

## Il diabete gestazionale autoimmune

Dalfrà MG, Burlina S, Lapolla A

DIMED, Università di Padova, Padova

### RIASSUNTO

Alcune donne affette da diabete gestazionale (GDM) in gravidanza presentano una positività agli anticorpi correlati alla malattia diabetica sia durante sia dopo la gravidanza. La positività agli anticorpi pancreatici si associa spesso a un'alta frequenza degli alleli DR3 e DR4, che sono classicamente legati allo sviluppo del diabete di tipo 1, e (anche se non tutti gli studi sono d'accordo su questo punto) da uno squilibrio immunologico evidenziato dal pattern delle sottopopolazioni linfocitarie, che possono essere considerate come alterazioni diabetiche che si sovrappongono ai cambiamenti immunologici della gravidanza. Vale la pena sottolineare che tali pazienti possono sviluppare il diabete di tipo 1 classico durante e/o dopo la gravidanza, oppure possono evolvere – spesso alcuni anni dopo la gravidanza – in casi di diabete autoimmune latente dell'età adulta (LADA).

Il GDM autoimmune rappresenta un numero relativamente piccolo di casi (circa il 10% di tutti i GDM), ma il rischio di queste donne di sviluppare sia un diabete di tipo 1 sia un LADA è molto alta; queste pazienti, quindi, devono essere identificate per evitare le complicanze materne e fetali del diabete di tipo 1 durante la gravidanza, o il suo esordio acuto in seguito.

Dal momento che le donne con GDM autoimmune devono essere considerate ad alto rischio di sviluppare un diabete autoimmune, possono essere considerate future candidate per approcci immunomodulatori nella prevenzione del diabete.

### SUMMARY

#### Autoimmune gestational diabetes

*Some women with GDM are positive for antibodies related to diabetes, both during and after pregnancy. Positivity for pancreatic antibodies is often associated with a high frequency of DR3 and DR4 alleles, which are classically associated with the development of type 1 diabetes, and – although not all studies agree on this – by an immunological imbalance expressed by the behavior of the lymphocyte subpopulation, which can be seen as diabetic anomalies overlapping the immunological changes that occur during pregnancy. These patients may develop classic type 1 diabetes during and/or after pregnancy, or they may – often several years after pregnancy – suffer latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA).*

*Autoimmune GDM affects only a small number of cases (about 10% of all GDM) but these women run a very high risk of developing type 1 diabetes or LADA. They must therefore be identified so as to avoid maternal and fetal complications of type 1 diabetes during pregnancy, or its acute onset later.*

*Since women with autoimmune GDM can be considered at high risk of developing autoimmune diabetes, they may be candidates for future immunomodulatory approaches for preventing diabetes.*

### Introduzione

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è definito un diabete diagnosticato in gravidanza, che non è un diabete manifesto, con tassi di prevalenza dell'11-13% in Italia<sup>(1)</sup>. Sebbene tutti i meccanismi fisiopatologici che portano alla comparsa di GDM non siano ancora noti, nella maggioranza dei casi esso è caratterizzato da una più elevata resistenza all'insulina (soprattutto a livello del muscolo

scheletrico), e da una relativa riduzione della secrezione insulinica<sup>(2)</sup>. Queste alterazioni sono simili a quelle che sottendono alla comparsa di un diabete di tipo 2 e, quindi, possiamo considerare le donne a cui è stato diagnosticato un GDM a elevato rischio di sviluppare un diabete di tipo 2 sia subito dopo la gravidanza sia successivamente nel corso della vita<sup>(3)</sup>. Ma alcune donne presentano caratteristiche tipiche del diabete autoimmune, sia di tipo 1 sia LADA (*latent autoimmune diabetes of the adult*)<sup>(4)</sup>.

**Corrispondenza:** dott.ssa Maria Grazia Dalfrà, DIMED UOC Diabetologia e Dietetica, via Colli 4, 35100 Padova  
e-mail: mariagrazia.dalfra@sanita.padova.it

**Pervenuto il 05-10-2016 • Revisione del 31-10-2016 • Accettato il 01-11-2016**

**Parole chiave:** diabete gestazionale, autoanticorpi pancreatici, diabete di tipo 1 autoimmune, LADA • **Key words:** gestational diabetes mellitus, pancreatic autoantibodies, autoimmune type 1 diabetes mellitus, LADA

**Abbreviazioni:** BMI, *body mass index*, indice di massa corporea; GAD, *glutamic acid decarboxylase*, decarbossilasi dell'acido glutammico; GDM, *gestational diabetes mellitus*, diabete mellito gestazionale; HLA, *human leukocyte antigen*, antigene leucocitario umano; IA2, *anti tyrosine phosphatase-like islet antigen*; IAA, *insulin autoantibody*, autoanticorpi anti-insulina; IC, intervallo di confidenza; ICA, *islet cell autoantibodies*, anticorpi anti-insula; IFG, *impaired fasting glucose*, alterata glicemia a digiuno; IGT, *impaired glucose tolerance*, alterata tolleranza al glucosio; LADA, *latent autoimmune diabetes of the adult*, diabete autoimmune latente dell'età adulta; NK, natural killer; TCR, *T cell receptor*, recettore delle cellule T; Tfh, *follicular helper T cell*; ZnT8, *zinc transporter 8*, trasportatore 8 dello zinco.

Scopo di questa rassegna è quello di analizzare la letteratura disponibile su autoimmunità e GDM.

## Genotipizzazione

Per quanto riguarda la genetica del GDM, gli studi sono scarsi per la difficoltà sia di studiare le concordanze fra gemelli sia di valutare il rischio della familiarità o ereditarietà in una popolazione numericamente modesta per questi studi.

Un solo studio<sup>(5)</sup> ha dimostrato un importante cluster per il diabete negli ascendenti materni del nato affetto da diabete di tipo 1 la cui madre aveva sviluppato un GDM. Studi sugli aplotipi HLA nelle pazienti con GDM sono inconsistenti principalmente sia per l'eterogeneità etnica delle popolazioni studiate sia per la scarsa numerosità delle donne valutate. Alcuni studi<sup>(6-8)</sup> hanno riportato nessuna associazione tra l'aplotipo HLA e GDM o l'autoimmunità insulare, mentre altri<sup>(9-12)</sup> hanno evidenziato risultati differenti.

Rubistein et al. hanno trovato una frequenza non elevata di DR3 e DR4 nelle donne con GDM, ma la loro presenza era correlata con la positività degli ICA<sup>(9)</sup>. Gli studi di Freinkel e Ferber hanno trovato un'alta frequenza di DR3 e DR4 nelle pazienti con GDM, positivamente correlata con la presenza di ICA e la progressione verso un diabete di tipo 1<sup>(10,11)</sup>. Lapolla et al. hanno valutato gli antigeni HLA, la presenza di autoanticorpi e le sottopopolazioni dei T linfociti nelle donne con GDM comparate a gravide normali; solo una paziente delle 2 con anticorpi positivi con diabete di tipo 1 era positiva agli aplotipi HLA DR3 e DQw2<sup>(12)</sup>.

Uno studio svedese in donne con GDM ha dimostrato che gli aplotipi HLA-DR3-DQ4 o DR9-DQ8 e MICA5.0/5.1 sono più frequenti nelle donne con anticorpi positivi, mentre nelle donne anticorpi-negativi sono risultati più frequenti HLA-DR7-DQ2, DR9-DQ9, DR14-DQ5 e MICA 5.0/z; gli autori hanno correlato questi aplotipi all'insulino-resistenza, all'ipertensione e alla preeclampsia<sup>(13)</sup>.

Steiborn<sup>(14)</sup> ha trovato una percentuale elevata di anticorpi anti-HLA class II in donne con GDM, espressione della forte reazione umorale immune all'HLA class II fetale. Questa aumentata risposta alloimmune potrebbe essere coinvolta nella patogenesi del GDM attraverso l'attivazione del sistema infiammatorio che porta all'apoptosi della cellula beta<sup>(15)</sup>.

## Antigeni insulari reattivi alle cellule T

La gravidanza è caratterizzata da uno stato immunologico particolare: il feto è visto come un allotrapianto dal sistema immunitario materno, che necessita costantemente di difesa contro i processi di rigetto. Il riconoscimento di antigeni fetali da parte della madre è

probabilmente un prerequisito per il normale corso della gestazione. Una forte attivazione del sistema immunitario materno in risposta agli antigeni paterni espressi dal feto è normale in gravidanza, mentre un basso numero periferico di T helper e cellule NK in gravidanza è finalizzato al mantenimento della gestazione<sup>(16)</sup>.

Nel diabete, è stato dimostrato che la distruzione delle cellule beta è mediata da cellule T autoreattive – principalmente CD8+ TCR alfa-beta e CD3\* CD4-CD8-TCR gamma-delta<sup>(17)</sup> – e che la distribuzione delle cellule T periferiche è compromessa nel diabete, sia alla diagnosi sia durante il corso della malattia<sup>(18)</sup>.

Per quanto riguarda le sottopopolazioni linfocitarie nei pazienti GDM, Di Mario<sup>(19)</sup> ha riportato un calo dei linfociti T, e in particolare T helper/inducer, e Bompiani<sup>(20)</sup> ha trovato una diminuzione del rapporto tra T helper e T suppressor. Lapolla ha dimostrato un aumento significativo del numero assoluto totale e attivato dei linfociti T (CD3+ HLA-DR+), e un significativo aumento del numero assoluto e percentuale di linfociti T suppressor/citotossici (CD8) e linfociti NK (CD57) in pazienti GDM rispetto alle normali donne in gravidanza, suggerendo che la situazione immunologica delle donne GDM durante la gravidanza potrebbe essere l'effetto composito delle alterazioni correlate al diabete e ai cambiamenti immunologici che si verificano durante la gravidanza fisiologica<sup>(21)</sup>.

Uno studio preliminare di Lapolla et al. ha dimostrato che la percentuale di CD3+ TCR gamma-delta è significativamente più alta nelle donne GDM che nelle donne normali in gravidanza, ma nessuna correlazione è stata riscontrata con la positività degli autoanticorpi<sup>(21)</sup>. L'analisi di un gran numero di donne con GDM, che sono state testate anche per le citochine (IL-2, recettore solubile IL-2 e IL-5)<sup>(22)</sup>, ha evidenziato alti livelli di linfociti, CD8 che esprimono TCR gamma-delta, e più bassi livelli di CD3 esprimenti TCR alfa-beta nelle donne GDM rispetto alle normali in gravidanza, in accordo con i dati di Lang<sup>(23)</sup>. Le donne che necessitano di terapia insulinica durante la gravidanza hanno mostrato un calo di CD4 e un aumento di CD8; questi dati suggeriscono che una riduzione dei linfociti T helper e un aumento di linfociti T suppressor citotossici abbia un ruolo importante nel futuro sviluppo di diabete di tipo 1 nelle donne con GDM insulino-trattato. Le pazienti con autoanticorpi positivi presentavano una riduzione dei CD4 e un aumento dei CD8, confermando l'ipotesi che l'insulto iniziale alla beta-cellula è causata da cellule CD8 citotossiche in modo CD4-dipendente. Le donne con GDM e autoanticorpi-positivi avevano anche più bassi livelli di IL-5, confermando ulteriormente uno squilibrio immunologico che può svolgere un ruolo nella successiva insorgenza di diabete di tipo 1.

Nello stesso studio, Lapolla et al. hanno dimostrato che i neonati di madri GDM trattati con insulina presentavano

una riduzione significativa di CD3 alfa-beta e livelli di CD16 più elevati, e che i neonati di madri GDM con autoanticorpi-positivi avevano bassi livelli di CD4 e alti livelli di CD8, suggerendo che i neonati di madri GDM autoimmuni hanno uno squilibrio immunologico che è correlato a un rischio maggiore di sviluppare diabete di tipo 1<sup>(24)</sup>. In un altro studio Mahmoud et al.<sup>(25)</sup> hanno riportato che le donne con GDM avevano percentuali più elevate di CD4+ CD25+, CD4+ CD45RO+ e CD4+ CD29+, e livelli significativamente più bassi di CD4+ CD45RA+ rispetto alle donne normali in gravidanza; dati che sembrano indicare che la normale immunosoppressione materna in gravidanza sia meno efficace nelle donne con GDM.

L'influenza della gravidanza e del GDM sulle sottopopolazioni dei linfociti T, di conseguenza, varia, ma nelle forme più gravi e nelle forme autoimmuni di GDM le alterazioni dei linfociti sono simili a quelle che si verificano nel diabete di tipo 1.

### Autoanticorpi anti-insula e GDM (Tab. 1)

Per quanto riguarda la valutazione degli autoanticorpi anti-insula (ICA) durante la gravidanza, la frequenza della loro positività in pazienti affette da GDM varia notevolmente, dall'1% al 35%. Va notato che gli studi che ri-

portano un'alta frequenza di ICA-positività, come quelle di Rubinstein et al.<sup>(9)</sup> e Ginsberg-Fellner et al.<sup>(26)</sup>, hanno utilizzato un metodo di immunofluorescenza indiretta non normalizzata e che produce numerosi falsi positivi. Studi successivi hanno riportato una frequenza considerevolmente più bassa di ICA-positività utilizzando un metodo standardizzato sulla base di test di immunofluorescenza indiretta su pancreas<sup>(27-33)</sup>. I titoli di ICA sono generalmente più bassi nelle pazienti con GDM rispetto ai soggetti con diabete di tipo 1 di nuova diagnosi<sup>(6,27-31)</sup>. Inoltre, solo alcuni autori hanno considerato un gruppo di controllo, e nella maggior parte di questi studi è stata riportata una più frequente positività degli autoanticorpi anti-ICA nelle donne con GDM<sup>(10,28,30-33)</sup>.

Per quanto concerne la frequenza degli autoanticorpi anti-insulina (IAA)<sup>(4,6,29,32,34,35)</sup> i titoli anticorpali sono più bassi nei pazienti con GDM che nei casi di nuova insorgenza di diabete di tipo 1<sup>(36)</sup>. Inoltre, la maggior parte degli studi su GDM riporta una bassa prevalenza di IAA, mentre solo due hanno trovato una maggiore prevalenza di positività IAA nelle pazienti con GDM rispetto alla popolazione di controllo<sup>(32)</sup>. Questi dati concordano con il fatto che gli IAA sono fortemente associati con l'età di insorgenza del diabete di tipo 1: si trovano nel 90% dei soggetti che sviluppano il diabete di tipo 1 prima dei

**Tabella 1** Frequenza dei marker di diabete autoimmune nelle donne con diabete gestazionale secondo i vari studi.

| Autore                                | ICA<br><i>Islet cell autoantibody</i> | GAD<br><i>Glutamic acid<br/>decarboxylase<br/>autoantibody</i> | IAA<br><i>Insulin autoantibody</i> | IA2<br><i>Tyrosine<br/>phosphatase-like islet<br/>antigen autoantibody</i> | ZnT8<br><i>Zinc transporter 8</i> |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--|------------------------------------|--|-----------------------------------|
| Ginsberg-Fellner 1980 <sup>(26)</sup> | 35                                    |  |                                    |  |                                   |
| Freinkel 1985 <sup>(10)</sup>         | 7,5                                   |  |                                    |  |                                   |
| Stowers 1985 <sup>(27)</sup>          | 12,5                                  |  |                                    |  |                                   |
| Mauricio 1992 <sup>(28)</sup>         | 12,4                                  |  |                                    |  |                                   |
| Damm 1994 <sup>(6)</sup>              | 2,98                                  |  | 0                                  |  |                                   |
| Mauricio 1996 <sup>(4)</sup>          |                                       |  | 1                                  |  |                                   |
| Petersen 1996 <sup>(36)</sup>         |                                       | 2,2  |                                    |  |                                   |
| Lapolla 1996 <sup>(12)</sup>          | 2,9                                   |  | 1,5                                |  |                                   |
| Dozio 1997 <sup>(29)</sup>            | 10                                    | 0  | 3                                  | 0  |                                   |
| Fuchtenbusch 1997 <sup>(33)</sup>     | 8,5                                   | 9,5  |                                    | 6,2  |                                   |
| Fallucca 1997 <sup>(37)</sup>         |                                       | 3,6  |                                    |  |                                   |
| Whittingham 1997 <sup>(39)</sup>      | 3                                     | 4  |                                    | 1  |                                   |
| Panczel 1999 <sup>(46)</sup>          | 14,7                                  |  |                                    |  |                                   |
| Kinalski 1990 <sup>(30)</sup>         | 5,1                                   | 7  |                                    | 3,2  |                                   |
| Weng 2002 <sup>(38)</sup>             |                                       | 4,5  |                                    |  |                                   |
| Lapolla 2002 <sup>(34)</sup>          | 2,8                                   | 1,4  |                                    | 0  |                                   |
| Albareda 2003 <sup>(40)</sup>         | 14                                    | 1,5  |                                    | 0,2  |                                   |
| Bo 2003 <sup>(31)</sup>               | 6,5                                   | 4,1  |                                    |  |                                   |
| Järvelä 2006 <sup>(32)</sup>          | 12,5                                  | 4,7  | 5,9                                | 1  |                                   |
| Murgia 2008 <sup>(41)</sup>           |                                       | 3,2  | 14,5                               | 29   |                                   |
| Dereke 2012 <sup>(44)</sup>           |                                       | 5,2  |                                    | 1,5  | 2,1                               |
| Rudland 2015 <sup>(45)</sup>          |                                       | 2,3  | 1,3                                | 2,0  | 4,8                               |

cinque anni e solo nel 40% degli individui che sviluppano diabete oltre l'età di 12 anni<sup>(35)</sup>. Mauricio et al. hanno dimostrato una elevata prevalenza di positività degli IAA solo in pazienti GDM ICA-positivi (11% vs 0,7%)<sup>(4)</sup>.

I risultati degli studi sui titoli di autoanticorpi anti-GAD nelle pazienti con GDM variano ampiamente, alcuni studi mostrando elevati livelli<sup>(30-33)</sup>, altri non mostrando alcuna differenza<sup>(29,36-38)</sup>. Tali risultati possono essere diversi a causa delle diverse popolazioni considerate, dal momento che l'etnia gioca un ruolo importante nel determinare l'autoimmunità beta-cellulare.

Per quanto riguarda la frequenza di positività degli autoanticorpi *anti tyrosine phosphatase-like islet antigen* (IA2), questa varia dallo 0% al 62%. Alcuni studi riportano una maggiore frequenza dei titoli anticorpali nelle pazienti con GDM rispetto ai controlli normali<sup>(30,33)</sup>, mentre altri non hanno trovato alcuna differenza<sup>(29,32)</sup>. Nel complesso, i titoli di IA2 sono risultati inferiori nelle pazienti con GDM rispetto ai soggetti con diabete di tipo 1<sup>(39)</sup> e questo è importante perché la loro presenza si associa a una rapida progressione verso l'insulinopenia<sup>(32)</sup>.

Se si guardano le combinazioni di autoanticorpi nelle pazienti affette da GDM, alti titoli anticorpali sono rari<sup>(30,32,33,39,40)</sup> e questo è in linea con la lenta progressione della malattia diabetica autoimmune nelle donne con GDM.

Murgia et al., in uno studio condotto in Sardegna dove la popolazione ha la più alta frequenza dell'aplotipo HLA-DR3, ha valutato il pattern autoanticorpale in 62 donne con GDM e 56 controlli. Il 38,8% delle donne presentava autoanticorpi: gli anti-IA2 erano il 29%, gli anti-IAA il 14,5%, gli anti-GAD il 3,2%, infine le donne con autoanticorpi positivi presentavano un peso pregravidico significativamente inferiore<sup>(41)</sup>. Lundberg et al. hanno valutato la funzione beta-cellulare dopo il parto in donne con positività e non degli autoanticorpi anti-GAD, e hanno evidenziato che le donne GAD+ presentavano livelli di glucosio più elevati e livelli di insulinemia a digiuno e di peptide C più bassi e gli indici surrogati di secrezione insulinica significativamente bassi<sup>(42)</sup>.

Recentemente sono state studiate le sottoclassi IgG degli anticorpi anti-GAD e la loro relazione con lo sviluppo di diabete di tipo 1. Dereke et al. hanno evidenziato come nelle donne con pregresso GDM che hanno sviluppato successivamente un diabete di tipo 1, elevati titoli di anticorpi anti-GAD siano associati a bassi livelli di GAD-IgG4, suggerendo che questa condizione è indicativa di un elevato rischio di esordio di un diabete autoimmune postparto<sup>(43)</sup>.

Più recentemente gli autoanticorpi verso un nuovo antigene *zinc transporter 8* (ZnT8), presente in soggetti con anticorpi negativi e diabete di tipo 1, sono stati valutati in donne con GDM<sup>(44)</sup>. Rudland et al.<sup>(45)</sup> hanno valutato la presenza di autoanticorpi insulari durante e dopo la

gravidanza, il 9,9% delle donne presentava una positività agli autoanticorpi: 4,8% autoanticorpi anti-ZnT8, 2,3% anti-GAD, 2% IA2 e IAA 1,3%, nessuna presentava positività multipla. Le donne ZnT8 positive presentavano una glicemia a digiuno lievemente più elevata all'OGTT. Il titolo di questi anticorpi si è ridotto significativamente dopo il parto (da 26,5 U/ml a 3,8 U/ml). Sulla base di tali risultati gli autori concludono che sono necessari ulteriori studi per chiarire la possibile implicazione di questo nuovo marker di autoimmunità nel GDM.

Uno studio svedese analogo ha mostrato una autoimmunità in circa il 10% delle donne con GDM; di queste il 52,6% presentava autoanticorpi anti-GAD, il 21% anti-ZnT8 e il 15,8% anti-IA2. Gli autoanticorpi anti-ZnT8 erano presenti da soli nel 2,1% delle donne con GDM come marker indipendente di autoimmunità nel GDM<sup>(44)</sup>.

### Autoanticorpi e predittività di diabete nelle donne con GDM

Vari studi hanno esaminato il potenziale ruolo predittivo degli autoanticorpi nei confronti dell'insorgenza del diabete di tipo 1 dopo il parto nelle pazienti affette da GDM e la maggior parte di loro ha confermato il ruolo predittivo della positività per gli autoanticorpi anti-ICA<sup>(6,26,32,36,46)</sup>, GAD<sup>(32,36,47)</sup> e della presenza di due o più autoanticorpi<sup>(32,36,48,49)</sup>, ma non della positività degli autoanticorpi anti-IA2<sup>(32,33)</sup>.

La maggior parte degli studi che confermano il valore predittivo degli autoanticorpi presenta un lungo follow-up. In una popolazione finlandese, Järvelä et al.<sup>(32)</sup> hanno trovato che il 10% delle donne con pregresso GDM sviluppa un diabete entro 6 anni; un'età inferiore ai 30 anni, la necessità di una terapia insulinica durante la gravidanza e una positività agli autoanticorpi anti-ICA e GAD rappresentano un alto rischio di sviluppare il diabete di tipo 1, e rappresentano la metà delle donne che sono diventate diabetiche dopo la gravidanza nello studio. Nessuna delle donne che ha sviluppato il diabete di tipo 1 è risultata positiva per gli autoanticorpi anti-IAA in questo studio, confermando i risultati riportati da Fuchtenbusch et al.<sup>(33)</sup>.

Per quanto riguarda il ruolo degli autoanticorpi anti-IA2, Löbner et al.<sup>(47)</sup> hanno mostrato un rischio di diabete post-partum dopo 8 anni del 52,7% nelle donne GDM, e ancora più in alto in coloro che erano GAD- e/o IA2- positive.

Le donne che svilupperanno un diabete di tipo 1 dopo la gravidanza avevano un indice di massa corporea normale e una maggiore prevalenza degli aplotipi HLA DR3 o DR4 DQ8; inoltre, la maggior parte di loro aveva richiesto terapia insulinica durante la gravidanza. La frequenza di positività degli autoanticorpi è stata globalmente bassa nello studio Löbner, ma tale positività ha coinciso con un

alto rischio di sviluppare un diabete di tipo 1 dopo la gravidanza.

Più recentemente, Nilsson et al.<sup>(50)</sup> hanno riportato una positività del 6% per almeno un autoanticorpo (ICA, GAD o IA2) nelle donne GDM. In un follow-up della durata di 8 anni, il 50% delle donne autoanticorpi-positivo ha sviluppato un diabete di tipo 1 e il 21% una alterata glicemia a digiuno (IFG) o una ridotta tolleranza glucidica (IGT), un tasso significativamente più alto rispetto alle pazienti GDM autoanticorpi-negativo. Tra le donne che hanno sviluppato un diabete di tipo 1 (tutte anti-GAD positive), questo è accaduto entro 6 mesi dal parto nel 41% dei casi ed entro un anno nel 50%. Questi risultati sottolineano l'importanza dello screening autoanticorpale durante e dopo la gravidanza per un riconoscimento precoce del diabete di tipo 1.

Lapolla et al. hanno valutato gli autoanticorpi ICA, anti-GAD e IA2 nelle donne affette da GDM durante e dopo la gravidanza. Una delle 70 pazienti era positiva per ICA e anti-GAD durante la gravidanza, mentre un'altra era positiva solo per ICA; nessuna è risultata positiva per IA2. Durante il follow-up, la situazione è rimasta immutata nei 2 casi positivi, e 4 pazienti, precedentemente negative, sono diventate positive (1 per ICA e anti-GAD, e 3 per anti-GAD da solo). Due delle 6 pazienti con autoimmunità pancreatica hanno sviluppato un diabete di tipo 1 durante i 5 anni di follow-up<sup>(34)</sup>. Questo studio conferma il basso tasso di autoimmunità pancreatica nelle pazienti con GDM e dimostra che gli anticorpi anti-GAD a volte possono comparire dopo il parto. Ciò può essere dovuto al fatto che lo stato di immunosoppressione tipico della madre durante la gravidanza determina una riduzione del titolo di alcuni autoanticorpi organo-specifici. Quindi, sarebbe importante ripetere lo screening degli autoanticorpi pochi mesi dopo il parto<sup>(50)</sup>.

L'autoimmunità pancreatica è rara nelle pazienti affette da GDM, ma la sua presenza coincide con un alto rischio di sviluppo di diabete di tipo 1 dopo la gravidanza ed è quindi importante lo screening di queste pazienti durante e dopo la gestazione per riconoscere un diabete di tipo 1 in fase iniziale.

## GDM e LADA

La prevalenza del LADA varia a seconda della popolazione studiata e il metodo di screening degli autoanticorpi utilizzato. Per esempio, nella popolazione generale del nord Italia la sua prevalenza è dello 0,19% (IC al 95% 0,05-0,5), che rappresenta solo una piccola minoranza di casi di diabete dell'adulto<sup>(50)</sup>. La positività per uno o più autoanticorpi, l'esordio a un'età < 50 anni, i sintomi acuti, il BMI < 25, la necessità di una terapia insulinica e una storia personale o familiare di malattie autoimmuni sono tutte caratteristiche cliniche dei pazienti con LADA<sup>(51-53)</sup>.

Per quanto riguarda LADA e GDM, un elegante lavoro di Mauricio et al.<sup>(54)</sup> ha dimostrato un'alterata risposta insulinica acuta al carico di glucosio per via endovenosa e persistentemente bassi livelli di ICA-positività (< 20 JDF) in pazienti con pregresso GDM ICA-positivo, anche se la loro tolleranza glucidica era normale 13 mesi dopo la gravidanza. Un tale comportamento è simile a quello emerso nei parenti di primo grado di pazienti LADA in uno studio finlandese<sup>(55)</sup>, a dimostrazione delle somiglianze tra GDM e LADA.

Bo et al.<sup>(31)</sup> hanno valutato la prevalenza di autoanticorpi anti-beta-cellula in donne con GDM, alterata tolleranza al glucosio e normale tolleranza glucidica: la positività degli autoanticorpi è stata dell'8,9%, 17,9% e 0,3%, rispettivamente, nei 3 gruppi di pazienti. Le pazienti con iperglicemia e autoanticorpi-positive avevano un minore numero di gravidanze precedenti, un più basso indice di massa corporea, un minore rapporto vita-fianchi e un aumento di peso durante la gravidanza più basso rispetto alle donne con autoanticorpi-negativi. I livelli di insulina a digiuno erano significativamente inferiori e correlati inversamente con la presenza di autoanticorpi, con valori più bassi nelle pazienti anti-GAD positive. Infine, le pazienti con autoanticorpi positivi hanno necessitato di terapia insulinica più frequentemente rispetto alle pazienti autoanticorpi-negative.

## Conclusioni

Dagli studi discussi in questa revisione della letteratura, è chiaro che alcune donne presentano un GDM con autoanticorpi-positività durante e dopo la gravidanza, e che gli autoanticorpi pancreatici possono essere riscontrati solo dopo il parto in alcune pazienti. La positività degli autoanticorpi si accompagna spesso a un'alta frequenza degli alleli DR3 e DR4, che sono classicamente legati allo sviluppo del diabete di tipo 1, e (anche se non tutti gli studi d'accordo su questo punto) da 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. Vale la pena sottolineare che tali pazienti possono sviluppare il diabete di tipo 1 durante e/o dopo la gravidanza, oppure possono evolvere, spesso alcuni anni dopo la gravidanza, in casi di LADA.

Così, anche dopo molti anni, possiamo considerare il GDM, in accordo con Freinkel<sup>(10)</sup>, una malattia eterogenea con una diversità genotipica e fenotipica che comprende anche le pazienti che progrediscono verso un diabete di tipo 1.

Il GDM autoimmune rappresenta una piccola percentuale di casi (circa il 10% di tutti i GDM), ma il rischio di queste pazienti di sviluppare un diabete di tipo 1 o un LADA è molto alto, per cui queste pazienti devono essere



identificate per prevenire le gravi complicazioni materne e fetali di un diabete di tipo 1 manifestatosi durante la gravidanza, o un suo esordio acuto dopo.

Sulla base di questa revisione della letteratura, possiamo suggerire che il GDM autoimmune sia considerato come un'entità clinica distinta e questo significa che dobbiamo pensare a rivedere la classificazione del diabete in gravidanza, per includere anche questa forma di GDM. Questo non significa che tutte le pazienti con GDM debbano essere sottoposte a screening per gli autoanticorpi, perché la procedura è troppo costosa, ma raccomandiamo che le pazienti affette da GDM con caratteristiche cliniche suggestive di malattia autoimmune (quali giovane età, un basso indice di massa corporea, una diagnosi precoce di GDM, un ricorso precoce alla terapia insulinica) siano sottoposte a screening per gli autoanticorpi (anti-GAD, IA2). Alcuni autori raccomandano lo screening del GDM autoimmune fin dalla diagnosi<sup>(56)</sup>. Le donne con GDM autoimmune devono essere, infine, considerate ad alto rischio di sviluppo di un diabete di tipo 1 in una qualsiasi delle sue forme cliniche, e dovrebbero essere considerate come potenziali candidate in futuro per le strategie immunomodulatrici potenzialmente efficaci nella prevenzione del diabete di tipo 1.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. AMD-SID. *Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016*. [www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD\\_2016\\_June20.pdf](http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf)
2. Kios SL, Buchanan TA. *Gestational diabetes mellitus*. *Engl J Med* 1999;341:1749-56.
3. Kim C, Newton KM, Knopp RH. *Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
4. Mauricio D, Balsells M, Morales J, Corcoy R, Puig-Domingo M, de Leiva A. *Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitus*. *Diabetes Metab Rev* 1996;12:275-85.
5. Dorner G, Plagemann A, Reinagel H. *Familial diabetes aggregation in type 1 diabetics: gestational diabetes an apparent risk factor for increased diabetes susceptibility in the offspring*. *Exp Clin Endocrinol* 1987;89:84-90.
6. Damm P, Kuhl C, Buschard K, Jakobsen BK, Svejgaard A, Sodyez-Goffaux F et al. *Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes*. *Diabet Med* 1994;11:558-63.
7. Vambergue A, Fajardy I, Bianchi F, Cazaubiel M, Verrier-Mine O, Goeusse P et al. *Gestational diabetes mellitus and HLA class II (-DQ, -DR) association: the Digest Study*. *Eur J Immunogenet* 1997;24:385-94.
8. Shaat N, Ekelund M, Lernmark A, Ivarsson S, Nilsson A, Perfekt R et al. *Genotypic and phenotypic differences between Arabian and Scandinavian women with gestational diabetes mellitus*. *Diabetologia* 2004;47:878-84.
9. Rubinstein P, Walker M, Krassner J, Carrier C, Carpenter C, Dobersen MJ et al. *HLA antigens and islet cell antibodies in gestational diabetes*. *Hum Immunol* 1981;3:271-5.
10. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM, Benton A. *Gestational diabetes mellitus – heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion. HLA antigens and islet cell antibodies, and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring*. *Diabetes* 1985;34(suppl. 2):1-7.
11. Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler AG. *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*. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2342-8.
12. Lapolla A, Betterle C, Sanzari M, Zanchetta R, Pfeifer E, Businaro A et al. *An immunological and genetic study of patients with gestational diabetes mellitus*. *Acta Diabetol* 1996;33:139-44.
13. Törn C, Gupta M, Sanjeevi CB, Aberg A, Andres F, Ladin-Olsson M. *Different HLA-DR-DQ and MHC Class I chain-related gene A (MICA) genotypes in autoimmune and nonautoimmune gestational diabetes in a Swedish population*. *Hum Immunol* 2004;65:1443-50.
14. Steinborn A, Saran G, Schneider A, Fersis N, Sohn C, Schmitt E. *The presence of gestational diabetes is associated with increased detection of anti-HLA-class II antibodies in the maternal circulation*. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:124-34.
15. Oztekin O. *New insights into the pathophysiology of gestational diabetes mellitus: possible role of human leukocyte antigen-G*. *Med Hypotheses* 2007;69:526-30.
16. Watanabe M, Iwatani Y, Kaneda T, Hidaka Y, Itsuda N, Morimoto Y et al. *Changes in T, B, and NK lymphocyte subsets during and after normal pregnancy*. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:368-77.
17. Santamaria P, Lewis C, Jessurun J, Sutherland DER, Barbosa JJ. *Skewed T-cell receptor usage and junctional heterogeneity among isletitis  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T-cells in human IDDM*. *Diabetes* 1994;48:599-606.
18. Roep BO. *The role of T-cells in the pathogenesis of type 1 diabetes: from cause to cure*. *Diabetologia* 2003;46:305-21.
19. Di Mario U, Dotta F, Gargiulo P, Sutherland J, Andreani D, Guy K et al. *Immunology in diabetic pregnancy: activated T-cells in diabetic mothers and neonates*. *Diabetologia* 1987;30:66-71.
20. Bompiani GD, Galluzzo A, Giordano C, Botta RM. *T lymphocyte subset phenotypes in diabetic pregnant women and their infants*. *Immunology in Diabetes 84 International Symposium, Roma, 15-17 marzo 1984*;15.
21. Lapolla A, Sanzari M, Betterle C, Dalfrà MG, Masin M, Zanchetta R et al. *Evaluation of T-cell receptor CD3+  $\gamma\delta$  in gestational diabetes mellitus*. *Acta Diabetol* 2000;37:207-21.
22. Lapolla A, Dalfrà MG, Sanzari M, Fedele D, Betterle C, Masin M et al. *Lymphocyte subsets and cytokines in women with gestational diabetes mellitus and their newborn*. *Cytokine* 2005;31:280-7.
23. Lang FP, Schatz DA, Pollock BH, Riley WJ, McLaren NK, Drummond Driscoll M et al. *Increased T lymphocytes bearing the gamma/delta T cell receptor in subjects at high risk for insulin-dependent diabetes*. *J Autoimmun* 1991;4:925-35.
24. Lapolla A, Sanzari MC, Zancanaro F, Masin M, Guerriero A, Piva I et al. *A study on lymphomonocyte subpopulations in diabetic mothers at delivery and in their newborn*. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12:394-9.
25. Mahmoud F, Abul H, Omu A, Haines D. *Lymphocyte subpopulations in gestational diabetes*. *AJRI* 2005;53:21-9.
26. Ginsberg Fellner F, Mark EM, Nechemias C, Hausknecht RU, Rubinstein P, Dobersen MJ, Notkins AL. *Islet cell antibodies in gestational diabetes*. *Lancet* 1980;2:362-3.
27. Stowers JM, Sutherland HW, Kerridge DF. *Long-range implications for the mother: the Aberdeen experience*. *Diabetes* 1985;34(suppl. 2):106-10.
28. Mauricio D, Corcoy R, Codina M, Balsells M, Puig Domingo M, Pou JM, de Leiva A. *Islet cell antibodies identify a subset of gestational diabetic women with higher risk of developing diabetes mellitus shortly after pregnancy*. *Diab Nutr Metab* 1992;5:1-5.

29. Dozio N, Beretta A, Belloni C, Castiglioni M, Rosa S, Bosi E, Bonifacio E. *Low prevalence of islet autoantibodies in patients with gestational diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 1997;20:81-3.
30. Kinalski M, Kretowski A, Telejko B, Kowalska I, Bingley P, Kinalska I. *Prevalence of ICA antibodies, anti-GAD and anti-IA2 in women with gestational diabetes treated with diet*. *Przegl Lek* 1999;56:342-6.
31. Bo S, Menato G, Pinach S, Signorile A, Bardelli C, Lezo A et al. *Clinical characteristics and outcome of pregnancy in women with gestational hyperglycemia with and without antibodies to beta-cell antigens*. *Diabet Med* 2003;20:64-8.
32. Järvelä I, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen AL, Kulmala P, Knip M, Tapanainen JS. *Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies*. *Diabetes Care* 2006;29:607-12.
33. Fuchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG. *Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study*. *Diabetes* 1997;46:1459-67.
34. Lapolla A, Fedele D, Pedini B, Dalfrà MG, Sanzari M, Masin M et al. *Low frequency of autoantibodies to islet cell, glutamic acid decarboxylase and second-islet antigen in patients with gestational diabetes mellitus: a follow-up study*. *Ann N Y Acad Sci* 2002;958:263-6.
35. Naserke HE, Dozio N, Ziegler AG, Bonifacio E. *Comparison of a novel micro-assay for insulin autoantibodies with the conventional radiobinding assay*. *Diabetologia* 1998;41:681-3.
36. Petersen JS, Dyrberg T, Damm P, Kuhl C, Molsted-Petersen L, Buschard K. *GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin-dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy*. *Diabetologia* 1996;39:1329-33.
37. Fallucca F, Tiberti C, Torresi P, Cardellini G, Sciuillo E, D'Aliberti T et al. *Autoimmune markers of diabetes in diabetic pregnancy*. *Ann Ist Super Sanita* 1997;33:425-8.
38. Weng J, Ekelund M, Lehto M, Li H, Ekberg G, Frid A et al. *Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2002;25:68-71.
39. Whittingham S, Byron SL, Tuomilehto J, Zimmet PZ, Myers MA, Vidgren G et al. *Autoantibodies associated with presymptomatic insulin-dependent diabetes mellitus in women*. *Diabet Med* 1997;14:678-85.
40. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, Corcoy R. *Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes*. *Diabetes Care* 2003;26:1199-205.
41. Murgia C, Orru M, Portoghese E, Garau N, Zedda P, Berria R et al. *Autoimmunity in gestational diabetes mellitus in Sardinia: a preliminary case-control report*. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:24.
42. Lundberg TP, Hojlund K, Snogdal LS, Jensen DM. *Glutamic acid decarboxylase autoantibody-positivity post-partum is associated with impaired  $\beta$ -cell function in women with gestational diabetes mellitus*. *Diabet Med* 2015;32:198-205.
43. Dereke J, Nilsson C, Strevens H, Landin-Olsson M, Hillman M. *IgG4 subclass glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) are associated with a reduced risk of developing type 1 diabetes as well as increased C-peptide levels in GADA positive gestational diabetes*. *Clin Immunol* 2016;162:45-8.
44. Dereke J, Nilsson C, Landin-Olsson M, Hillman M. *Prevalence of zinc transporter 8 antibodies in gestational diabetes mellitus*. *Diabet Med* 2012;29:e436-9.
45. Rudland VL, Pech C, Harding AJ, Tan K, Lee K, Molyneaux L et al. *Zinc transporter 8 autoantibodies: what is their clinical relevance in gestational diabetes?* *Diabet Med* 2015;32:359-66.
46. Panczel P, Kulkey O, Luczay A, Bornemisza B, Illyes G, Halmos T et al. *Detection of antibodies against pancreatic islet cells in clinical practice*. *Orv Hetil* 1999;140:2695-701.
47. Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M et al. *Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus*. *Diabetes* 2006;55:792-7.
48. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P et al. *Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population*. *Diabetes Care* 2004;27:1194-9.
49. Corcoy R, Mauricio D, de Leiva A. *Diabetes-related antibodies and pregnancy*. In: Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M, eds. *Diabetology of pregnancy: frontiers in diabetes*. Basel: Karger 2005; 17:195-205.
50. Nilsson C, Ursing D, Torn C, Aberg A, Landin-Olsson M. *Presence of GAD antibodies during gestational diabetes mellitus predicts type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2007;30:1968-71.
51. Genovese S, Bazzigaluppi E, Goncalves D, Ciucci A, Cavallo MG, Purello F et al. *Clinical phenotype and  $\beta$ -cell autoimmunity in Italian patients with adult-onset diabetes*. *Eur J Endocrinol* 2006;154:441-7.
52. Bosi E, Garancini MP, Poggiali E, Bonifacio E, Gallus G. *Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in the general adult population of northern Italy*. *Diabetologia* 1999;42:840-4.
53. Fourlanos S, Stankovic J, Perry C, Harrison LC, Stein M, Colman PG. *A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults*. *Diabetes Care* 2006;29:970-5.
54. Mauricio D, Corcoy R, Codina M, Morales J, Balsells M, de Leiva A. *Islet cell antibodies and beta cell function in gestational diabetic women: comparison to first-degree relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects*. *Diabet Med* 1995;12:1009-14.
55. Vauhkonen I, Niskanen L, Knip M, Ilonen J, Vanninen E, Kainulainen S et al. *Impaired insulin secretion in non-diabetic offspring of probands with latent autoimmune diabetes in adults*. *Diabetologia* 2000;43:69-78.
56. Haller-Kikkatalo K, Uibo R. *Clinical recommendations for the use of islet cell autoantibodies to distinguish autoimmune and non-autoimmune gestational diabetes*. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:23-33.