

In utero imprinting e fetal programming

Gian Franco Puggioni

Premessa

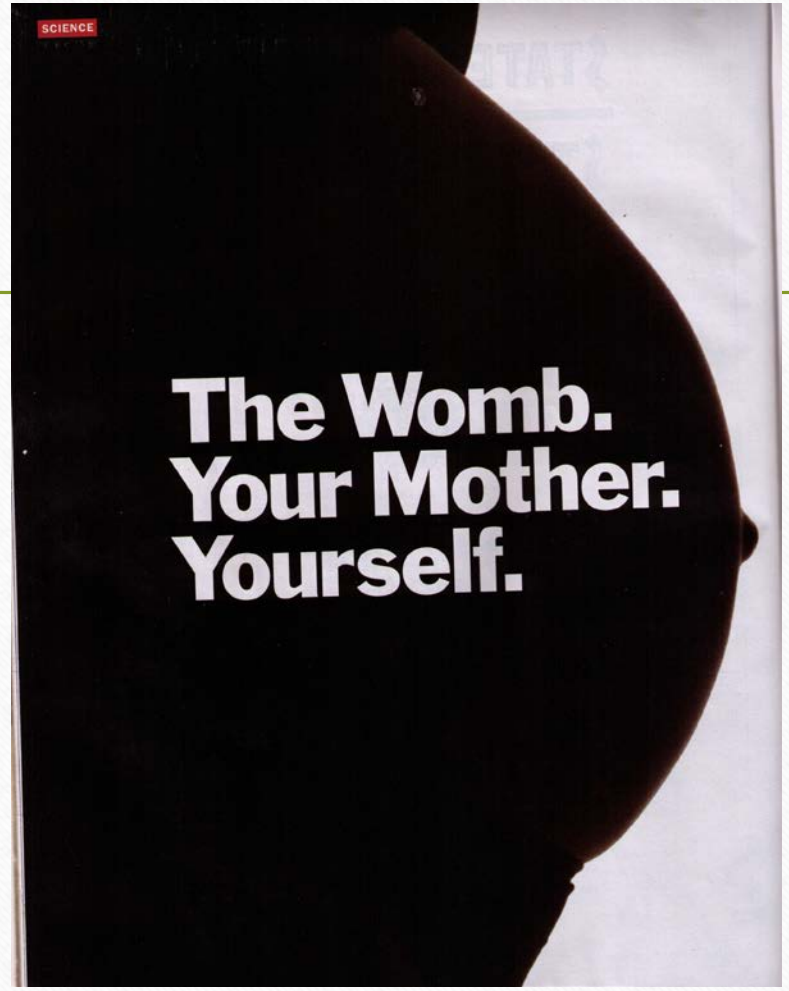
- Nonostante gli sforzi compiuti per normalizzare la glicemia materna, gli esiti neonatali, le complicanze ostetriche, gli esiti a distanza in termini di salute futura, rimangono ancora considerevoli, anche a dispetto dell'applicazione di standard assistenziali di qualità nella gestione del GDM

- The Pedersen hypothesis (1952)
- The Freinkel hypothesis (1979)
- The Barker hypothesis (1989)

Fetal programming

- Predisposizione alle malattie croniche nella vita adulta (NCDs) attraverso fenomeni di condizionamento che si attuano al livello fetale durante la vita intrauterina
- Perpetuazione di un ciclo vizioso intergenerazionale
- L'ambiente intrauterino (ambiente iperglicemico e iperinsulinemico) condizionerebbe (imprinting) attraverso meccanismi epigenetici, in determinate finestre temporali, la struttura e la funzione dei tessuti fetali


OCTOBER 4, 2010
Environment Special:
The oceans—why 70%
of our planet is in danger
The Facebook Movie:
The secret history of
social networking
TIME
How the first nine months shape the rest of your life
The new science of fetal origins
BY ANNIE MURPHY PAUL


SCIENCE
The Womb.
Your Mother.
Yourself.

- Tutto questo suggerisce la necessità di andare oltre la glicemia e la valutazione metabolica materna, per considerare cosa effettivamente può accadere al livello feto-placentare
- E d'altra parte occorre considerare il concetto di buon compenso materno insufficiente per confermare un normale metabolismo gestazionale

Flusso di glucosio dalla madre al feto

- Ci si concentra sulla glicemia materna senza considerare il livello fetale e placentare
- Gli adattamenti materni alle necessità fetali includono l'aumentata produzione di glucosio epatico a digiuno (per assicurare un apporto costante al feto nel tempo) e l'insulino resistenza materna periferica (per conservare il glucosio per le necessità fetali)
- Il feto in realtà, attraverso la placenta, ha una propensione a "sottrarre" glucosio alla madre: fetoplacental glucose steal phenomenon

Glicemie materne

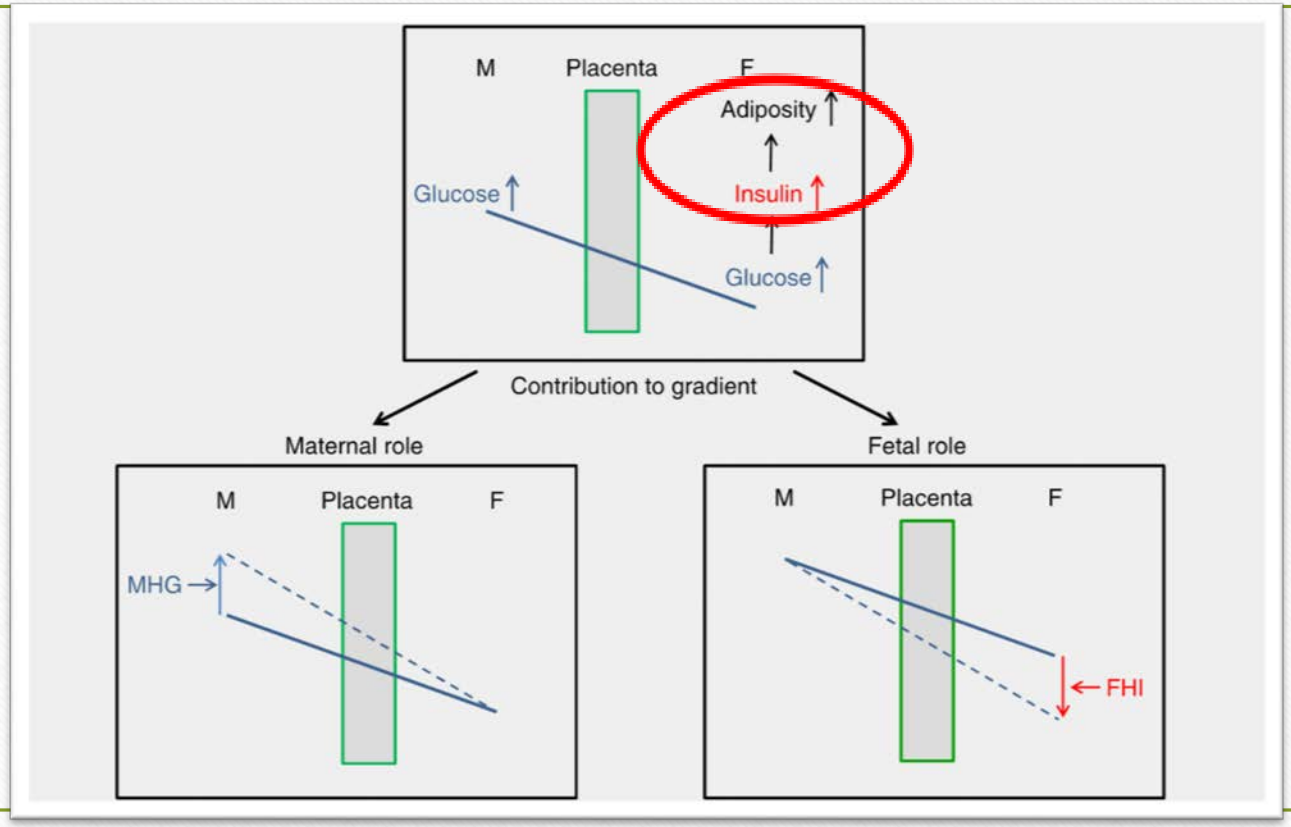
- Tipo di diabete
- Come correttamente viene curato
- Uptake fetale

Glicemie fetali

- Flusso del glucosio dalla madre al feto: flusso transplacentare
- ”Scomparsa” del glucosio per utilizzazione da parte dei tessuti fetali, influenzata dai livelli insulinici del feto, dall’insulino sensibilità e dal peso fetale

- Si determina in tal modo, in risposta dei fattori che agiscono su entrambi i lati della placenta, un gradiente materno fetale di glucosio

Fetal glucose steal phenomenon

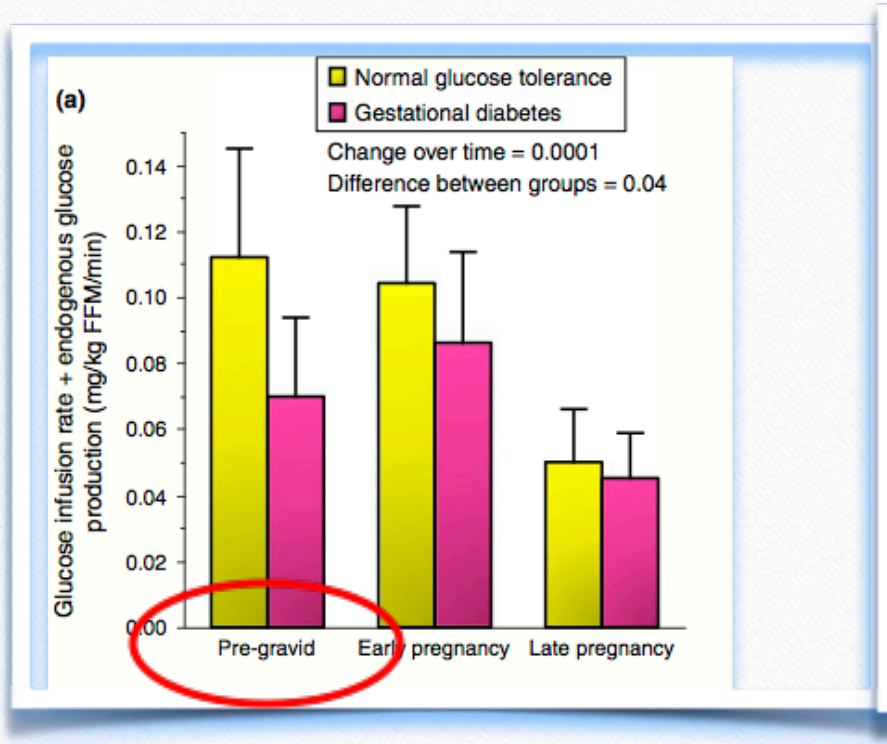


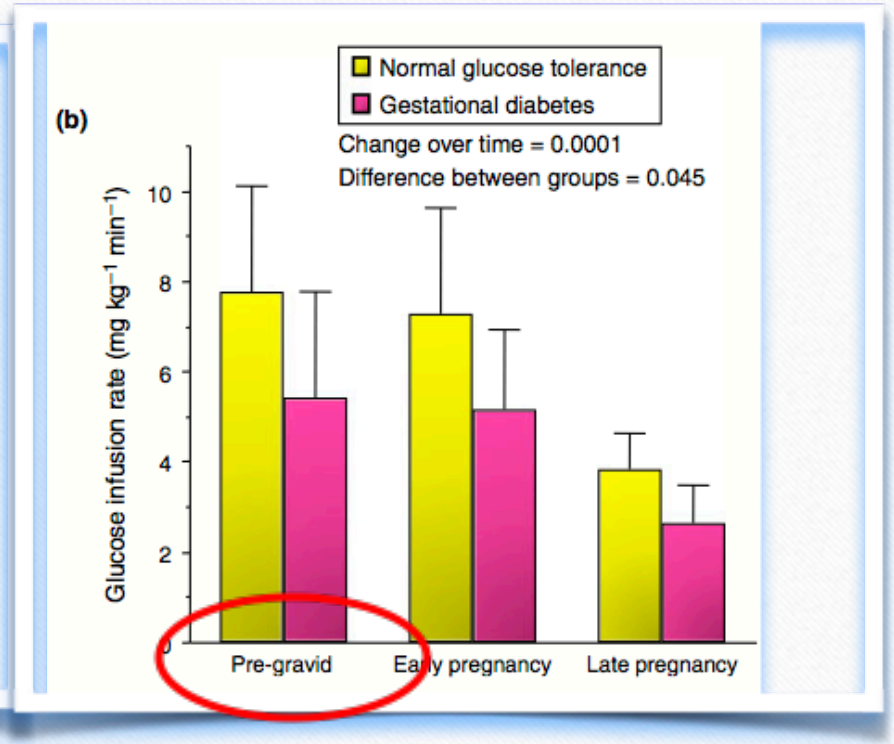
Desoye G, Diabetologia 2016

Nella gravidanza con GDM

- Il fetal glucose steal potrebbe essere esagerato nella gravidanza diabetica, conseguenza dell'iperinsulinemia fetale, contribuendo in tal modo insieme ai fattori materni (insulinoresistenza materna, obesità, eccessivo incremento di peso gestazionale), alla fetopatia diabetica (i cui marker sono rappresentati dalla iperinsulinemia che "dirige" l'aumento della massa fetale e l'accumulo di tessuto adiposo nel nascituro)
- Ricordiamoci che un tessuto adiposo in eccesso può aversi anche in un feto di peso "normale"

Lato materno: Insulino sensibilità



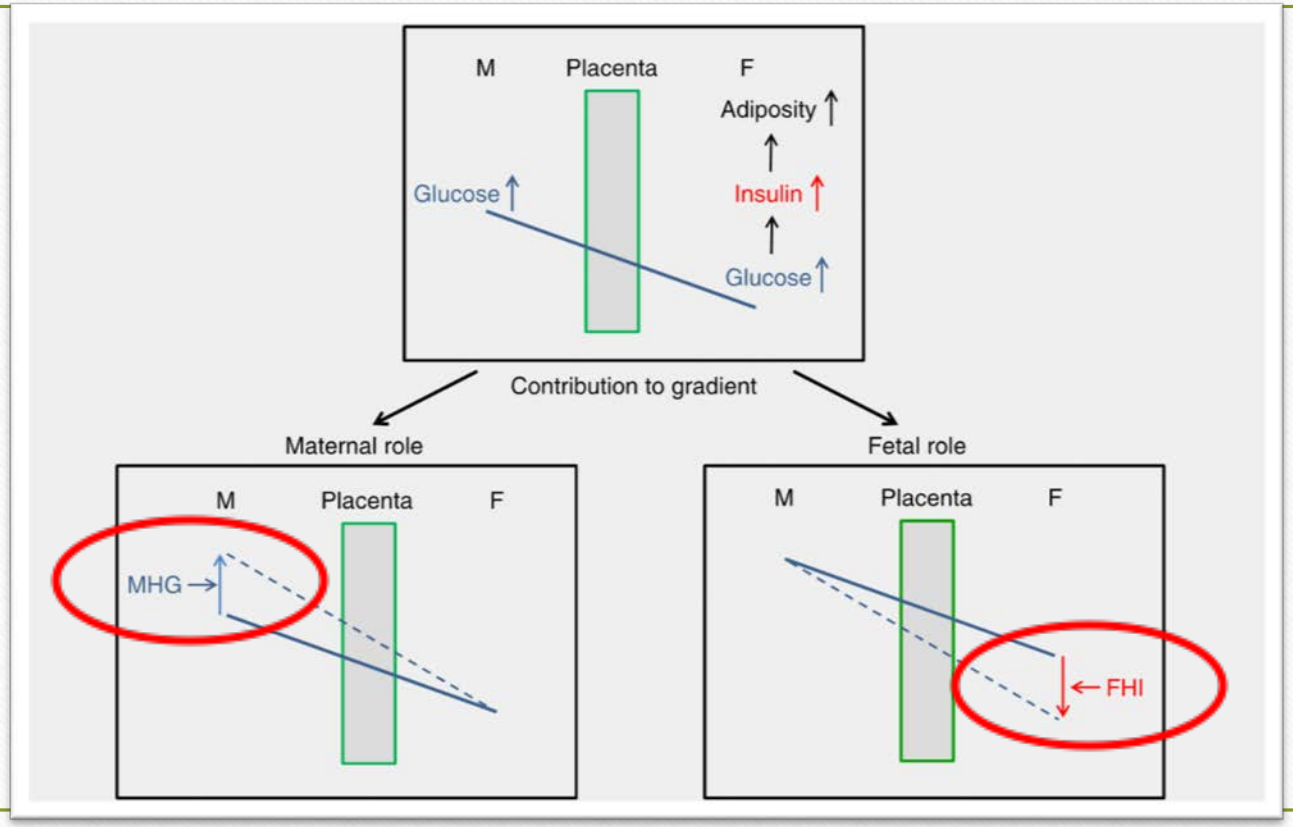


Catalano PM, AJOG 1999

Nel feto di madre GDM

- La clearance del glucosio nei tessuti fetali è più rapida, rispetto alle normali gravidanze
- Il gradiente glicemico materno fetale risulta più ripido, per ragioni sia materne che fetali, risultando un flusso placentare di glucosio maggiore
- Tuttavia, il dato suggestivo è che anche in presenza di normali glicemie materne, l'iperinsulinemia fetale sostiene sia un gradiente maggiore sia una sottrazione di glucosio alla madre più importante

Fetal glucose steal phenomenon



Desoye G, Diabetologia 2016

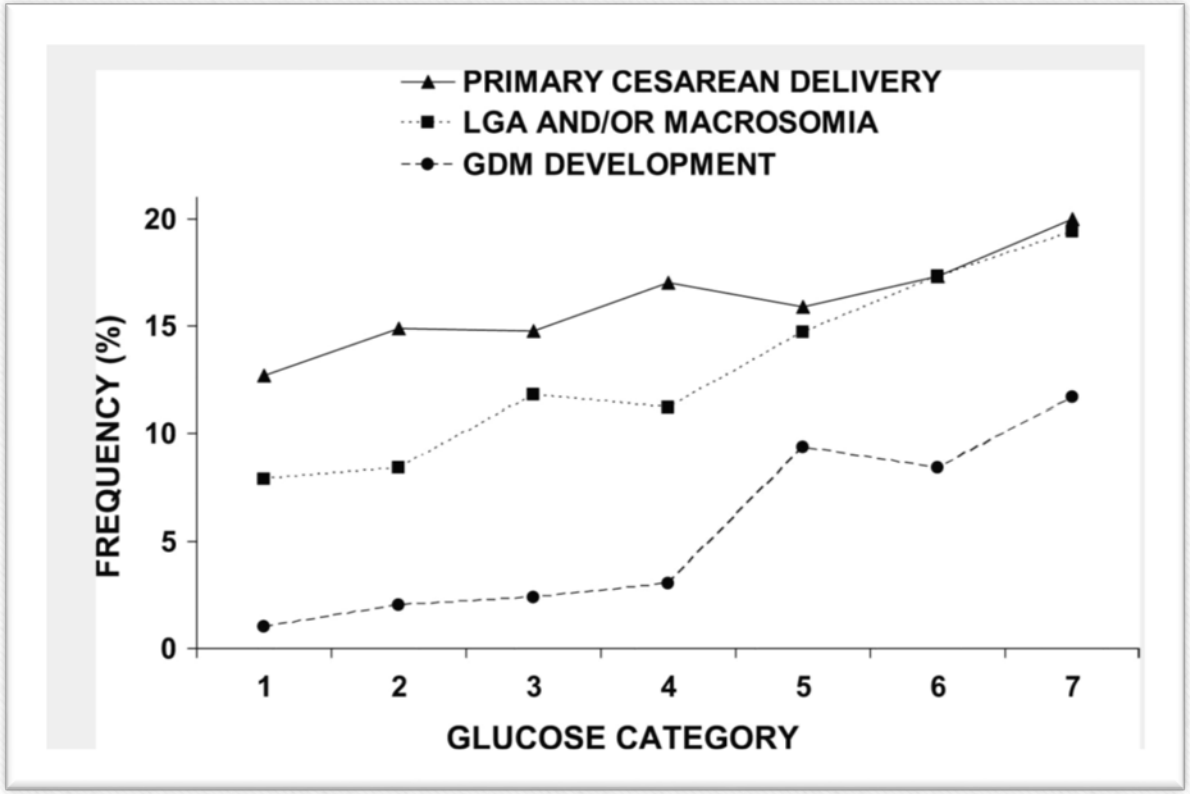
Cosa accade quindi nel feto di madre diabetica

- Precoce iperinsulinemia (fine I° trimestre?) prima della comparsa del GDM
- La causa dell'iperinsulinemia fetale non è completamente nota ma si presume diretta dalla precoce iperglicemia materna oltre che da altri stimoli (acidi grassi, aminoacidi) comprese citochine rilasciate dal tessuto adiposo eccessivo
- Perciò si avrebbe precoce iperplasia delle beta cellule del pancreas fetale e una maturazione accelerata dell'accoppiamento tra stimolo e risposta beta cellulare
- Nello stesso periodo (fine I° trimestre) inizia nel feto di madre diabetica una deposizione di tessuto adiposo in eccesso

Quando agirebbe la perturbazione metabolica materna?

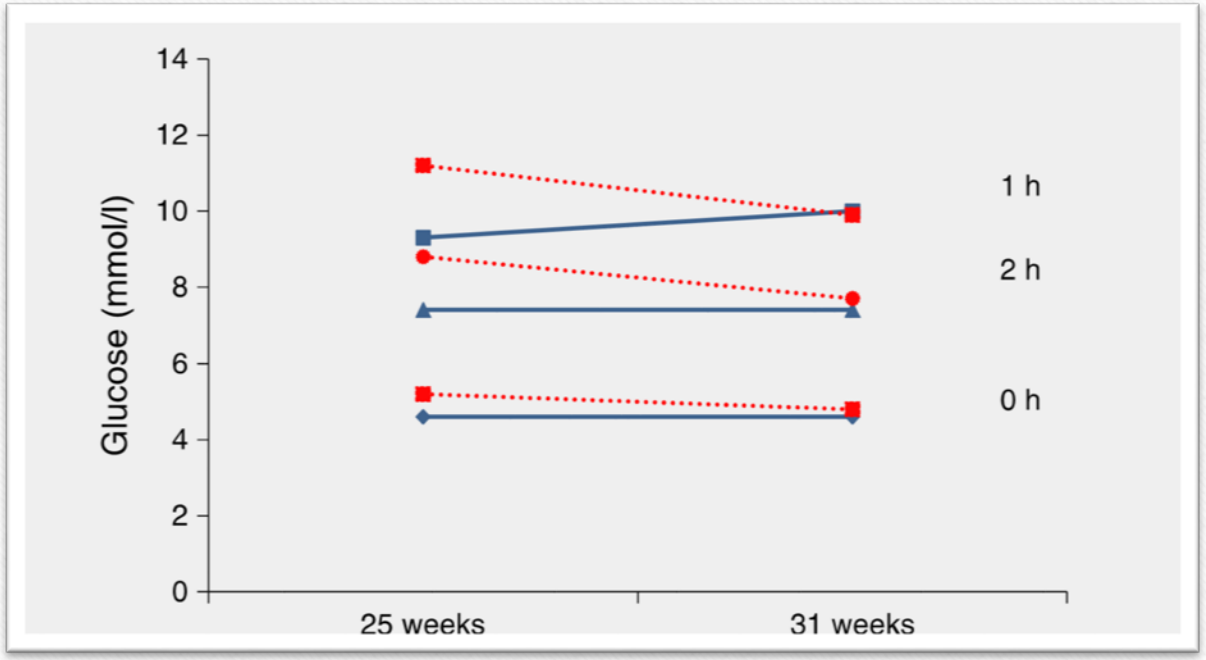
- L'azione sul feto confermata dalla deposizione di tessuto adiposo come visto nell'HAPO Study (24-28 w) agirebbe in realtà più precocemente (dalla fine del I trimestre)
- Tra le numerose evidenze disponibili, si osserva per esempio una relazione continua tra glicemia materna a digiuno a 9-11w e rischio di feto LGA

First-Trimester Fasting Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes



Diabetes Care 32:1639–1643, 2009

Rischio di mascherare la diagnosi (OGTT) di GDM

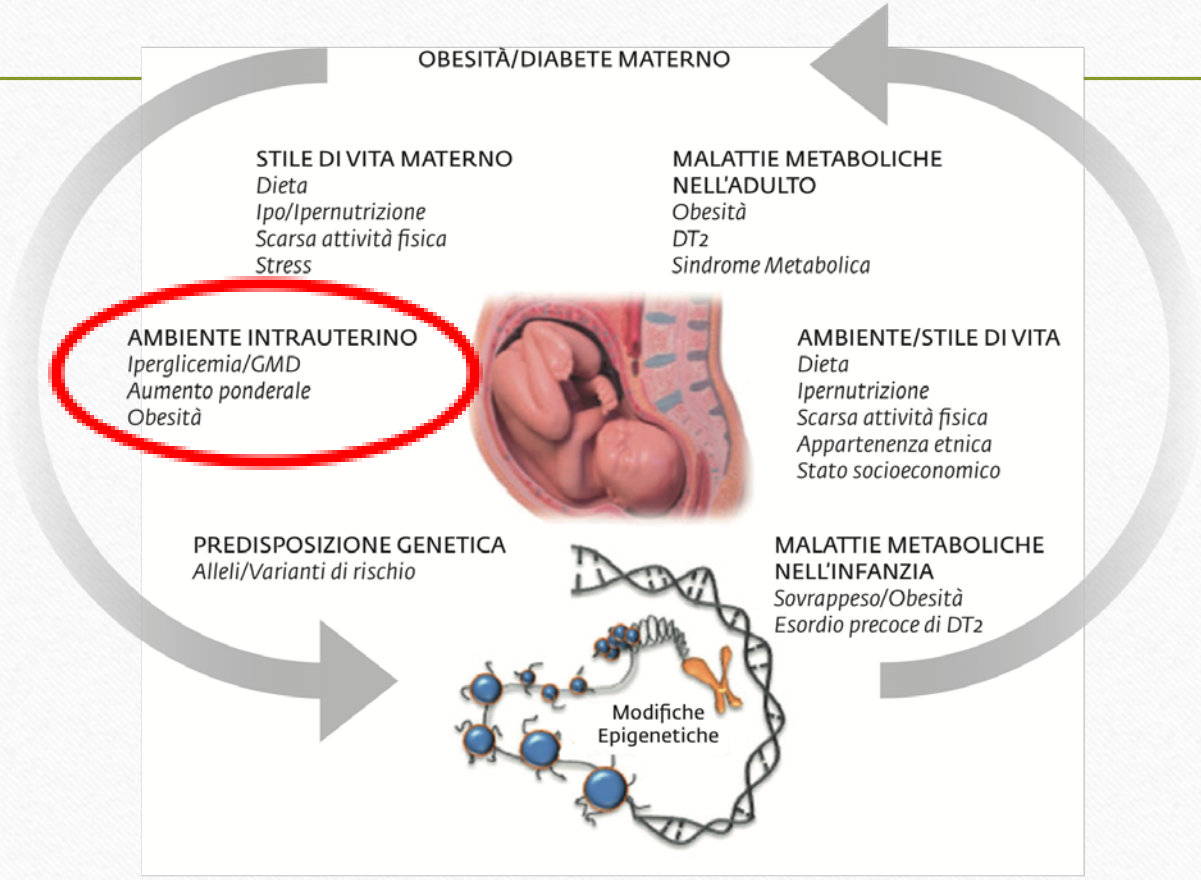


Weiss PA, AJOG 2001
(created by Desoye 2016)

Riflessioni finali

- Alcuni feti di madre con GDM possono essere iperinsulinemici, altri no
- Un esagerato fetal glucose steal phenomenon è presente nei feti iperinsilinemici di gravidanze GDM
- Si spiegherebbe anche perché le madri di feti con caratteristiche di fetopatia diabetica (LGA e/o tessuto adiposo in eccesso) abbiano una curva normale

E ancora…per chiudere il cerchio



Grazie!