUTOIMMUNE: AGENDA

- FREQUENZA DI AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA IN GDM
- FREQUENZA DEGLI APLOTIPI HLA DI SUSCETTIBILITÀ AL DIABETE IN DONNE CON GDM
- **PATTERN DELLE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE IN DONNE CON GDM**
- PREDITTIVITÀ DEL GDM AUTOIMMUNE NEI CONFRONTI DEL SUCCESSIVO SVILUPPO DI DMT1
- CARATTERISTICHE FENOTIPICHE DEL GDM AUTOIMMUNE
- GDM AUTOIMMUNE ED OUTOCOME DELLA GRAVIDANZA



GDM AUTOIMMUNE: Le sottopopolazioni linfocitarie

Sottopopolazioni Linfocitarie in donne con GDM				
Autore	N	T linfociti (%)		
		CD3	CD8	CD4
Di Mario, 1987	17	↓	=	↓
Lapolla, 1996	68	↑	↑	↑
Lapolla, 1999	15	↑*	↑*	↑*
Lapolla, 2000	29	↑ TCRγδ	—	—
Lapolla, 2005	62	↑ TCRγδ	↑ TCRγδ	=
Mahumoud, 2005	20	↑[a]	↑[a] CD3+CD8+	↑[a] CD4+CD8+

- * Numero assoluto
- [a] GDM insulino trattato

Lapolla A, Nutrition,Metabolism and Cardiovascular Diseases 2009

GDM AUTOIMMUNE: le sottopopolazioni linfocitarie

An immunological and genetic study of patients with gestational diabetes mellitus.

Lapolla A. et all, Acta Diabetolol 1996;33:139-44

Table 1 Peripheral blood lymphocyte subpopulations, calculated as absolute values, (mean ± SE) in 68 patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and 38 normal pregnant women (controls)

	GDM	Controls
Lymphocytes	1969 ± 50**	1769 ± 85
CD19	176 ± 11	161 ± 12
HLA-DR	299 ± 17*	247 ± 15
CD3	1369 ± 47*	1196 ± 63
CD3+HLA-DR+	117 ± 35*	60 ± 6
CD4	875 ± 29	776 ± 48
CD4+ CD25+	157 ± 11	148 ± 12
CD8	574 ± 23*	464 ± 33
CD8+ CD57+	153 ± 18	96 ± 9
CD57	244 ± 16***	151 ± 12

Fisher PLSD test: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

Table 2 Peripheral blood lymphocyte subpopulations, calculated as percentual values (mean ± SE) in 68 patients with GDM and 38 normal pregnant women (controls)

	GDM	Controls
CD19	9 ± 0.4	9.2 ± 0.6
HLA-DR	15.2 ± 0.6	14.2 ± 0.8
CD3	69 ± 1.3	67.3 ± 1
CD3+ HLA-DR+	6.1 ± 2	3.6 ± 0.3
CD4	44.4 ± 0.9	43.4 ± 1.2
CD4+ CD25+	8.1 ± 0.5	8.2 ± 0.4
CD8	28.9 ± 0.7*	26.0 ± 1.1
CD4/CD8	1.6 ± 0.06	1.7 ± 0.09
CD8+ CD57+	7.5 ± 0.7	5.5 ± 0.4
CD57	12 ± 0.6*	8.5 ± 0.6

Fisher PLSD test: * $P<0.05$

Lo stato immunologico delle donne con GDM potrebbe essere il risultato dell'effetto composito delle alterazioni legate alla gravidanza e di quelle legate al diabete.

Nel GDM si ha aumento significativo:

- del numero assoluto dei Linfociti T totali ed attivati (CD3+HLA-DR+)
- del numero assoluto e della percentuale di linfociti T suppressor/citotossici (CD8) e delle Cellule NK (CD57).

GDM AUTOIMMUNE: le sottopopolazioni linfocitarie

Evaluation of T-cell receptor CD3+ γδ in gestational diabetes mellitus

Lapolla et all, Acta Diabetol (2000) 37:207-211

Table 3 $CD3^+$ TCR αβ and γδ values in GDM patients and controls

Parameter	GDM	Controls
Lymphocytes ($x10^9$/l)	1.89 ± 0.52	1.81 ± 0.48
CD3 (%)	79.1 ± 6.9	74.4 ± 7.5
CD3 ($x10^9$/l)	1.49 ± 0.44	1.38 ± 0.43
TCR γδ (%)	5.1 ± 2.9*	3.7 ± 1.7
TCR γδ ($x10^9$/l)	0.09 ± 0.06*	0.07 ± 0.04
TCR αβ (%)	73.4 ± 7.1	71.5 ± 7.1
TCR γδ ($x10^9$/l)	1.41 ± 0.41	1.29 ± 0.44
Ratio γδ/αβ	0.07 ± 0.02*	0.05 ± 0.04

*$p < 0.05$

Table 4 $CD3^+$ γδ T lymphocytes subsets and metabolic control parameters in 29 women with GDM

	$CD3^+$ γδ T-lymphocyte subsets	
	< 9% (n = 23)	≥ 9% (n = 6)
Pregnancy BMI (kg/m^2)	28 ± 5	26 ± 5
Fasting plasma glucose (mg/dl)	87 ± 17	86 ± 16
HbA_{1c} (%)	5.4 ± 0.6	5.4 ± 0.2
Fructosamine (mmol/l)	242 ± 62	264 ± 63

- GDM n = 29; NTG n = 21
- **La percentuale di linfociti T CD3+TCR γδ è significativamente più alta in donne con GDM.**
- **Nessuna correlazione fra alti livelli di T CD3+TCR γδ e la positività per gli autoanticorpi e i parametri metabolici.**

GDM AUTOIMMUNE: le sottopopolazioni linfocitarie

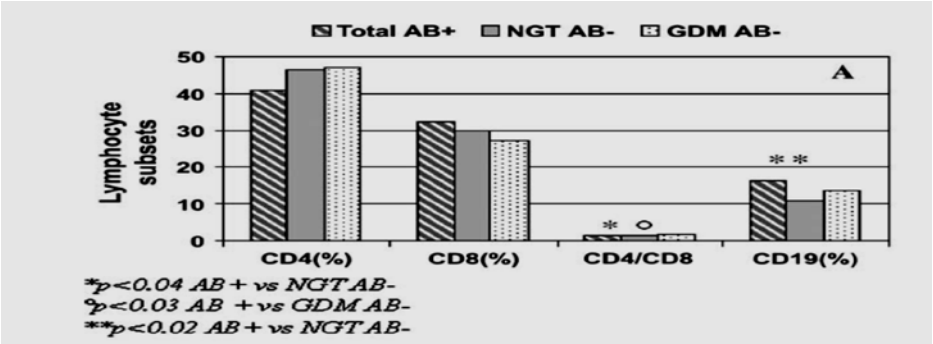
Lymphocyte subsets and cytokines in women with gestational diabetes mellitus and their newborn

Lapolla et all, Cytokine 2005;31:280-7.

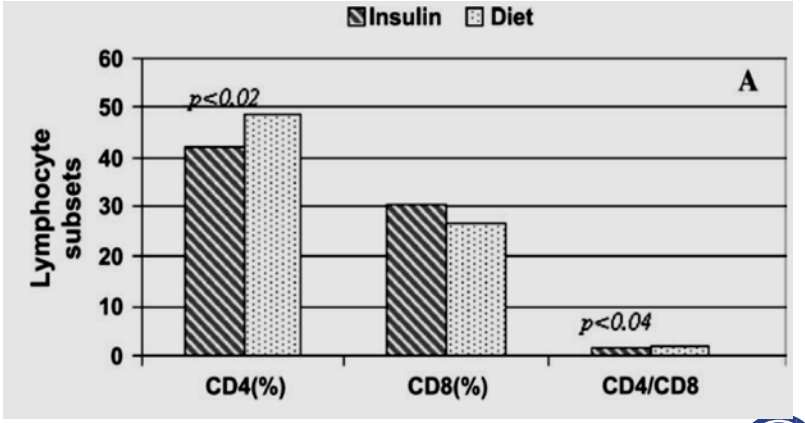
Table 2
Lymphocyte subsets (%) values (mean ± SD) in mothers and newborn in this study

	Mothers		Newborn	
	GDM	Controls	GDM	Controls
Lymphocytes	1.6 ± 0.8	1.2 ± 0.4*	4.3 ± 1.4	3.6 ± 1. 8
CD3	75.3 ± 6.2	75.9 ± 6.6	69.7 ± 9.0	64.3 ± 14.2
CD3 alpha/beta	66.3 ± 8.8	70.2 ± 6.6	64.8 ± 14.7	57.9 ± 14.4
CD3 gamma/delta	6.4 ± 3.3	5.6 ± 2.3	3.6 ± 2.3	3.1 ± 2.4
CD4	47.9 ± 7.8	46.6 ± 7.2	50.2 ± 10.2	44.4 ± 11.2
CD8	27.3 ± 6.8	27.2 ± 6.3	20.4 ± 6.5	19.3 ± 5.1
CD8 alpha/beta	21.1 ± 4.4	25.1 ± 4.6	17.7 ± 6.2	16.5 ± 6.8
CD8 gamma/delta	3.2 ± 1.9	1.8 ± 1.4**	1.4 ± 1.3	0.9 ± 1.3§§
CD19	13.0 ± 4.7	12.4 ± 4.6	17.1 ± 6.8	17.2 ± 6.1
CD16	10.1 ± 4.8	10.4 ± 5.6	10.9 ± 5.2	16.6 ± 9.2*

*$p = 0.03$; **$p = 0.001$; §§ $p = 0.01$.



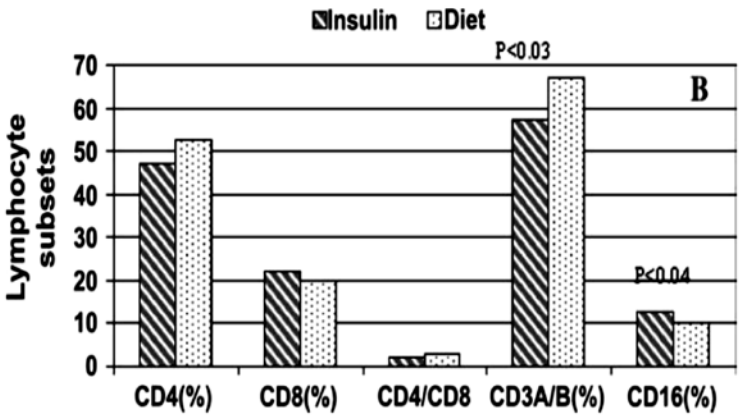
- N= 62 GDM +74 NTG
- **Alti livelli di linfociti T CD8+TCRγδ e più bassi livelli di linfociti CD3+TCR αβ in donne con GDM**
- **Uno sbilanciamento delle sottopopolazioni linfocitarie con inversione del rapporto CD4/CD8 si osserva in donne GDM Ab+ ed in quelle terapia insulinica.**

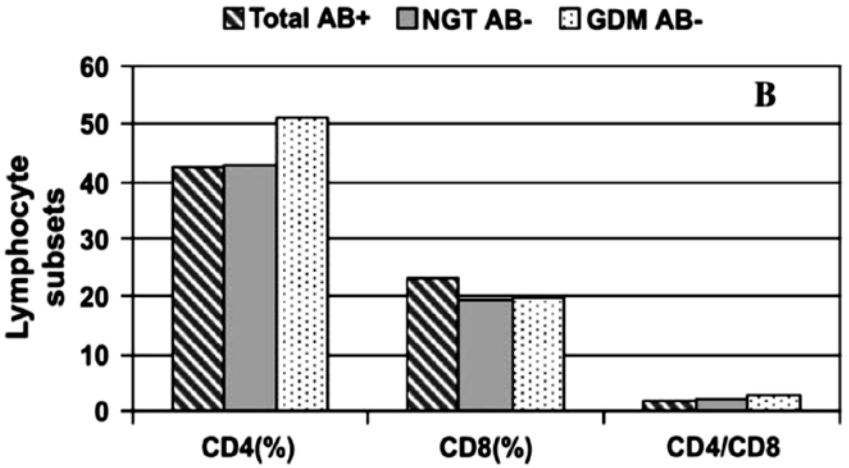


GDM AUTOIMMUNE: le sottopopolazioni linfocitarie

Lymphocyte subsets and cytokines in women with gestational diabetes mellitus and their newborn

Lapolla et all, Cytokine 2005;31:280-7.





I neonati di madri GDM autoimmune hanno uno squilibrio immunologico che è correlato a un rischio maggiore di sviluppare diabete di tipo 1

- i neonati di GDM trattate con insulina presentavano una riduzione significativa di CD3 αβ e livelli di CD16 più elevati.
- I neonati di madri GDM con autoanticorpi positivi avevano bassi livelli di CD4 e alti livelli di CD8.

GDM AUTOIMMUNE: le sottopopolazioni linfocitarie

Lymphocyte Sub-populations in Gestational Diabetes

Mahmoud F et all, AJRI 2005; 53: 21–29.

TABLE III. Frequencies of Peripheral Blood Lymphocyte Sub-populations in Non-pregnant Controls Healthy Pregnant Subjects, and Women with Gestational Diabetes Being Treated with Diet Therapy or Insulin[a]

Lymphocyte subset	Lymphocyte sub-population	Non-pregnant subjects ($n = 48$)	Healthy pregnant subjects ($n = 44$)	Gestational diabetes dieting ($n = 43$)	Gestational diabetes insulin-treated ($n = 20$)
T cells with NK markers	CD3+CD16+CD56+[a]	5.9 ± 1.0	6.4 ± 1.5	4.8 ± 2.0	10.3 ± 2.8
Activated T-helper cells	CD4+CD25+[b]	3.4 ± 0.5	6.5 ± 0.9**	10.6 ± 2.1**†	13.5 ± 3.9**†
Activated T-helper cells	CD4+HLA-DR+[b]	4.0 ± 0.4	5.8 ± 0.8*	5.5 ± 0.8*	9.3 ± 1.5**†¶
Memory T cells	CD4+CD45RO+[b]	49.8 ± 1.9	48.9 ± 1.8	54.4 ± 1.6*†	56.2 ± 3.1*†
Naïve T cells	CD4+CD45RA+[b]	41.1 ± 1.6	46.9 ± 2.4*	36.8 ± 2.1*‡	38.3 ± 3.3*†
Helper/inducer T cells	CD4+CD29+[b]	40.4 ± 8.9	44.5 ± 3.4	59.5 ± 1.8***§	62.4 ± 5.1***‡
Activated T-helper cells	CD4+CD54+[b]	5.3 ± 0.9	13.9 ± 2.9**	9.8 ± 2.5*	15.1 ± 5.3*
Autoimmune-associated	CD19+CD5+[c]	3.5 ± 0.5	3.4 ± 0.8	2.8 ± 0.6	4.6 ± 1.3
Activated T-cytotoxic cells	CD8+CD25+[d]	0.96 ± 0.3	1.8 ± 0.6	3.8 ± 1.1**†	2.8 ± 1.2*
Activated T-cytotoxic cells	CD8+HLA-DR+[d]	7.9 ± 1.3	17.4 ± 3.1**	10.7 ± 1.8*†	12.7 ± 2.5*
Activated T-cytotoxic cells	CD8+CD38+[d]	24.8 ± 2.6	41.9 ± 4.7**	48.8 ± 3.6***	49.6 ± 4.7***

Values (mean % ± SE) are given as percentage of lymphocytes in each major lymphocyte population (CD3, CD4, CD5 and CD8): [a]in CD3+, [b]in CD4+, [c]in CD5+, [d]in CD8+.

*Significance of differences between values measured in healthy pregnant women versus non-pregnant subjects: *$P < 0.05$, **$P < 0.01$, ***$P < 0.001$.*

Significance of differences between values measured in diabetic pregnant women versus healthy pregnant subjects: †$P < 0.05$, ‡$P < 0.01$, §$P < 0.001$.

Significance of differences between values measured in diabetic pregnant women under dietary treatment versus those receiving insulin therapy: ¶$P < 0.05$.

Il GDM si associa alla espansione delle sottopopolazioni di Linfociti T attivati:

- **percentuali più alte di CD4+CD25+ ($P < 0.05$), CD4+CD45RO+ ($P < 0.05$) e CD4+CD29+ ($P < 0.01$)**

suggerendo che la normale immunosoppressione materna in gravidanza sia meno efficace nelle donne con GDM.

Percentuali significativamente più alte di CD4+HLA-DR+ nelle GDM insulino trattate ($P < 0.05$).

GDM AUTOIMMUNE: le sottopopolazioni linfocitarie

L'influenza della gravidanza e del GDM sulle sottopopolazioni dei linfociti T è variabile.

Ma nelle forme più gravi e nelle forme autoimmuni di GDM le alterazioni dei linfociti T sono simili a quelle che si verificano nel diabete di tipo 1.

Lapolla A, Nutrition,Metabolism and Cardiovascular Diseases 2009



GDM AUTOIMMUNE: AGENDA

- FREQUENZA DI AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA IN DONNE CON GDM
- FREQUENZA DEGLI APLOTIPI HLA DI SUSCETTIBILITÀ AL DIABETE IN DONNE CON GDM
- PATTERN DELLE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE IN DONNE CON GDM
- **PREDITTIVITÀ DEL GDM AUTOIMMUNE NEI CONFRONTI DEL SUCCESSIVO SVILUPPO DI DMT1**
- CARATTERISTICHE FENOTIPICHE DEL GDM AUTOIMMUNE
- GDM AUTOIMMUNE ED OUTOCOME DELLA GRAVIDANZA

GDM AUTOIMMUNE: autoanticorpi e predittività di diabete

Presence of GAD Antibodies During Gestational Diabetes Mellitus Predicts Type 1 Diabetes.

Nilsson C. et all, Diabetes Care 30:1968–1971, 2007.

—Development of diabetes among the autoantibody-positive and -negative women

	Antibody positive	Antibody negative	*P*
n	24	48	
Type 1 diabetes	12 (50.0)	0	0.001
Type 2 diabetes	0	6 (12.5)	NS
IFG/IGT	5 (20.8)	5 (10.4)	NS

Data are *n* (%).

- Nel 41% dei casi il DMT1 è comparso entro 6 mesi dal parto
  - Nel 50% dei casi ed entro un anno
  - Tale percentuale sale a 83% entro 4 anni dal parto



GDM AUTOIMMUNE: autoanticorpi e predittività di diabete

Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study.

Fuchtenbusch M. et all, Diabetes 1997;46:1459-67.

TABLE 3
Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus according to autoantibody status at delivery and sensitivity of autoantibodies (ICAs, GADAs, and IA2A)

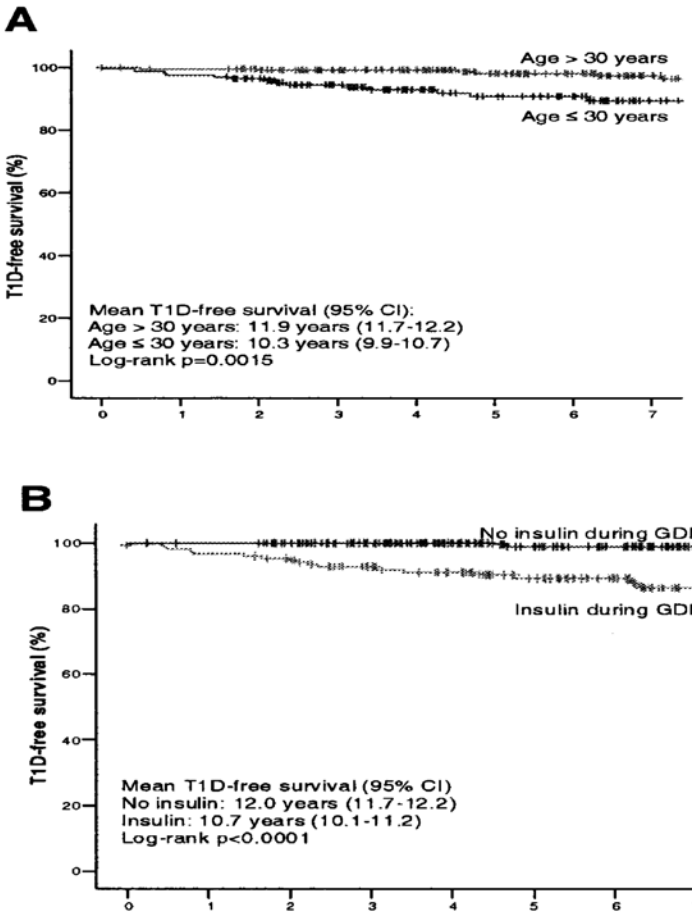
Antibody status at delivery	*n*	Sensitivity %	Risk for type 1 diabetes by 9 months postpartum	Risk for type 1 diabetes by 2 years postpartum
Single antibody screening				
ICA +	39	48 (31–65)	29 (14-44)	35 (19–51)
IA2A+	27	34 (13–48)	23 (11–40)	32 (14–48)
GADA+	42	63 (45–75)	28 (14–42)	45 (29–61)
Combined antibody screening				
ICA+ and/or GADA+	67	74 (58–90)	23 (13–33)	32 (20–44)
ICA+ and/or IA2A+	59	59 (37–73)	18 (7–39)	28 (16–40)
IA2A+ and/or GADA+	58	75 (60–92)	26 (14–38)	37 (24–40)
ICA+ and/or GADA+ and/or IA2A+	82	81 (67–100)	21 (12–30)	28 (18–38)
0 ab+	335	—	0.3 (0–2)	2 (1–4)
1 ab+/2 ab –	63	38 (19–53)	11 (2–20)	17 (7–27)
2 ab+/1 ab–	12	25 (14–42)	40 (10–50)	61 (30–91)
3 ab+	7	19 (7–31)	66 (28–100)	84 (55–100)
Specific antibody status:				
1 ab+/2 ab –				
ICA+	25	10 (5–16)	9 (0–20)	9 (0–20)
IA2A+	15	9 (4–15)	14 (0–35)	14 (0–35)
GADA+	23	22 (9–36)	19 (2–34)	27 (10–45)
2 ab+/1 ab–				
GADA+/IA2A+	5	3 (1–6)	0	22 (0–59)
GADA+/ICA+	6	6 (2–9)	80 (47–100)	—
ICA+/IA2A+	1	—	100	—

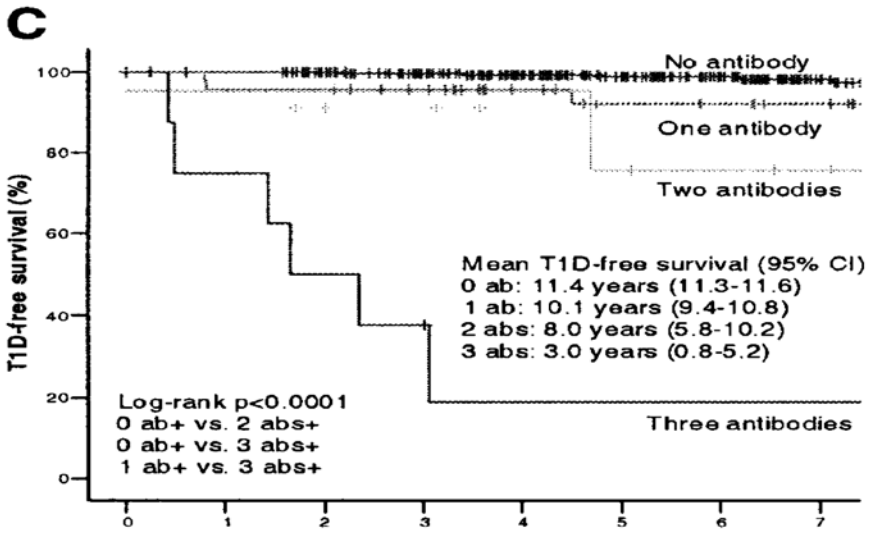
Follow up di 7 aa in 437 pz con GDM: 289 in trattamento dietetico, 148 insulino-trattate

GDM AUTOIMMUNE: autoanticorpi e predittività di diabete

Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies.

Järvelä I. et all, Diabetes Care 2006;29:607-12.





- Follow up di circa 6 anni in 435 donne con GDM
- Il rischio di sviluppare il DMT1 correla con:
  - Età <30 aa
  - Ricorso a terapia insulinica
  - Presenza e numero di autoAb

GDM AUTOIMMUNE: autoanticorpi e predittività di diabete

Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies.

Järvelä I. et all, Diabetes Care 2006;29:607-12.

Table 2—*Results of three logistic regression models to analyze independent factors for type 1 diabetes after pregnancy in women with GDM*

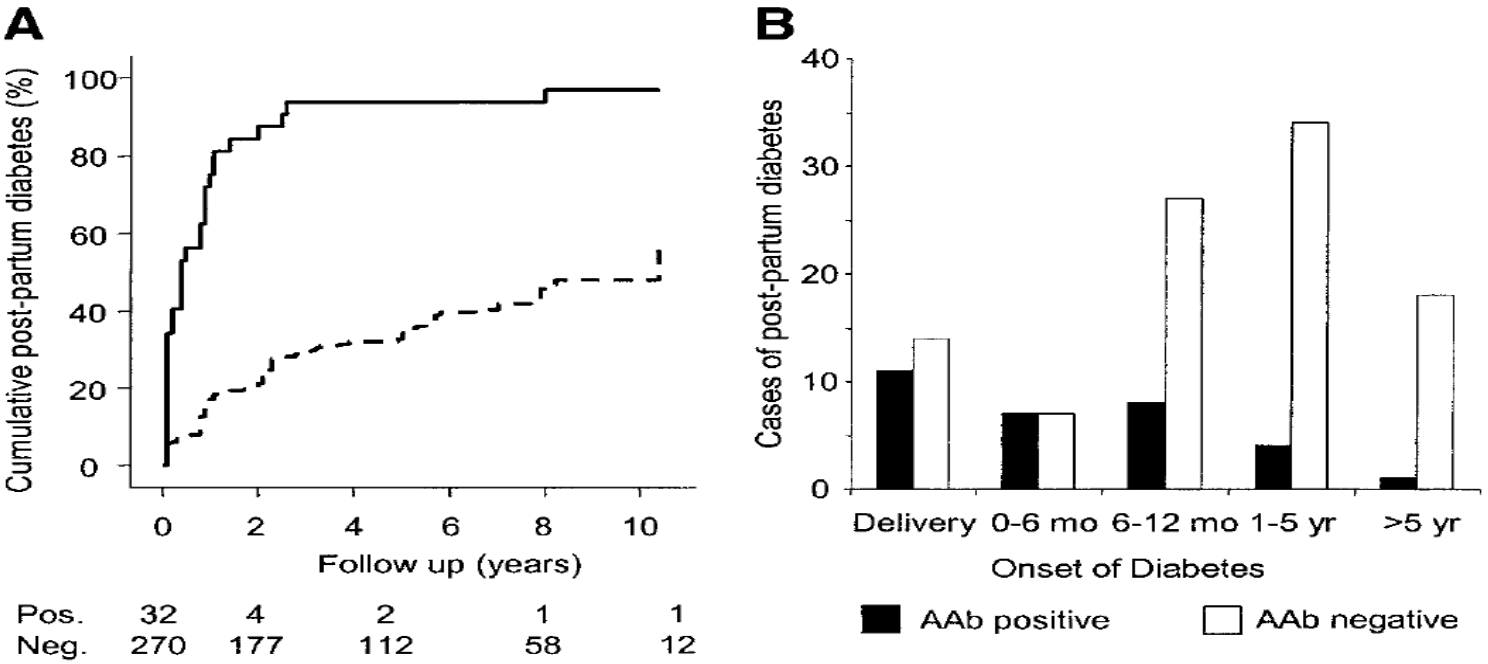
Variable	OR (95% CI)	*P* value
Model 1		
Age ≤30 years*	5.033 (1.224–20.689)	0.025
Insulin for GDM†	10.836 (2.069–56.752)	0.005
No. of positive antibodies‡		
1	5.646 (1.120–28.453)	0.036
2	7.013 (1.001–49.115)	0.050
3	66.427 (9.209–479.177)	<0.0005
Model 2		
Age ≤30 years*	3.854 (0.982–15.128)	0.053
Insulin for GDM†	20.955 (3.069–143.093)	0.002
ICA positivity‡	10.320 (1.916–55.582)	0.007
GADA positivity‡	7.631 (1.245–46.788)	0.028
IA-2A positivity‡	0.462 (0.047–4.572)	0.509
Model 3		
Age ≤30 years*	3.932 (1.008–15.336)	0.049
Insulin for GDM†	16.331 (2.977–89.573)	0.001
ICA positivity‡	9.460 (2.154–41.545)	0.003
GADA positivity‡	4.745 (1.066–21.119)	0.041

*Age at the time of blood sample during pregnancy; OR against women >30 years. †OR against women without insulin for GDM. ‡OR against women negative for antibodies.

GDM AUTOIMMUNE: autoanticorpi e predittività di diabete

Predictors of Postpartum Diabetes in Women With Gestational Diabetes Mellitus.

Löbner K. et all, Diabetes 55:792–797, 2006.



- Follow up di 11 aa di 302 donne affette da GDM
- Il 97% delle donne Ab+ sviluppa DM entro 8 aa dal parto (vs 46% delle Ab-)
- Nelle donne Ab+ il diabete compare più precocemente: le donne Ab+ rappresentano il 45 % di quelle che sviluppano DM entro 6 mesi dal parto

GDM AUTOIMMUNE: l'autoimmunità e la funzione β-cellulare

Glutamic acid decarboxylase autoantibody-positivity post-partum is associated with impared β-cell function in women with gestational diabetes mellitus.

Lundberg TP. et all, Diabet Med 2015;32:198-205.

Table 1 Baseline characteristics from index-pregnancy of GAD+ve vs. GAD–ve women

Variable	GAD+ve	GAD–ve	*P*
Age at delivery (years)	32.0 (29.0–34.3)	32.2 (28.8–36.2)	0.64
Pre-pregnancy BMI (kg/m^2)	26.8 (23.0–31.6)	29.0 (24.4–33.4)	0.16
Etnicity			
Caucasian	22 (100)	315 (81.8)	0.03
Family history of diabetes	12 (54.5)	189 (49.1)	0.62
2-h glucose (mmol/l)	10.5 (9.6–13.0)	9.8 (9.2–10.8)	0.001
Insulin treatment in pregnancy	8 (36.4)	107 (27.8)	0.39
Birth weight of infant (g)	3686 (3356–4000)	3565 (3152–3945)	0.71
Gestational age at GDM diagnosis (days)	229 (171–253)	209 (191–234)	0.41
Nulliparous	9 (41)	132 (34)	0.53

- Valutazione della funzione beta-cellulare dopo il parto in donne con e senza positività per GADA
- Al baseline l'unica differenza fra i due gruppi riguardava la glicemia 2h dopo carico di glucosio, significativamente più alta nelle donne Ab+.

GDM AUTOIMMUNE: l'autoimmunità e la funzione β-cellulare

Glutamic acid decarboxylase autoantibody-positivity post-partum is associated with impared β-cell function in women with gestational diabetes mellitus.

Lundberg TP. et all, Diabet Med 2015;32:198-205.

Variable	GAD+ve	GAD−ve	*P*
Fasting C–peptide (pmol/l)	520 (374–715)	761 (563–1035)	0.02
Fasting insulin (pmol/l)	33 (28–56)	53 (33–82)	0.05
Fasting glucose (mmol/l)	5.2 (5.1–5.8)	5.0 (4.6–5.5)	0.02
2-h glucose (mmol/l)	7.8 (6.9–9.8)	7.1 (6.1–8.9)	0.05

Variable	GAD+ve	GAD−ve	*P*
Insulin sensitivity			
BIGTT-$S_{I/0\text{-}30\text{-}120}$	13.9 (7.1–15.5)	11.6 (8.4–15.0)	0.88
HOMA-IS	0.73 (0.36–1.1)	0.49 (0.31–0.87)	0.21
Stumvoll index	0.0898 (0.0595–0.1004)	0.0857 (0.0635–0.0998)	0.85
HOMA-IR	1.38 (0.95–2.93)	2.03 (1.15–3.27)	0.21
Insulin secretion			
BIGTT-$AIR_{0\text{-}30\text{-}120}$	1468 (1349–2130)	2050 (1460–2858)	0.07
Insulinogenic index	28.5 (24.6–62.9)	50.8 (31.5–87.1)	0.05
Corrected insulin response (CIR)	322 (194–477)	588 (356–942)	< 0.01
Disposition index (DI)			
DI1 (CIR × HOMA-IS)	197 (130–313)	320 (174–521)	0.05
DI2 (BIGTT-$S_{I/0\text{-}30\text{-}120}$ × BIGTT-$AIR_{0\text{-}30\text{-}120}$)	20 194 (14 581–22 044)	24 078 (16 689–33 275)	0.03
DI3 (CIR × Stumvoll index)	25.4 (13.9–35.6)	45.3 (25.2–73.2)	< 0.01

Quattro mesi dopo il parto le donne Ab+ presentano:

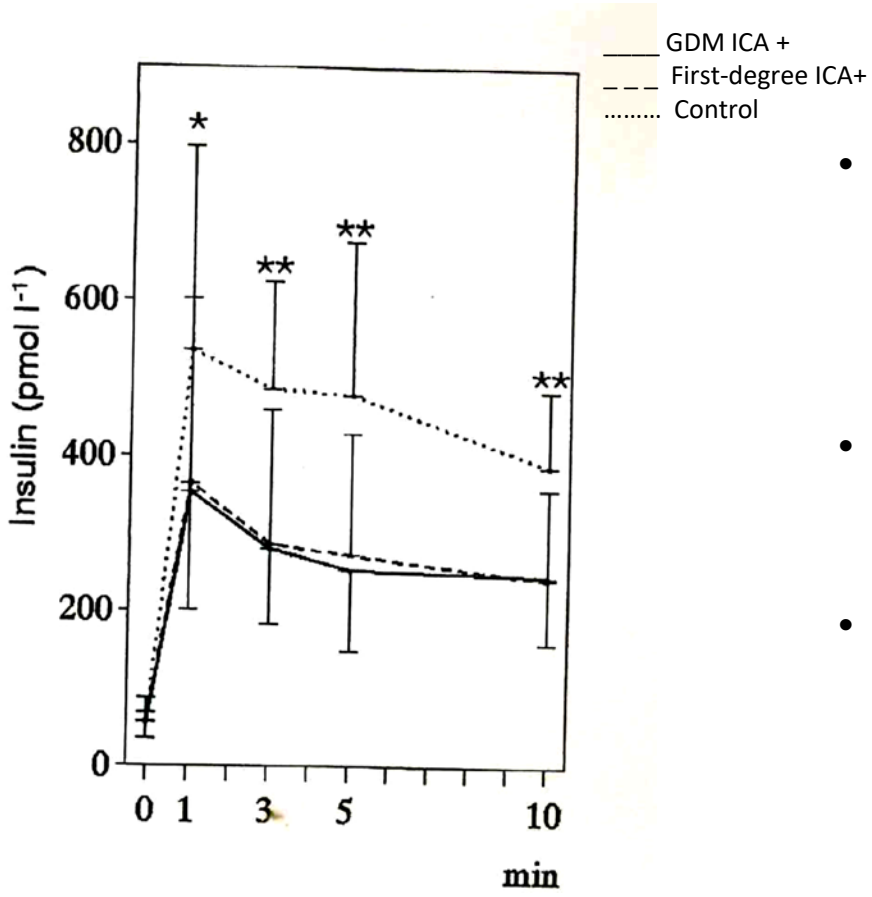
- Glicemia più elevata sia a digiuno che post carico
- Livelli più bassi di insulinemia e C-peptide

- Indici surrogati di secrezione insulinica significativamente più bassi

GDM AUTOIMMUNE: l'autoimmunità e la funzione β-cellulare

Islet cell antibodies and beta cell function in gestational diabetic women: comparison to first-degree relatives of type 1 (insulindependent) diabetic subjects.

Mauricio D. et all, Diabet Med 1995;12:1009-14.



- Le donne con GDM ICA +, nonostante una normale tolleranza glucidica, mostrano una alterata risposta insulinica acuta al carico di glucosio per via endovenosa.
- Tale risposta è sovrapponibile a quella osservata nei familiari di I grado ICA+ di soggetti affetti da DMT1.
- Donne con pregresso GDM ICA + e familiari di I grado di soggetti affetti da DMT1 mostrano le stesse alterazioni metaboliche ed immunologiche

GDM AUTOIMMUNE: AGENDA

- FREQUENZA DI AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA IN DONNE CON GDM
- FREQUENZA DEGLI APLOTIPI HLA DI SUSCETTIBILITÀ AL DIABETE IN DONNE CON GDM
- PATTERN DELLE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE IN DONNE CON GDM
- PREDITTIVITÀ DEL GDM AUTOIMMUNE NEI CONFRONTI DEL SUCCESSIVO SVILUPPO DI DMT1
- **CARATTERISTICHE FENOTIPICHE DEL GDM AUTOIMMUNE**
- GDM AUTOIMMUNE ED OUTOCOME DELLA GRAVIDANZA

GDM AUTOIMMUNE: autoimmunità e fenotipo

Presence of GAD Antibodies During Gestational Diabetes Mellitus Predicts Type 1 Diabetes.

Nilsson C. et all, Diabetes Care 30:1968–1971, 2007.

Table 1—*Characteristics for the autoantibody-positive women and GDM control subjects*

	Antibody-positive women with GDM	Antibody-negative women with GDM	*P*
n	24	48	
Age (years)*	29.5 (27.0–34.0)	30.0 (27.0–34.0)	NS
BMI (kg/m^2)†	24.5 (22.4–28.4)	25.4 (21.9–30.1)	NS
Heredity‡	15 (62.5)	22 (45.8)	NS
Ethnicity			
Scandinavian	21 (87.5)	37 (77.1)	NS
Non-Scandinavian	3 (12.5)	11 (22.9)	NS
OGTT value during pregnancy§	10.0 (9.4–12.0)	9.5 (9.1–10.4)	NS
GDM during previous pregnancy	8 of 19 (42.1)	9 of 42 (45.2)	NS
Insulin during the pregnancy	14 (58.3)	18 (37.5)	NS
Birth weight of the child (g)	3,430 (3,170–3,770)	3,710 (3,330–4,080)	NS
Caesarean delivery	5 (28.8)	8 (16.7)	NS

Data are median (interquartile range) or *n* (%). *Age of mother at time of pregnancy, when the autoantibodies were discovered. †Values are from the first trimester. ‡Family history of type 1 or type 2 diabetes among first- or second-degree relatives. §During pregnancy week 12 or 28.

Nessuna significativa differenza è stata osservata nelle caratteristiche cliniche in relazione alla presenza/assenza di autoanticorpi.

GDM AUTOIMMUNE: autoimmunità e fenotipo

Clinical characteristics and outcome of pregnancy in women with gestational hyperglycemia with and without antibodies to betacell antigens.

Bo S. et all, Diabet Med 2003;20:64-8.

	Islet autoimmunity+	Islet autoimmunity–	*P*
Number	26	181	
Age (years)	31.8 ± 5.3	33.1 ± 4.7	0.19
Type 2 diabetic parents (%)	38.5	37.6	0.93
Any relatives with Type 2 diabetes (%)	65.4	68.5	0.75
One or more previous pregnancy (%)	23.1	45.3	0.03
Pre-pregnancy weight (kg)	62.9 ± 15.2	67.2 ± 15.6	0.19
Height (m)	1.60 ± 0.08	1.61 ± 0.06	0.37
Pre-pregnancy BMI (kg/m^2)	24.5 ± 6.1	25.7 ± 5.5	0.31
No risk factors for gestational diabetes* (%)	38.5	16.6	0.009
Weight increase (kg)	6.1 ± 5.0	9.3 ± 7.7	0.039
BMI at screening (kg/m^2)	26.8 ± 5.2	29.3 ± 5.4	0.035
Waist (cm)	96.8 ± 11.9	103.5 ± 14.1	0.022
Systolic blood pressure (mmHg)	116.6 ± 18.1	119.2 ± 15.7	0.46
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.4 ± 11.7	77.2 ± 10.3	0.22
Triglycerides (mmol/l)	2.22 ± 0.91	2.01 ± 0.70	0.24
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.82 ± 0.36	1.85 ± 0.38	0.72
Fasting insulin (pmol/l)	77.4 ± 139.8	130.2 ± 210.6	0.004
Insulin resistance (HOMA μU/ml per mmol per l)	2.71 ± 4.73	4.40 ± 6.37	0.20

*Pre-pregnancy BMI < 25 kg/m^2, age ≤ 35 years, absence of a first-degree relative with Type 2 diabetes.

Il 36% delle donne Ab+ necessita di terapia insulinica (vs 8% delle donne Ab-)

GDM AUTOIMMUNE: autoimmunità e fenotipo

Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study.

Fuchtenbusch M. et all, Diabetes 1997;46:1459-67.

TABLE 2
Antibody status in relation to age, BMI, and parity

		Prevalence of antibodies at delivery		
	n	ICA	GADA	IA2A
BMI				
<25 kg/m^2	192	11.6 (15)	12.9 (16)	6.5 (8)
>25 kg/m^2	245	5.2 (9)*	5.9 (10)*	3.0 (5)
Age				
<25 years	71	9.8 (7)	9.8 (7)	10 (7)
26–35 years	284	10.2 (29)	11.2 (32)	6.7 (19)
>35 years	82	1.2 (1)†	2.4 (2)*	2.5 (2)
Parity				
1	398	8.8 (35)	8.3 (35)	4.8 (19)
2	30	6.6 (2)	10.1 (3)	23.9 (7)
3	7	16.7 (1)	16.7 (1)	16.7 (1)
4	2	0	0	0

BMI before index pregnancy; age refers to age at delivery. #Parity including index pregnancy. *$P < 0.05$, †$P < 0.001$, by χ^2-test.

La prevalenza di GADA ed ICA è maggiore nelle donne con BMI < 25 Kg/m2 ed in quelle più giovani (età <35 aa).

GDM AUTOIMMUNE: autoimmunità e fenotipo

Predictors of Postpartum Diabetes in Women With Gestational Diabetes Mellitus.

Löbner K. et all, Diabetes 55:792–797, 2006.

TABLE 1
Characteristics of islet autoantibody-positive and -negative women with GDM

Variable	Autoantibody positive	Autoantibody negative	Significance (*P*)
n	32	270	
Age at delivery (years)	29.9 (27.5–31.7)	31.4 (28.2–32.8)	0.60
BMI	22.9 (21.1–25.7)	26.5 (23.0–30.8)	0.002
Insulin in pregnancy	24 (75.0)	92 (34.2)	<0.0001
HLA DR3 or DR4-DQ8*	20/26 (77.0)	80/203 (39.4)	<0.0001
8-year diabetes risk†	97 (90–99.9)	46 (40–51)	<0.0001

Data are median (IQR) or *n* (%), unless otherwise indicated. *HLA typing was available on 229 women; †Data are % (95% CI).

Le pz Ab+ presentano:

- un BMI significativamente minore
- richiedono più frequentemente terapia insulinica durante la gravidanza
- possiedono più frequentemente gli aplotipi HLA DR3 o HLA DR4-DQ8

GDM AUTOIMMUNE: autoimmunità e fenotipo

Autoimmunity in gestational diabetes mellitus in Sardinia: a preliminary case-control report

Murgia C. et all, Reprod Biol Endocrinol 2008;6:24

Table 3: Characteristics of GDM auto-antibodies -positive and -negative GDM patients

	Ab- positive (N = 24)	Ab- negative (N = 38)	*P*
Mean age (yrs, mean ± SD)	34.7 ± 4.4	33.6 ± 4.5	0.36
Pre-gestational weight (Kg, mean ± SD)	57.78 ± 9.8	65.9 ± 17.3	0.04
BMI	22.7 ± 3.5	24.9 ± 5.1	0.09
Parity (N, mean ± SD)	0.28 ± 0.78	0.51 ± 0.74	0.27
Insulin therapy (N, %)	6 (25%)	6 (15.7%)	0.3
Birth weight (Kg)	3 ± 0.6	3.1 ± 0.6	0.6

- Peso e BMI pre-gestazionale significativamente più bassi nelle donne Ab+
- Maggior ricorso a terapia insulinica nelle donne Ab+ ma non significativamente differente rispetto alle donne Ab-

(Dozio N, Diabetes Care 1997 , Lapolla A, Ann NY Acad Sci 2002

GDM AUTOIMMUNE: autoimmunità e fenotipo

	ANTICORPO +	ANTICORPO -	P
N	8	137	-
ETA'	32,88±5,87	34,66±5,40	0,37
SETTIMANA DI GESTAZIONE ALLA DIAGNOSI	24 (min 14 max 30)	25 (min 9 max 36)	0,43
BMI ALLA DIAGNOSI (Kg/m^2)	28,57 (min 20,82 max 39,65)	26,00 (min 18,26 max42,31)	0,83
BMI PREGRAVIDICO (Kg/m^2)*	22,8 (min 22 max 31,25)	24,0 (min 15,06 max 36,60)	0,32
GLICEMIA BASALE (mg/dl)	93,5 (min 83 max 97)	92 (min 59 max 123)	0,69
GLICEMIA TEMPO 60' (mg/dl)	120,5 (min 104 max 168)	159 (min 78 max 250)	0,02
GLICEMIA TEMPO 120 (mg/dl)	133 (min 84 max 154)	155 (min 59 max 228)	0,08
INSULINEMIA BASALE (µU/ml)	9,98 (min 1,84 max 63,62)	10,03 (min 1,07 max 46,87)	0,92
HOMA-IR	2,35 (min 0,43 max 14,61)	2,30 (min 0,23 max 9,61)	0,96
FAMILIARITA' (%)	62,5	56,9	0,76
PLURIPARITA' (%)	12,5	42,7	0,78
TERAPIA INSULINICA (%)	12,5	46,8	0,63

*Disponibile per il 87,5 % delle donne anticorpo + e per 46 % delle donne anticorpo -

GDM AUTOIMMUNE: AGENDA

- FREQUENZA DI AUTOIMMUNITÀ DIABETE-RELATA IN DONNE CON GDM
- FREQUENZA DEGLI APLOTIPI HLA DI SUSCETTIBILITÀ AL DIABETE IN DONNE CON GDM
- PATTERN DELLE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE IN DONNE CON GDM
- PREDITTIVITÀ DEL GDM AUTOIMMUNE NEI CONFRONTI DEL SUCCESSIVO SVILUPPO DI DMT1
- CARATTERISTICHE FENOTIPICHE DEL GDM AUTOIMMUNE
- **GDM AUTOIMMUNE ED OUTOCOME DELLA GRAVIDANZA**

GDM AUTOIMMUNE: autoimmunità ed outcomes

Poor prognosis of pregnancy in women with autoimmune type 1 diabetes mellitus masquerading as gestational diabetes.

Wucher H. et all, Diabetes & Metabolism 37 (2011) 47–51

At least one abnormal outcome	14
Fetal death	2
Congenital malformation	0
Term at delivery (weeks)	38 [26–41]
Preterm delivery[a]	4
Birth weight (g)[a]	3600 [2550–5200]
Birth weight > 4000 g[a]	5
Large for gestational age[a]	8
Neonatal hypoglycaemia[a]	3
Respiratory distress[a]	0
Neonatal intensive care unit[a]	4

Data are expressed as absolute numbers or medians and ranges in brackets.
[a] Live-birth infants.

- Valutazione outocome neonatali in 21 donne con GDM autoimmune
- 12 positive per GADA
- 1 positiva per IA2-A
- 8 positive per GADA+IA2A

GDM AUTOIMMUNE: autoimmunità ed outcomes

The Influence of Maternal Islet Beta-Cell Autoantibodies in Conjunction with Gestational Hyperglycemia on Neonatal Outcomes.

Zhe l. et all, PLOS ONE journal.pone. March 18, 2015

Table 2. Fetal outcomes in the autoantibody-producing and non-autoantibody-producing groups and the control group.

Index	GADA+ (N = 16)	ICA+ (N = 10)	IAA+ (N = 89)	Antibody− (N = 183)	Control group (N = 60)
PIs of uterine arteries and umbilical arteries increased during the third trimester (%)	28.6[II]	10.0	16.0[III]	15.8[III]	5.7
FGR (%)	6.3	10.0	7.9[B]	1.6	1.7
Fetal malformation (%)	6.3[C]	10.0[C]	1.1	0	1.7
Stillbirth (%)	0	0	0	0.5	0
Gestational age (%)	274.5±10.3	276.7±7.0	273.1±11.4	273.8±10.4	NA
Premature delivery (%)	6.3	0	4.5	8.2[II]	0
Neonate birth weight (%)	3090±471	3195±547	3144±513	3215±413	3172±344
Low birth weight (%)	12.5	10.0	9.0[D]	3.8	1.7
Macrosomia (%)	0	0	5.6	3.8	0
Amniotic fluid abnormalities (%)	18.8	20.0	15.7	16.4	20.0
Moderate to severe meconium-stained liquor (%)	0	10.0	5.6[III]	10.4	15.0
Neonatal asphyxia (%)	12.5[D]	0	2.2	2.7	1.7
Rate of admission to the NICU (%)	56.3[II]	70.0[I]	42.7[I]	42.9[I]	20.0
Adverse pregnancy outcomes	6.3	0	1.1	0.5	0

Compared with the non-antibody-producing group: A: $P<0.01$, B: $0.01\leq P<0.05$, C: $0.05\leq P<0.10$, and D: $0.10\leq P<0.15$.
Compared with the control group: I: $P<0.01$, II: $0.01\leq P<0.05$, and III: $0.05\leq P<0.10$.

- Valutazione outocomes neonatali in 84 donne con GDM autoimmune
  - 13 (5,2%) positive per GADA
  - 72 (29%) positive per IAA
  - 9 (3,6) positive per ICA
  - 21 (8,5%) positive per GADA+ICA

GDM AUTOIMMUNE: autoimmunità ed outcomes

The Influence of Maternal Islet Beta-Cell Autoantibodies in Conjunction with Gestational Hyperglycemia on Neonatal Outcomes.

Zhe l. et all, PLOS ONE journal.pone. March 18, 2015

Table 3. Multiple logistic regression analysis of the NICU admission rate.

Relevant factor	OR (95% CI)	*P*
Premature delivery	11.08 (2.28–53.73)	0.003
Characteristics of amniotic fluid	3.23 (1.82–5.73)	0.000
OGTT 1-h PG result	1.28 (1.04–1.59)	0.020
ICA-positive in the third trimester	6.36 (1.22–33.26)	0.029

- **Fra le variabili che conferiscono un maggiore rischio di ricovero in terapia intensiva neonatale vi è la positività per ICA nel III trimestre**

Table 4. Univariate logistic regression analysis of neonatal asphyxia.

Relevant factor	OR (95% CI)	*P*
Low birth weight	19.25 (3.74–99.08)	0.003
GADA-positive in the second trimester	10.44 (1.46–74.92)	0.046
GADA-positive in the third trimester	8.33 (1.45–47.82)	0.046

- **La presenza di GADA nel II e III trimestre è un fattore di rischio per lo sviluppo di asfissia neonatale.**

GDM AUTOIMMUNE: autoimmunità ed outcome

	ANTICORPO +	ANTICORPO -	P
N	8	70	-
SETTIMANA DI GESTAZIONE DEL PARTO	38,5 (min 37 max 42)	38,5 (min 37 max 40)	0,55
PARTO CESAREO (% e n)	37,5 (3)	54,3 (38/69)	0,37
MACROSOMIA (% e n)	12,5 (1)	5,7 (4)	0,46
LGA (% e n)	12,5 (1)	12,9 (9)	0,98
IUGR (% E N)	0 (0)	5,7 (4)	0,49
COMPLICANZE (% e n)	37,5 (3)	25,7 (18)	0,48
ITTERO (% e n)	25 (2)	17,1 (12)	0,58
IPOGLICEMIA (% e n)	0 (0)	8,6 (6)	0,39
DISTRESS RESPIRATORIO (% e n)	0 (0)	10 (7)	0,35
MALFORMAZIONI (% e n)	0 (0)	1,4 (1)	0,75

CONCLUSIONI

- Il GDM una malattia eterogenea dal punto di vista genotipico e fenotipico, che comprende anche le pazienti che progrediscono verso un diabete di tipo 1.

- Alcune donne con GDM presentano infatti positività per autoanticorpi-diabete relati durante e dopo la gravidanza.

- La positività degli autoanticorpi si accompagna spesso a un'alta frequenza degli alleli HLA DR3 e DR4, classicamente legati allo sviluppo del diabete di tipo 1, e ad uno squilibrio immunologico espresso dal pattern delle sottopopolazioni linfocitarie, che può essere visto come un'alterazione diabetica sovrapposta ai cambiamenti immunologici che si verificano durante la gravidanza.

CONCLUSIONI

- Il GDM autoimmune rappresenta appena il 10% di tutti i GDM, ma identifica un sottogruppo di pazienti con GDM ad alto rischio di sviluppare DMT1 o LADA pochi anni dopo la gravidanza indice.

- La presenza di autoimmunità sembra influenzare gli outcome della gravidanza e condizionare la funzione beta-cellulare materna dopo il parto, anche in assenza di alterazioni della tolleranza glucidica.

- Identificare queste pazienti significa dunque prevenire le gravi complicanze materne e fetali di un DMT1 manifestatosi durante la gravidanza, o un suo esordio acuto dopo.

- Sarebbe dunque utile sottoposte a screening per gli autoanticorpi diretti contro la β-cellula perlomeno le pazienti affette da GDM con caratteristiche cliniche suggestive di malattia autoimmune (giovane età, un basso indice di massa corporea, esordio precoce di GDM, un ricorso precoce alla terapia insulinica).


grazie
merci
thank you
arigatô
gracias
danke
dankie
shukran
dankuu
kiitos
hvala
tänan
obrigado
falemínderit
tak
takk
xièxiè
ačiū
благодаря
dhanyavād
tack
grazzi
gracies
paldies
terima kasih
merci