

Diabete gestazionale, infiammazione e rischio cardiovascolare

Graziano Di Cianni, Cristina Lencioni, Laura Volpe

Dipartimento Endocrinologia e Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Il diabete gestazionale (DG), una complicanza comune che colpisce il 4-7% delle gravidanze, oltre che legato a un'elevata morbilità materno-fetale, rappresenta anche un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di alterazioni metaboliche materne. Le donne con pregresso DG non solo sono a rischio di sviluppare il diabete tipo 2 (DMT2), ma tendono anche a presentare le manifestazioni cliniche della sindrome metabolica (SM), come ipertensione, dislipidemia e obesità (1).

Recenti evidenze suggeriscono che l'infiammazione strettamente legata all'obesità giochi un ruolo centrale nello sviluppo della SM. Infatti, alterati livelli di citochine pro-infiammatorie prodotte dal tessuto adiposo, come l'interleuchina (IL)-6, il *tumor necrosis factor* (TNF)- α , l'adiponectina, la proteina adipocitaria legante gli acidi grassi (AFBP), oltre agli altri *markers* dell'infiammazione acuta, come la conta leucocitaria, l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI)-1, il fibrinogeno e la proteina C reattiva (PCR) sono associati a un incrementato rischio di sviluppo di DMT2 e di malattia cardiovascolare (2).

La condizione di DG si associa anch'essa alla presenza di un'infiammazione sistemica (3) ma ad oggi il significato prognostico di tale fenomeno deve ancora essere del tutto chiarito. Questa rassegna vuole esaminare le evidenze disponibili circa l'associazione tra infiammazione, insulino-resistenza, SM e DG, per valutare se le donne con pregresso DG possano essere considerate a rischio di malattia cardiovascolare (Figura 1).

Infiammazione, insulino-resistenza e gravidanza

I dati della letteratura sono ormai concordi nell'indica-

Figura 1 **Pregresso diabete gestazionale: un cluster di alterazioni metaboliche**



re l'infiammazione quale meccanismo patogenetico di condizioni morbose associate all'obesità e all'insulino-resistenza. La gravidanza è caratterizzata dalla comparsa di insulino-resistenza (fenomeno fisiologico che si sviluppa per garantire l'afflusso di nutrienti al feto) che viene di norma bilanciata da un'aumentata secrezione insulinica pancreatiche finalizzata al mantenimento dell'equilibrio glicemico. Il DG, similmente a quanto accade per il DMT2, compare quando la β -cellula pancreatiche non è più in grado di garantire una secrezione insulinica adeguata alle aumentate richieste dell'organismo (4). L'incidenza del DG risulta pertanto maggiore (da due a venti volte) nei soggetti obesi o appartenenti a gruppi etnici ad alto rischio di sviluppare il DMT2 e in tutte le condizioni cliniche caratterizzate da spiccata insulino-resistenza (1). Se sia l'infiammazione a indurre insulino-resistenza o se quest'ultima causi l'infiammazione (causa-effetto) non è ancora ben chiaro e, forse, sono da ritenersi valide entrambe le ipotesi. Studi sperimentali eseguiti con test di tolleranza glucidica o mediante clamp euglicemico hanno evidenziato un'associazione tra il grado di insulino-resistenza e i livelli plasmatici dei markers infiammatori (2, 5). Questi studi hanno mostrato che le cito-

chine infiammatorie secrete dal tessuto adiposo o dai monociti-macrofagi (TNF- α , IL-6, leptina, resistina e adiponectina) possono interferire con il segnale insulinico contribuendo o, addirittura, causando insulino-resistenza a livello dei tessuti muscolare, epatico e adiposo (6). I livelli sierici di queste adipochine sono aumentati nei soggetti obesi e negli individui insulino-resistenti (5); inoltre, sia la perdita di peso sia il miglioramento della sensibilità, ottenuti con la somministrazione di agenti insulino-sensibilizzanti, si associano alla riduzione delle concentrazioni della PCR, del TNF- α e all'incremento dell'adiponectina (7). Un aumento delle proteine della fase acuta infiammatoria e delle citochine pro-infiammatorie in gravidanza (3) può essere ascritto anche all'attivazione del sistema immunitario, fenomeno che, unitamente alla riduzione della sensibilità insulinica, caratterizza la gravidanza fisiologica (Tabella 1). La nostra ipotesi di lavoro è che l'eccessiva risposta infiammatoria, associata in primo luogo all'obesità, possa sfociare in un deficit dell'azione insulinica che, in presenza di una insufficiente risposta compensatoria β -cellulare, favorisca l'insorgenza del DG.

Proteina C reattiva

L'aumento della PCR, una proteina di fase acuta sintetizzata dal fegato in seguito a stimolazione da parte delle citochine infiammatorie, è stato associato all'aumentato rischio di DMT2, infarto del miocardio, *stroke* e malattia vascolare periferica (8). Sebbene esistano ancora incertezze, alcune osservazioni sembrano indicare che le concentrazioni di PCR aumentano durante la gravidanza normale. Infatti, alcuni autori riportano elevati livelli di PCR già dopo 4 settimane di gestazione (9), altri solo alla fine della gravidanza (37^a-38^a set-

timana) (10). Rimane comunque ancora da chiarire se questi aumenti siano in relazione all'insorgenza dell'insulino-resistenza nelle fasi avanzate della gravidanza o meno. Vari autori hanno messo in relazione i livelli elevati di PCR con il grado di obesità pre-gravidica. Tra questi, Retnakaran e coll. (11) hanno riscontrato che l'aumento dei livelli di PCR durante la gravidanza era strettamente associato all'obesità materna. In contrasto, Qiu e coll. (12), in una coorte di donne reclutate 16 settimane prima della gestazione e seguite fino al parto, hanno rilevato che l'associazione tra gli elevati livelli di PCR e il rischio di DG era indipendente dall'obesità materna pre-gravidica. Questo studio dimostra che l'infiammazione risulta associata al rischio di DG e che questa associazione è indipendente dall'obesità pregravidica. Infatti, le donne magre con alti valori di PCR avevano un rischio di DG 3,7 volte più alto rispetto a quello con bassi valori di PCR.

Tumor necrosis factor- α

Il TNF- α aumenta nella gravidanza normale e in quella complicata dal DG in funzione del grado di obesità (13); in ogni caso, i suoi livelli risultano più elevati nelle donne con DG.

Lo studio di Kirwan (13), correlando le variazioni longitudinali dell'insulino-resistenza in gravidanza con quelle degli ormoni placentari, del cortisolo, della leptina e del TNF- α , ha evidenziato come quest'ultimo risultasse il più forte predittore di deficit dell'azione insulinica, molto di più degli ormoni gestazionali. Sebbene sia stata trovata una stretta correlazione tra il grado di adiposità e le concentrazioni di TNF- α , l'aumento del peso corporeo non sembra essere il solo determinante. Infatti, McLachlan e coll. (14), analizzando i livelli dei *markers* infiammatori durante e dopo la gravidanza, sia normale sia diabetica, hanno riportato livelli di TNF- α più alti nelle donne con DG rispetto ai controlli, inversamente correlati alla secrezione insulinica.

L'insieme di queste osservazioni supporta l'ipotesi che l'aumentata secrezione delle citochine in gravidanza possa agire simultaneamente sull'azione e la secrezione insulinica favorendo, in donne predisposte, lo sviluppo delle alterazioni della tolleranza glucidica.

Adiponectina

L'adiponectina è una proteina esclusivamente sintetizzata e secreta dal tessuto adiposo. A livello epatico essa riduce l'afflusso degli acidi grassi (aumentandone la

Tabella 1 **Citochine e proteine infiammatorie della fase acuta associate all'insulino-resistenza nella gravidanza normale**

↑ Interleuchina (IL)-6
↓ Adiponectina
↑ Tumor necrosis factor (TNF)- α
↑ Leucociti
↑ Inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI)-1
↑ Fibrinogeno
↑ Proteina C reattiva (PCR)
↑ Proteina adipocitaria legante gli acidi grassi (AFBP)

loro ossidazione), la sintesi dei trigliceridi delle *very low density lipoproteins* (VLDL) e la produzione del glucosio; nel muscolo l'adiponectina stimola l'uptake del glucosio e l'ossidazione degli acidi grassi (15). Le proprietà antinfiammatorie e antiaterogeniche dell'adiponectina sono ben documentate. Questa adipochina riduce l'adesione dei monociti all'endotelio e sopprime la fagocitosi dei macrofagi, proteggendo così la parete dei vasi dall'insulto aterogenico (15). La riduzione della adiponectina circolante, che si accompagna all'aumento del tessuto adiposo, può essere mediata, almeno in parte, dal concomitante incremento delle citochine proinfiammatorie, specialmente del TNF- α (15). A differenza delle altre proteine rilasciate dagli adipociti, i livelli di adiponectina sono inversamente correlati all'insulino-resistenza e risultano ridotti nell'obesità, nel DMT2 e nella malattia coronarica. Inoltre, la correlazione positiva tra adiponectina e insulino-sensibilità sottolinea il suo possibile ruolo protettivo nei confronti del DMT2.

Un'associazione tra DG e bassi livelli di adiponectina è stata già riportata. Tale associazione sembra essere indipendente dall'obesità poiché una simile relazione è stata trovata anche nelle donne normopeso con DG (16).

Origine delle proteine infiammatorie in gravidanza

Sebbene il tessuto adiposo sia stato indicato come la principale sorgente delle proteine infiammatorie, in realtà esso non ne è il solo sito di produzione. Le citochine biologicamente attive sono infatti sintetizzate e rilasciate anche dalla placenta e dal muscolo scheletrico. Durante la gravidanza la produzione di citochine può essere modulata da vari fattori, in primo luogo dall'iperglicemia. Come riportato da Coughlan, il rilascio di TNF- α da parte del tessuto adiposo e dalla placenta di donne con DG risulta più stimolato dall'iperglicemia che dalla normoglicemia. Parimenti, valori normali di glicemia non esercitano alcun effetto stimolatorio sul rilascio del TNF- α dai tessuti ottenuti da gravide normali. Questi risultati forniscono evidenza di un'attivazione dell'infiammazione subclinica in condizione di alterato metabolismo glucidico come avviene nel DG (17). Inoltre, lo stesso autore in un lavoro successivo, riportando il rilascio da parte della placenta di una grande quantità di 8-isoprostano, un *marker* di stress ossidativo, supporta l'ipotesi che una disregolazione nel rilascio delle citochine dalla placenta può

essere implicata nella patogenesi del DG (18). Da segnalare, infine, che un ruolo attivo della placenta è anche suggerito dagli studi di Radaelli (19) che hanno mostrato come il DG eserciti grandi cambiamenti nell'espressione del profilo dei geni placentari con notevole incremento dei *markers* e dei mediatori dell'infiammazione.

In conclusione, i *markers* dell'infiammazione subclinica, come la PCR e le adipochine, sono alterati nella gravidanza normale, ma questa alterazione diventa più importante nelle donne a rischio di DG. L'attivazione dell'infiammazione subclinica è sicuramente dovuta sia al contributo del tessuto adiposo sia all'aumentata risposta della placenta che è un sito di produzione di citochine.

Diabete gestazionale e infiammazione: un rischio per malattia cardiovascolare?

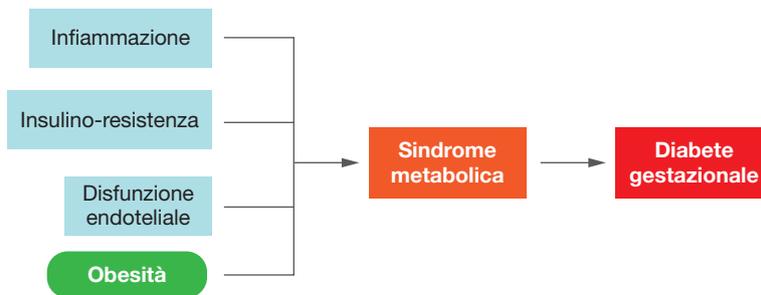
È ormai ben definito che una condizione di infiammazione subclinica conferisce un aumentato rischio cardiovascolare nella popolazione generale. Allo stesso modo, i dati della letteratura sono concordi nell'indicare un quadro di infiammazione subclinica in donne con pregresso DG, condizione che, come evidenziato anche in un nostro studio, si associa a deficit della secrezione e azione insulinica anche in presenza di normale tolleranza glucidica (20).

Diabete gestazionale e sindrome metabolica

L'insulino-resistenza svolge un ruolo centrale nella patogenesi della SM in quanto favorisce lo sviluppo delle alterazioni metaboliche (intolleranza glucidica, dislipidemia) e vascolari (ipertensione) che rappresentano il *core* di questa sindrome. Dopo la sua iniziale descrizione, molti altri fattori legati all'insulino-resistenza sono stati associati alla SM; tra questi, grande rilevanza hanno i *markers* di disfunzione endoteliale e l'infiammazione (21). L'associazione tra SM e DG è ormai riportata da numerose osservazioni (Figura 2) che hanno segnalato chiaramente sia il ruolo della SM nel favorire lo sviluppo di DG, sia una maggiore presenza di SM in donne che hanno avuto il DG.

Secondo i risultati di un'analisi retrospettiva condotta da Noussitou (22), nel 25% delle gravidanze complicate da DG la presenza di SM (obesità, ipertensione, dislipidemia) precedeva lo sviluppo di iperglicemia in gravidanza; gli autori concludevano che l'insulino-

Figura 2 **Associazione tra sindrome metabolica e diabete gestazionale**



resistenza rappresentava un *marker* comune ad ambedue le condizioni. Donne con pregresso DG sviluppano la SM in numero significativamente maggiore rispetto a quelle che hanno avuto una gravidanza normale e questa differenza tende ad aumentare negli anni successivi al parto, come riportato dallo studio longitudinale di Verma (23).

In un nostro studio (24), condotto a 16 mesi di distanza dal parto, la SM, definita dai criteri del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), era presente nel 9% delle donne con pregresso DG e solo nell'1% dei controlli. Inoltre, i valori di PCR aumentavano in maniera progressiva in relazione al numero di componenti della SM ma, in donne senza alcun criterio della SM, i livelli di PCR erano significativamente più elevati in quelle con pregresso DG rispetto ai controlli (Figura 3). Questi risultati suggeriscono che una infiammazione subclinica si associa al pregresso DG, indipendentemente dallo sviluppo di SM. In accordo con i nostri risultati, anche Winzer (25) e Di Benedetto (26) hanno riportato alti valori di PCR nelle donne con pregresso DG. In base a queste osservazioni il DG può essere ragionevolmente considerato una manifestazione di questa sindrome.

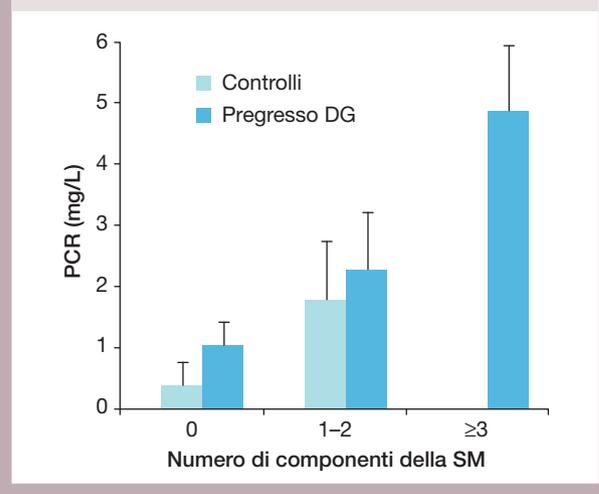
Rischio cardiovascolare dopo diabete gestazionale

Le numerose evidenze presenti in letteratura permettono ormai di concludere che nelle donne con pregresso DG l'associazione tra SM e infiammazione subclinica è più frequente rispetto a quelle normotolleranti in gravidanza. In considerazione di questo dato, si può ragionevolmente supporre che questa popolazione sia significativamente più esposta all'aterosclerosi e al conseguente rischio cardiovascolare (Figura 4). Gli studi che hanno esaminato quest'associazione, sebbene ancora

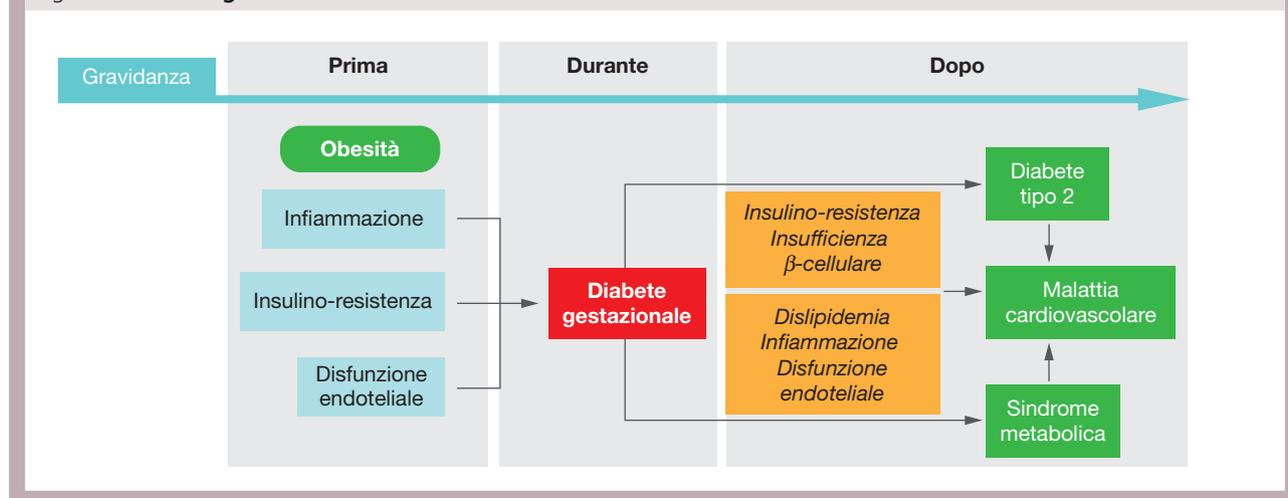
poco numerosi ed eseguiti su un numero limitato di soggetti, hanno tuttavia riportato la presenza di disfunzione endoteliale e un'alterata vasodilatazione con aumentata rigidità vascolare (27). È stato inoltre evidenziato che donne con pregresso DG presentano uno spessore intima-media (IMT) carotideo aumentato rispetto ai controlli, indipendentemente da altri fattori, quali la presenza di SM e di DM e l'entità dell'indice di massa corporea (28).

Un aumento dell'IMT carotideo in donne con pregresso DG, indipendente dal peso corporeo e dalla presenza di anomalie metaboliche, è stato riportato anche da Bo e coll. (29) che hanno documentato, inoltre, un aumento della E-selectina, delle molecole di adesione ICAM-1, di IL-6 e di PCR. Queste osservazioni permettono di considerare che le donne con pregresso

Figura 3 **Relazione tra livelli di PCR e numero di componenti della SM in controlli e donne con pregresso DG**



Mod. da (24)

Figura 4 **Diabete gestazionale: un marker di malattia cardiovascolare**

so DG, sebbene non abbiano anomalie metaboliche, tendono ad avere valori più elevati dei *markers* di disfunzione endoteliale e di IMT, in accordo con un aumentato rischio cardiovascolare.

Più recentemente due studi hanno evidenziato l'associazione tra malattia cardiovascolare e pregresso DG. Carr et al. (30), esaminando una popolazione di familiari di primo grado di soggetti diabetici, hanno riportato che le donne che avevano avuto una gravidanza complicata da DG avevano sviluppato un maggior numero di eventi vascolari cardiaci, rispetto a quelle con gravidanza normale. Un altro studio, condotto su una popolazione canadese osservata longitudinalmente per un periodo di undici anni, ha evidenziato un più precoce e aumentato rischio cardiovascolare in donne con pregresso DG; tuttavia gran parte di questo rischio era attribuibile allo sviluppo di DMT2 dopo la gravidanza (31).

Conclusioni

I dati della letteratura hanno riportato chiaramente l'associazione tra infiammazione, DG, SM e disfunzione endoteliale. Ciò potrebbe riflettere interazioni tra i cambiamenti fisiologici tipici della gravidanza e una suscettibilità individuale a sviluppare disturbi metabolici e vascolari. Tuttavia, per definire esattamente se l'infiammazione subclinica presente in gravidanza possa essere considerata un *marker* per le alterazioni metaboliche e gli eventi cardiovascolari successivi

(Figura 3), servono studi longitudinali con misurazioni effettuate prima e dopo lo sviluppo del DG.

Certamente, ad oggi possiamo affermare che la gravidanza offre un'opportunità per evidenziare precocemente i soggetti a rischio di diabete e di malattia cardiovascolare. Nell'attesa di ulteriori ricerche, sembra appropriato suggerire per tutte le donne con pregresso DG, anche se ancora normotolleranti, un corretto stile di vita che permetta di migliorare la sensibilità insulinica e ridurre l'infiammazione subclinica, al fine di prevenire le complicanze metaboliche cui sono destinate, diminuendo di conseguenza il rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 30: S105-S111, 2007.
2. Sjöholm A, Nystrom T. Inflammation and etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 4-10, 2006.
3. Wolf M, Sauk J, Shah A, et al. Inflammation and glucose intolerance: A prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27: 21-27, 2004.
4. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 19: 259-270, 2003.
5. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 27: 2450-2457, 2004.
6. Pickup OC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 813-823, 2004.
7. Marfella R, Esposito K, Siniscalchi M, et al. Effect of weight loss

- on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Diabetes Care* 27: 47–52, 2004.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342: 836–843, 2000.
 9. Sacks GP, Seyani L, Lavery S, et al. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod* 19: 1025–1030, 2004.
 10. Leipold H, Worda C, Gruber CJ, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with increased C-reactive protein concentrations in the third but not second trimester. *Eur J Clin Invest* 35: 752–757, 2005.
 11. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, et al. C-reactive protein and gestational diabetes: The central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3507–3512, 2003.
 12. Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, et al. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol* 18: 377–384, 2004.
 13. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 51: 2207–2213, 2002.
 14. McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, et al. Do adiponectin, TNF α , leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 131–138, 2005.
 15. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 26: 2442–2450, 2003.
 16. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, et al. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83: 341–347, 2004.
 17. Coughlan MT, Oliva K, Georgiou HM, et al. Glucose-induced release of tumor necrosis factor- α from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 18: 921–927, 2001.
 18. Coughlan MT, Vervaart PP, Permezel M, et al. Altered placenta oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta* 25: 78–84, 2004.
 19. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, et al. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 52: 2951–2958, 2003.
 20. Lencioni C, Volpe L, Miccoli R, et al. Early impairment of β -cell function and insulin sensitivity characterizes normotolerant caucasian women with previous gestational diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16: 485–493, 2006.
 21. Ridker PM, Wilson P, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 109: 2818–2825, 2004.
 22. Noussitou P, Monbaron D, Vial Y, et al. Gestational diabetes mellitus and the risk of metabolic syndrome: A population-based study in Lausanne, Switzerland. *Diabetes Metab* 31: 361–369, 2005.
 23. Verma A, Boney CM, Tucker R, et al. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3227–3235, 2002.
 24. Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, et al. C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 135–140, 2007.
 25. Winzer C, Wagner O, Shneider B, et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27: 1721–1727, 2004.
 26. Di Benedetto A, Russo GT, Corrado F, et al. Inflammatory markers in women with a recent history of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 28: 34–38, 2005.
 27. Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell G, et al. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3983–3988, 2005.
 28. Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C, et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 31: e32, 2008.
 29. Bo S, Valpreda S, Menato G, et al. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis* 194: e72–e79, 2007.
 30. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 2078–2083, 2006.
 31. Shah BR, Retnakaran R, Booth G. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 31: 1668–1669, 2008.

