

IL GDM È ASSOCIATO A FATTORI DI RISCHIO CARDIO-METABOLICI NELLA PROLE

Premessa

La prole di madri con diabete mellito (DM) gestazionale (GDM) è a rischio di sviluppare obesità, sindrome metabolica e insulino-resistenza (IR) (1). I bambini nati da donne obese hanno una maggiore probabilità di sviluppare obesità e alterazioni metaboliche (2).

Queste correlazioni sono state studiate prevalentemente nella popolazione pediatrica e sono ancora scarsi i dati nella popolazione adulta. Inoltre, non è ben chiaro il peso di stile di vita, fattori genetici o esposizione a obesità e/o DM durante la vita intra-uterina (3-4). In un modello animale di GDM, si è osservato che l'iperglicemia durante la vita intra-uterina si associa a modificazioni epigenetiche nelle cellule pancreatiche e a un fenotipo nella prole caratterizzato da dislipidemia, IR e intolleranza glucidica (5).

Obiettivo dello studio

Valutare l'associazione tra GDM e/o sovrappeso/obesità materna e fattori di rischio cardio-metabolici nella prole in età adulta (6).

Disegno dello studio

I partecipanti allo studio sono stati reclutati da **due coorti prospettiche**. La prima è quella dello studio ESTER sulle patologie materne in gravidanza, che includeva i nati nel quinquennio 1985-1989 nelle regioni settentrionali della Finlandia. La seconda coorte è quella dello studio AYLIS, che includeva i nati nel biennio 1985-1986 nel sud della Finlandia, ricoverati presso unità di terapia intensiva o degenza neonatale nei primi 10 giorni dalla nascita. Da queste due coorti sono stati selezionati **906 soggetti** così suddivisi:

- nati da madri con GDM, indipendentemente dal BMI materno (OGDM, n = 193);
- nati da madri con BMI ≥ 25 kg/m² ma senza GDM (ONO, n = 157);
- controlli, nati da madri senza GDM e con BMI pre-gravidico < 25 kg/m² (n = 556).

All'età media di 24 anni, i soggetti reclutati nello studio sono stati sottoposti a esame clinico-antropometrico (peso, altezza, bio-impedenziometria, pressione arteriosa e frequenza cardiaca) e a esami emato-chimici (glicemia, insulinemia, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, transaminasi, γ GT, uricemia, LDL, apolipoproteina B, apolipoproteina A1, lipoproteina "a", acidi grassi liberi plasmatici). Tutti i partecipanti sono stati invitati a compilare un questionario sulle abitudini di vita e sull'anamnesi familiare.

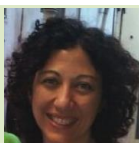
Nell'analisi statistica dei risultati sono stati inclusi alcuni fattori confondenti, sia relativi ai genitori (ipertensione arteriosa o pre-eclampsia in gravidanza, fumo, livello di scolarizzazione, anamnesi familiare positiva per ipertensione arteriosa, diabete, infarto del miocardio, *ictus*) che relativi alla prole (età, sesso, coorte di appartenenza, età gestazionale, peso alla nascita, BMI, fumo).

Risultati

Glicemia e insulinemia a digiuno sono risultate **più elevate nel gruppo OGDM rispetto ai controlli**, anche se tale differenza perdeva di significatività statistica considerando i fattori confondenti, principalmente il BMI della prole. I livelli di **SHBG, HDL e apolipoproteina A1** sono risultati **più bassi nel gruppo OGDM rispetto ai controlli**, indipendentemente dai fattori interferenti. Gli stessi risultati sono stati ottenuti separando il gruppo OGDM in base al BMI (< 25 kg/m² e > 25 kg/m² vs controlli).

Glicemia e insulinemia a digiuno sono risultate più elevate nel gruppo ONO rispetto ai controlli, in prima ipotesi a causa dei fattori interferenti presenti nella prole.

GDM e sovrappeso/obesità pre-gravidici sono risultati associati a un aumento della circonferenza vita e della percentuale di grasso corporeo nella prole.



Conclusione

Gli autori concludono che il GDM è associato nella prole adulta a un aumento dei livelli di insulina e di IR, con un profilo lipidico a maggior rischio aterogeno. Questa associazione, a differenza di quanto osservato con l'obesità materna, è solo in parte correlata a BMI e composizione corporea della prole.

Commento

Il dato saliente di questo studio è che **il GDM gestazionale aumenterebbe il rischio cardio-metabolico della prole, indipendentemente dal BMI pre-gravidico.**

I punti di **forza** dello studio sono il campione ampio e il *follow-up* a lungo termine.

I **limiti** sono rappresentati dal fatto che i criteri diagnostici del GDM sono cambiati nel tempo e questo potrebbe rappresentare un *bias* di selezione. Non è possibile stabilire se l'aumentato rischio cardio-metabolico nella prole nata da madri con GDM dipenda da fattori genetici e/o da modifiche epigenetiche. Poiché **livelli più elevati di glicemia materna si associano a minor sensibilità insulinica nella prole** e a maggior disfunzione β -cellulare (7), sarebbe interessante conoscere il livello di compenso glicemico durante la gravidanza.

Questo studio conferma l'importanza del controllo glicemico nelle pazienti con GDM per i potenziali effetti cardio-metabolici negativi nella prole.

Bibliografia

1. Väärasmäki M, et al. Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in a general-population birth cohort. *Am J Epidemiol* [2009, 169: 1209-15](#).
2. Pirkola J, et al. Risk of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* [2010, 33: 1115-21](#).
3. van Dijk SJ, et al. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes* [2015, 39: 85-97](#).
4. van Dijk SJ, et al. DNA methylation in blood from neonatal screening cards and the association with BMI and insulin sensitivity in early childhood. *Int J Obes* [2018, 42: 28-35](#).
5. Zhu Z, et al. Gestational diabetes mellitus alters DNA methylation profiles in pancreas of the offspring mice. *J Diabetes Complications* [2019, 33: 15-22](#).
6. Kaseva N, et al. Gestational diabetes but not prepregnancy overweight predicts for cardiometabolic markers in offspring twenty years later. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 2785-95](#).
7. Bush NC, et al. Higher maternal gestational glucose concentration is associated with lower offspring insulin sensitivity and altered beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: E803-9](#).