

Original Article

Ruolo del D-chiro-inositolo nella gestione del diabete mellito gestazionale: impatto su outcomes materni e fetali

Role of D-chiro-inositol in the management of gestational diabetes mellitus: impact on maternal and fetal outcomes

Selene Narcisi,¹ Stefano Allasia,² Marcella Balbo,³ Cristina Cappa,² Enrico Gabellieri,² Paola Leporati,² Barbara Lucatello,² Alberto Ragni,² Marco Gallo²

¹Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica, Università del Piemonte Orientale “Amedeo Avogadro”, Alessandria; ²SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AO “SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo”, Alessandria; ³SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Sanitaria Locale “Città di Torino”, Turin, Italy

ABSTRACT

Introduzione: Il D-chiro-inositolo (DCI) è un mediatore dell'azione insulinica e ha dimostrato di migliorare i parametri metabolici delle donne con diabete gestazionale (GDM). L'obiettivo di questo studio è valutare l'impatto della supplementazione di DCI sul controllo metabolico e gli esiti materni e fetali delle donne affette da GDM.

Pazienti e metodi: È stata valutata retrospettivamente una coorte di 20 donne affette da GDM, trattate con dieta standard e, in metà dei casi, supplementate con DCI. Sono stati valutati e confrontati nei due gruppi (DCI vs controllo) vari parametri (compenso glicemico, dose insulinica totale, parametri biometrici materni e fetali).

Risultati: Il gruppo DCI ha mostrato una tendenza a una minor dose insulinica giornaliera, a glicemie postprandiali più basse e un minor peso al parto, mentre i feti del gruppo DCI avevano una minor circonferenza addominale e un minor peso alla nascita. A causa della bassa numerosità, le differenze riscontrate non sono risultate statisticamente significative.

Conclusioni: La supplementazione di DCI nel GDM è sicura e sembra migliorare, in associazione a terapia standard, i parametri metabolici materni, oltre che esercitare un ruolo favorevole sullo sviluppo fetale.

Parole chiave: Gravidanza; insulino-resistenza; iperglicemia; integratori.

Introduction: D-chiro-inositol (DCI) mediates insulin action and demonstrated a positive effect on metabolic parameters when administered in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM). The aim of this study was to evaluate the impact of DCI supplementation in GDM patients on metabolic control and maternal and fetal outcomes.

Patients and methods: A cohort comprising 20 women with GDM was retrospectively evaluated; all the women were treated with a standard diet and half of them was given DCI. Several parameters (glycaemic control, total daily insulin dose, maternal and fetal biometric parameters) have been evaluated in all subjects and compared between the two groups (DCI vs control group).

Results: Women within the DCI group showed a tendency to a lower total daily insulin dose, better postprandial glucose values and lower birth weight. Fetuses in the DCI group had smaller abdominal circumference and lower birth weight. Given the small sample size, differences between the two groups were not statistically significant.

Conclusions: Supplementation with DCI in women with GDM is safe and, together with standard therapy, it seems to improve maternal metabolic parameters, in addition to exert a positive role in fetal development.

Key words: Pregnancy; insulin resistance; hyperglycaemia; supplements.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è definito come un'iperglicemia che si riscontra per la prima volta in gravidanza ed è causa di possibili complicanze sia materne che fetali, implicando una maggiore frequenza di controlli diabetologici e ostetrico-ginecologici.

Durante la gravidanza si instaura un processo di adattamento endocrino-metabolico che provoca una riduzione della sensibilità all'insulina con conseguente moderato aumento dei valori glicemici plasmatici.

Nonostante si instauri pertanto una condizione di insulino-

resistenza, l'omeostasi glucidica nelle donne gravide viene fisiologicamente mantenuta da una ipersecrezione insulinica da parte delle β -cellule. In soggetti predisposti, tuttavia, tale compenso β -cellulare può venire a mancare, provocando rialzo significativo dei livelli glicemici e quindi un quadro di GDM.¹

I differenti metodi di screening e criteri diagnostici utilizzati, unitamente alle diverse caratteristiche etniche delle popolazioni esaminate, hanno reso il GDM un'entità clinica difficilmente quantificabile dal punto di vista epidemiologico. Si stima che circa il 7% delle gravidanze sia complicato da GDM con aumento della prevalenza nel corso degli anni, parallelamente all'aumento dell'obesità in età riproduttiva. Oltre all'obesità, anche altre condi-

zioni possono aumentare il rischio di GDM, come BMI pre-gravidico ≥ 25 kg/m², alterata glicemia a digiuno, l'età ≥ 35 anni, la pregressa macrosomia fetale, la familiarità di I grado per diabete e alcune etnie.

È fondamentale per le donne con GDM raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici durante la gravidanza per prevenire le possibili complicanze fetali, come macrosomia (determinata da iperinsulinemia fetale, a sua volta secondaria all'iperglicemia materna), ittero, ipoglicemia, distocia di spalla.²

L'inositolo (chiamato anche vitamina B7), è una molecola che si trova in natura a livello di fosfolipidi di membrana cellulare, nelle lipoproteine del plasma e nel nucleo cellulare in forma di inositolo-fosfati, ed è coinvolto nei processi di signalling cellulare. La forma più comune è il mio-inositolo (cis-1,2,3,5-trans-4,6- cicloesanesolo) (MI), ma occasionalmente si rilevano altri isomeri conformazionali che differiscono solamente per il differente orientamento dei gruppi -OH. Molto importante dal punto di vista biologico è il D-chiro-inositolo (DCI), facente parte, come il MI, degli inositolfosfoglicani che agiscono come secondi messaggeri dell'ormone insulina.³

Il DCI rappresenta l'1% dell'inositolo presente in natura e si ottiene dalla conversione del MI ad opera dell'enzima epimerasi (la cui attività è insulino-dipendente). È coinvolto nel metabolismo del glucosio (agendo come insulino-sensibilizzante) e nel suo stoccaggio sotto forma di glicogeno, per questo motivo lo si ritrova in alte concentrazioni nel tessuto adiposo e nel fegato.

Gli effetti biologici del DCI sono stati studiati estesamente soprattutto per quanto riguarda il suo ruolo nella sindrome dell'ovaio policistico, dove ha dimostrato di poter produrre effetti positivi a livello metabolico/ovulatorio.

La supplementazione precoce in gravidanza di MI e DCI ha dimostrato di poter prevenire l'insorgenza del GDM, migliorando i parametri glicemici all'OGTT. Inoltre, anche nel setting del GDM conclamato, la supplementazione di inositolo è risultata associata con riduzione degli indici di insulino-resistenza e con migliori outcomes fetali (minor peso alla nascita e minor circonferenza addominale).⁴

Sulla scorta di questi dati di letteratura, scopo del nostro studio è stato quello di valutare in modo retrospettivo l'impatto della supplementazione di DCI sul compenso metabolico materno e su parametri fetali in donne con GDM, valutando in particolar modo il compenso glicemico materno anche con l'ausilio di sensori glicemici.

Integratori di DCI sono disponibili in commercio per un miglior controllo dei parametri metabolici in condizioni di insulino-resistenza. La dose che ha mostrato maggiore efficacia nella prevenzione e nel trattamento del GDM è 4000 mg di MI in due dosi giornaliere, oppure 500 mg di DCI/die anch'esso in due dosi. Non è tuttavia ancora chiaro quali soggetti possano maggiormente avvantaggiarsi dei diversi stereoisomeri.⁵

La S.C. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria ha disegnato uno studio osservazionale esplorativo retrospettivo, monocentrico e no profit, finalizzato alla descrizione dell'impiego di DCI come integrazione alla terapia standard in donne con GDM.

MATERIALI E METODI

Sono state valutate donne in gravidanza con GDM con assegnazione di una dieta standard da ~1800 kcal/die e supplementate

(n=10) o meno (n=10) con DCI (Chirodiab® 500 mg, 2 volte al dì). La scelta di assumere o meno DCI è stata lasciata alle pazienti, anche in considerazione del fatto che il prodotto, attualmente in commercio, non è rimborsato dal SSN (FASCIA C).

I due gruppi iniziali (gruppo con DCI e gruppo controllo) sono stati ulteriormente suddivisi in altri due sottogruppi in base all'eventuale necessità di avviare terapia insulinica (gruppo DCI + insulina e gruppo controllo + insulina).

Per tutti i gruppi sono stati considerati i seguenti criteri di inclusione:

- Età ≥ 18 anni;
- Donne in gravidanza, di qualsiasi etnia;
- GDM diagnosticato tra la 16^a e la 18^a settimana mediante curva da carico con assunzione di 75 grammi di glucosio (OGTT precoce) oppure tra la 24^a e la 28^a settimana (OGTT standard).

Criteri di esclusione:

- Pazienti con diabete pre-gestazionale in base ai livelli di HbA1c all'arruolamento (ovvero con valori di glicata $\geq 6,5\%$).
- Pazienti che rifiutano l'applicazione del sensore FreeStyle Libre®.

Questo studio ha previsto infatti l'utilizzo del sensore FreeStyle Libre®. Si tratta di uno strumento in grado di monitorare la glicemia con modalità "flash" (24 ore su 24, "on demand"), composto da un lettore (che funge anche da glucometro) e da un sensore posto all'interno di un disco adesivo da applicare sulla cute nella zona posteriore del braccio. La paziente, avvicinando il lettore sul disco, può controllare le sue glicemie leggendo il numero che appare sul display. Il livello di glucosio viene valutato su liquido interstiziale, in quanto il sensore è dotato di un filamento sterile che si inserisce nel sottocute e in grado di registrare i dati in continuo per un massimo di 14 giorni.⁶

Per il monitoraggio intermittente del glucosio interstiziale sono stati utilizzati in totale 3 sensori, partendo dalla 28^a settimana di gravidanza e alternando 2 settimane di controlli con sensore a 2 settimane di controlli delle glicemie capillari (profilo glicemico su 4 punti se in sola dieta, su 6 punti se in insulina). Per rilevare le glicemie capillari a ogni paziente è stato fornito un glucometro Glucomen Areo 2k®.⁷

A partire dalla 28^a settimana di gestazione fino alla 38^a settimana (settimana indicativa del parto) sono stati raccolti i seguenti dati:

- *Dati anamnestici*: età, etnia, altezza, peso e BMI pre-gravidico, peso alla diagnosi, percentuale di incremento ponderale alla diagnosi, familiarità di primo o secondo grado per GDM, pregresso GDM, numero dell'attuale gravidanza, fattori di rischio (età superiore ai 35 anni, parti precedenti macrosomici, ricorso a fecondazione assistita, gravidanze multiple precedenti e fumo), HbA1c (in % e in mmol/mol), TSH.
- *Dati clinici*: parametri glicemici (glicemia interstiziale o capillare), peso, BMI, pressione arteriosa, glicemia media pre-colazione, glicemia media 1h dopo colazione, glicemia media prima di pranzo, glicemia media 1h dopo pranzo, glicemia media prima di cena, glicemia media 1h dopo cena. Time in range (TIR), time above range (TAR), time below range (TBR), glicemia media (mg/dL), emoglobina glicata stimata media (%).
- *Dati raccolti da ecografie*: settimana di gestazione effettiva, circonferenza addominale in mm e centile, rapporto testa/addome in mm e centile, peso stimato in grammi e centile, liquido amniotico e presenza di polidramnios.

- *In caso di terapia insulinica*: tipo di insulina, numero di somministrazioni giornaliere e dosi totali di insulina giornaliere.
- *Dati alla nascita del bambino*: peso fetale, APGAR SCORE, complicanze neonatali (ittero, ipoglicemia, distocia di spalla e altre).

Scopo dello studio è stato valutare la differenza tra il gruppo supplementato e il gruppo di controllo per quanto concerne i valori glicemici rilevati (sia tramite glucometro che tramite sensore), la variazione di peso materno e i parametri di accrescimento fetale.

Trattandosi di uno studio osservazionale esplorativo retrospettivo, le informazioni di tipo demografico, quelle riferite alle terapie e ai dati anamnestici e clinici delle pazienti, i dati inerenti al neonato alla nascita e le variazioni medie delle misure ripetute nei due gruppi, sono state riassunte con metodiche di tipo descrittivo.

I dati categoriali sono stati espressi come frequenze e percentuali assolute, mentre i dati continui come media, mediana o range interquartile in base alla loro distribuzione. Il test U di Mann-Whitney e quello di Kruskal-Wallis sono stati usati per confrontare i dati quantitativi e il test χ^2 o il test esatto di Fisher per i dati qualitativi.

Tutti i test statistici sono stati considerati come bilaterali e la significatività è stata considerata come un valore $p < 0,05$. I dati sono stati analizzati utilizzando il pacchetto software SPSS 25.0 (IBM - SPSS Statistics).

Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria (numero protocollo ASO.Diab.21.01).

RISULTATI

La supplementazione di DCI è stata ben tollerata dalle gravide. Nessuna donna ha interrotto la supplementazione di DCI o manifestato reazioni allergiche al prodotto.

Considerando l'età, la mediana nei due gruppi era di circa 34 anni ($p=0,853$).

Nel gruppo supplementato con DCI erano presenti 8 pazienti caucasiche e 2 medio-orientali, mentre nel gruppo di controllo prevalevano pazienti di origine caucasica ($p=0,301$).

La mediana del peso pre-gravidico del gruppo DCI era di 56 kg contro 67 kg del gruppo controllo ($p=0,278$). Analogamente, il BMI pre-gravidico era più basso nel gruppo DCI rispetto al gruppo di controllo ($p=0,605$).

La mediana del peso alla diagnosi di GDM era di 70,5 kg nel gruppo DCI e 76 kg nel gruppo di controllo ($p=0,436$) (Tabella 1).

In entrambi i gruppi 2 pazienti avevano avuto GDM durante gravidanze precedenti ma soltanto una appartenente al gruppo di controllo aveva partorito un figlio macrosomico in una precedente gravidanza (peso alla nascita >4400 g).

Considerando i valori glicemici a digiuno e post-prandiali nelle rilevazioni con sistema di monitoraggio Flash nelle settimane 28-29, è stato osservato che le mediane del gruppo controllo+insulina sono state più elevate sia a digiuno (96,5 mg/dL) sia 1h dopo colazione (112 mg/dL) ($p=0,149$; $p=0,64$).

Si sono osservate mediane più alte nel gruppo DCI+insulina sia 1h dopo pranzo (110 mg/dL) sia 1h dopo cena (100 mg/dL) ($p=0,557$; $p=0,987$).

Considerando sempre le stesse settimane di gestazione, la mediana del TIR è stata più elevata nel gruppo DCI+insulina (99%) e controllo+insulina (99%) ($p=0,093$). La mediana del TAR è stata invece più elevata nel gruppo DCI (1%) ($p=0,353$), mentre la mediana del TBR è stata maggiore nel gruppo di controllo (13%) ($p=0,130$).

La mediana della glicemia media è stata più alta nel gruppo controllo+insulina (94,5 mg/dL) ($p=0,230$). Anche la mediana dell'emoglobina glicata stimata media è stata maggiore nello stesso gruppo (4,9%) ($p=0,275$).

Per la 32^a-33^a settimana, le mediane delle glicemie rilevate sono state più elevate a digiuno nel gruppo controllo+insulina (89,75 mg/dL) ($p=0,146$), 1h dopo colazione nel gruppo controllo (107,75 mg/dL) ($p=0,359$), 1h dopo pranzo nel gruppo controllo (103,5 mg/dL) ($p=0,430$) e 1h dopo cena nel gruppo DCI+insulina (103 mg/dL) ($p=0,149$).

Osservando la mediana del TIR, è stata più elevata nel gruppo controllo+insulina (98,5%) ($p=0,196$), mentre la mediana del TAR è stata più elevata nel gruppo DCI (2,5 %) ($p=0,559$); la mediana del TBR è stata invece più elevata nel gruppo DCI+insulina (22%) ($p=0,527$). La mediana della glicemia media è stata più alta nel gruppo DCI (95 mg/dL) ($p=0,898$), così come quella dell'emoglobina glicata stimata media (4,95%) ($p=0,905$).

Le glicemie monitorate nella 36^a-37^a settimana sono state più elevate a digiuno nel gruppo controllo+insulina (93 mg/dL) ($p=0,309$), 1h dopo colazione (111 mg/dL) ($p=0,175$), 1h dopo pranzo (108 mg/dL) ($p=0,418$) e 1h dopo cena (105 mg/dL) ($p=0,135$).

La mediana del TIR è stata sempre più elevata nel gruppo controllo+insulina (98%) ($p=0,153$), mentre la mediana del TAR è stata più elevata nel gruppo DCI+insulina (2,5%) ($p=0,620$). La mediana del TBR è stata invece più elevata nel gruppo controllo (16,5%)

Tabella 1. Peso pre-gravidico, body mass index (BMI) pre-gravidico e peso alla diagnosi delle pazienti arruolate nello studio.

VARIABILI	N	MEDIANA	IQR	p-value
PESO pre-gravidico (Kg)				
DCI	9	56,00	51,00-78,00	0,278
CONTROLLO	10	67,00	63,50-81,25	
BMI pre-gravidico (Kg/m²)				
DCI	9	21,23	20,50-29,00	0,61
CONTROLLO	9	25,80	22,19-30,00	
PESO alla diagnosi (Kg)				
DCI	10	70,50	62,85-85,88	0,436
CONTROLLO	10	76,00	68,75-84,75	

($p=0,118$). Sia la mediana della glicemia media (96,5 mg/dL) ($p=0,413$) sia la mediana dell'emoglobina glicata stimata (5%) ($p=0,345$), sono state più elevate nel gruppo controllo+insulina.

Per le rilevazioni con glucometro tradizionale, nelle settimane 30-31, le mediane delle glicemie a digiuno (93 mg/dL) ($p=0,611$) e 1h dopo colazione (104 mg/dL) ($p=0,533$) sono state più elevate nel gruppo controllo+insulina. Sono invece risultate più elevate le mediane del gruppo DCI sia 1h dopo pranzo (109 mg/dL) ($p=0,943$) sia 1h dopo cena (95 mg/dL) ($p=0,843$).

Valutando le glicemie capillari della 34^a-35^a settimana, a digiuno la mediana più elevata è stata quella del gruppo controllo+insulina (88,25 mg/dL) ($p=0,263$). La mediana è stata più elevata nel gruppo controllo 1h dopo colazione (111 mg/dL) ($p=0,529$).

La mediana più elevata 1h dopo pranzo è quella del gruppo DCI+insulina (117,25 mg/dL) ($p=0,460$) mentre è risultata più elevata la mediana del gruppo DCI+insulina a 1h dopo cena (114 mg/dL) con una differenza statisticamente significativa ($p=0,042$).

Osservando le glicemie capillari dalla 38^a settimana fino al parto, si è registrata la stessa situazione delle glicemie rilevate alla 34^a-35^a settimana con mediane lievemente più alte negli stessi gruppi.

La mediana di somministrazioni giornaliere di insulina è stata di una in entrambi i gruppi, DCI e controllo ($p=0,800$), nelle unità somministrate (nel gruppo DCI 4,6 UI/die rispetto a 5 UI/die nei controlli) ($p=0,800$).

Relativamente ai parametri di crescita fetale non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi. I bambini nati da pazienti del gruppo DCI mostravano una circonferenza addominale (CA) mediana alla 20^a-24^a settimana di gestazione di 148,9 mm, mentre i bambini nati da pazienti del gruppo di controllo avevano una CA mediana di 156,9 mm (p Mann-Whitney = 0,351). Anche le mediane delle CA della 28^a settimana (270 mm) e della 36^a settimana (298,5 mm) erano più alte nel gruppo di controllo rispetto al gruppo DCI (p ns).

Valutando la mediana del peso stimato, questa è stata più alta nel gruppo DCI sia alla 20^a-24^a settimana (373 g) sia alla 36^a settimana (2419 g) rispetto al gruppo di controllo ($p=0,779$; $p=0,643$). Solo alla 28^a settimana la mediana del gruppo DCI è stata più bassa rispetto al controllo (1678 g vs 1903 g) ($p=0,963$).

L'incremento mediano (%) del peso nel corso della gravidanza nel gruppo DCI è stato inferiore rispetto a quello del gruppo di controllo (4,96 % vs 5,59 %; $p=0,750$). La mediana del peso materno al parto è stata di 74 kg nel gruppo DCI contro 80,25 kg del gruppo di controllo ($p=0,896$) (Tabella 2).

Le donne DCI hanno partorito alla 40^a settimana (280 giorni) mentre il gruppo di controllo alla 39^a settimana (273 giorni) ($p=0,413$).

Nel gruppo DCI si sono verificati: 2 parti naturali dopo induzione, 8 parti cesarei; nel gruppo di controllo invece si sono verificati: 3 parti naturali dopo induzione e 7 parti cesarei ($p=0,809$).

Tutte le pazienti coinvolte nello studio hanno partorito feti non macrosomici e i bambini nati dalle donne che hanno assunto DCI, tendono ad avere un peso alla nascita inferiore (3050 gr vs 3520 gr; $p=0,074$) (Tabella 3).

Per quanto riguarda l'APGAR SCORE nessun neonato ha avuto un punteggio <6 a 1 minuto e <9 a 5 minuti. Sia nel gruppo DCI sia nel gruppo di controllo, il punteggio più frequentemente osservato è stato di 9 a 1 minuto e 10 a 5 minuti ($p=0,519$).

DISCUSSIONE

Una recente revisione⁸ ha sottolineato l'importanza di adottare strategie efficaci e condivise per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento del GDM, a causa della crescente incidenza mondiale di questa complicanza e dell'aumento dei costi sanitari conseguenti. All'interno di questo scenario si inserisce l'adozione di rimedi volti a contrastare l'insulino-resistenza e la conseguente iperglicemia, compreso il ricorso a nutraceutici e supplementi, come gli inositoli.

Visti i numerosi effetti favorevoli osservati da studi preliminari condotti con l'inositolo sulla sensibilità all'insulina, alcuni studi si sono concentrati sulla sua supplementazione durante la gravidanza complicata da GDM.

Lo studio condotto da Fraticelli *et al.*⁹ ha indagato, su 80 donne caucasiche affette da GDM, gli effetti dell'integrazione con diversi stereoisomeri dell'inositolo a diversi dosaggi su HOMA-IR ed outcomes materno-fetali vs placebo. Sono state utilizzate diverse formulazioni di mio-inositolo (MI), D-chiro-inositolo (DCI) e acido

Tabella 2. Peso delle gestanti al momento del parto.

VARIABILI	N	MEDIANA	IQR	p-value
PESO al parto (Kg)				
DCI	8	74,00	65,12-77,75	0,896
CONTROLLO	10	80,25	69,12-84,87	

Tabella 3. Peso fetale alla nascita.

VARIABILI	N	MEDIANA	IQR	p-value
PESO fetale (g)				
DCI	9	3050	2720-3360	0,074
CONTROLLO	8	3520	3045-3817	

folico (FOL). Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione dell'HOMA-IR nelle donne trattate con MI 4g + FOL 400 mcg, così come un incremento ponderale minore. Le gravide supplementate con MI 1.1 g + DCI 27.6 mg + FOL 400 mcg, hanno mostrato minori necessità di intensificare la terapia insulinica. Tra gli outcomes neonatali, i nati da donne trattate con inositolo hanno presentato un peso alla nascita inferiore rispetto a quelli nati da donne trattate con placebo ($p=0,032$).

Un altro recente studio⁴ ha valutato gli effetti relativi alla supplementazione di 500 mg/*bid* di DCI sul controllo metabolico e sugli outcomes materno-fetali in donne con GDM. Il campione era formato da 137 gravide randomizzate a ricevere DCI ($n=67$) vs placebo ($n=70$). I risultati hanno mostrato un miglior controllo glicemico in gravidanza (glicemia post-prandiale e quantità di insulina), un migliore andamento del peso materno e dei parametri di accrescimento fetale nelle donne che ricevevano la supplementazione, rispetto alle donne trattate con placebo.

Il nostro studio, confermando gli studi precedenti, ha osservato che l'assunzione di DCI al dosaggio di 1000 mg/*die* sembra favorire l'ottenimento di migliori risultati nel controllo glicemico e negli outcomes materno-fetali.

Lo studio presenta necessariamente dei limiti, intrinseci al disegno retrospettivo dello studio e alla mancanza di randomizzazione del trattamento, così come alla bassa numerosità campionaria. È infatti verosimile che la mancanza di significatività statistica osservata nei parametri registrati nel gruppo supplementato con DCI sia imputabile al campione ridotto di donne esaminate. Occorre peraltro sottolineare che venti gravidanze complicate da GDM in poco più di sei mesi rappresentano una popolazione difficilmente osservabile presso un unico centro, a confermare la rilevanza dell'attività ostetrico-ginecologica dell'AO SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria e il suo ruolo di ospedale hub per il quadrante sud-orientale del Piemonte. Anche il disegno retrospettivo dello studio, sebbene non consenta di valutare adeguatamente l'efficacia del DCI, presenta comunque il merito di rappresentare fedelmente i dati di "real-life", senza i limiti imposti dai criteri di inclusione/esclusione tipici dei trial prospettici randomizzati e controllati.

Un altro punto di forza dello studio è stata la valutazione dei parametri glicemici ricavabili non solamente dal monitoraggio con glucometro tradizionale, ma anche con un sistema di monitoraggio Flash: tale aspetto, per quanto a noi noto, rappresenta una novità assoluta negli studi di questo genere su donne con GDM. La prosecuzione della raccolta dei dati potrà consentire di raccogliere ulteriori informazioni relative alla variabilità glicemica e al tempo trascorso in ipo-, iper- ed euglicemia.

CONCLUSIONI

Lo studio suggerisce la presenza di un'associazione tra l'assunzione di DCI e il miglioramento del metabolismo glicemico in donne affette da GDM. È stata infatti osservata una riduzione del fisiologico incremento di peso da inizio gravidanza fino al parto, associato a un vantaggio in termini di accrescimento fetale. La supplementazione dell'integratore DCI si è confermata ben tollerata, senza evidenza di effetti avversi.

Studi futuri, idealmente prospettici e condotti con randomizzazione in doppio-cieco, dovranno verificare gli effetti della supplementazione di DCI su una popolazione più ampia per confermarne i benefici ipotizzati.

Correspondence: Marco Gallo, via Venezia 16, 15121 Alessandria, Italy.
 E-mail: marco.gallo@ospedale.al.it. Tel. +390131206339

Key words: Gravidanza; insulino-resistenza; iperglicemia; integratori. Pregnancy; insulin resistance; hyperglycaemia; supplements.

Authors' contributions: MB, SN, CC and MG conceived and designed the study; SN, CC, SA, MB, EG, PL, BL and AR acquired, analysed and interpreted the data; SN, BL, AR and MG drafted the work and revised it critically. All the authors read and approved the final version of the paper to be published and agreed to be accountable for all the aspects of the work.

Conflict of interest: The authors declare no potential conflict of interest.

Funding : None.

Availability of data and materials: All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Received for publication: 5 April 2022.

Accepted for publication: 29 June 2022

Publisher's note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.

©Copyright: the Author(s), 2022

Licensee PAGEPress, Italy

Working Paper of Public Health 2022;10:9507

doi:10.4081/wpph.2022.9507

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

BIBLIOGRAFIA

- Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends Endocrin Met* 2018;29:743-54.
- Bonora E, Sesti G. Il diabete in Italia. 1st ed., Bologna, Italy: Bononia University Press; 2016.
- Bizzarri M, Fuso A, Dinicola S *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12:1181-96.
- Di Biase N, Martinelli M, Florio V *et al.* The effectiveness of D-chiro inositol treatment in gestational diabetes. *Diabetes Case Rep* 2017;2:131.
- Festa C, Succurro E, Fraticelli F *et al.* on behalf of AMD-SID Diabetes and Pregnancy Study Group. Position statement AMD-SID: integratori vitaminici, inositolo e probiotici nelle donne con iperglicemia avanzata. 2018. Available at: https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/09/PS_Gruppo-Diabete-e-Gravidanza_Integratori-vitaminici-inositolo-e-probiotici-nelle-donne-con-iperglicemia-in-gravidanza.pdf
- Manuale Free Style-Libre (Abbott GmbH, Wiesbaden, Germany). Available at: <https://www.freestylelibre.it/content/>

- dam/adc/fsl/images/it/it/restyling-2021/Manuale-FreeStyle-Libre.pdf
7. Manuale GlucoMen areo (A. Menarini Diagnostics, Firenze, Italy). Available at: http://www.areo.nu/images/nerladdaPdf/Areo2K_User_Manual_IT.pdf
 8. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest* 2017;40:899-909.
 9. Fraticelli F, Celentano C, Zecca IA *et al.* Effect of inositol stereoisomers at different dosages in gestational diabetes: an open-label, parallel, randomized controlled trial. *Acta Diabetol* 2018;55:805-12.

Non-commercial use only