

fortemente correlato all'età. I pazienti sono stati infatti stratificati in tre fasce: 8–14 anni (bambini), 15–24 anni (adolescenti e giovani adulti), superiore a 25 anni (adulti). La variazione del livello di HbA_{1c}, dopo 26 settimane dall'inizio dello studio, è risultata significativa solo per gli adulti, ma non per i bambini e gli adolescenti. Nei pazienti adulti, che hanno effettuato il controllo glicemico mediante monitoraggio continuo con sensore sottocutaneo, il miglioramento del compenso glicemico è stato più evidente, senza che vi fosse un incremento significativo degli episodi ipoglicemici. Il compenso glicemico migliore, con valori di HbA_{1c} inferiori al 7%, è stato raggiunto in un numero maggiore di pazienti nel gruppo che effettuava il monitoraggio continuo rispetto al gruppo di controllo.

Il confronto tra i gruppi in studio ha mostrato un beneficio inferiore del monitoraggio continuo della glicemia nel gruppo di pazienti con età compresa tra 8 e 14 anni, mentre nessun effetto è stato osservato nei pazienti con età compresa tra 15 e 24 anni. Nella fascia dei bambini (età compresa tra 8–14 anni) la differenza del livello di HbA_{1c} tra il braccio sottoposto a monitoraggio continuo e quello sottoposto a monitoraggio standard non è stata significativa. Tuttavia, in questo gruppo di età, più pazienti sottoposti al monitoraggio continuo rispetto a quelli che effettuavano un monitoraggio standard avevano livelli di HbA_{1c} inferiore al 7,0%; inoltre, i livelli di HbA_{1c} presentavano una riduzione relativa di circa il 10% rispetto ai valori iniziali. Quest'ultima osservazione è importante in quanto il DCCT ha dimostrato che una riduzione relativa del 10% dei valori di HbA_{1c} si associa a una diminuzione di oltre il 40% del tasso di sviluppo e progressione della retinopatia diabetica precoce.

Gli effetti osservati in relazione all'età possono essere correlati sostanzialmente a una maggiore compliance dei pazienti adulti che utilizzano il monitoraggio continuo rispetto ai pazienti più giovani. L'aderenza al trattamento con sensore sottocutaneo viene descritta come insoddisfacente nei due gruppi di età al di sotto dei 25 anni, particolarmente nel gruppo di adolescenti e giovani adulti (15–24 anni). L'aderenza non perfetta alla gestione del diabete è stata per molto tempo riconosciuta come ostacolo al raggiungimento di un buon compenso glicometabolico. Il maggiore coinvolgimento dei genitori, nella fascia di età compresa tra 8 e 14 anni rispetto al gruppo di età compreso tra i 15 e i 24 anni, potrebbe spiegare il maggiore utilizzo del monitoraggio continuo della glicemia nei bambini rispetto agli adolescenti. La fase dell'adolescenza è sempre un momento critico nella gestione della malattia diabetica: in quanto il passaggio della gestione del diabete dai genitori ai figli spesso si accompagna a un peggioramento del controllo glicometabolico. È stato ipotizzato che la scarsa efficacia del monitoraggio continuo della glicemia nelle due fasce di età inferiori a 25 anni potrebbe essere dovuta all'abbandono, da parte dei pazienti, di un sistema di monitoraggio per un altro. Tale cambiamento è avvenuto sempre nel senso della mancata adesione al sensore sottocutaneo e nel successivo passaggio al più tradizionale monitoraggio con glucometro.

Gli episodi ipoglicemici gravi sono stati rari e non differivano in modo significativo tra i due gruppi. Tuttavia, questo risultato deve essere interpretato con cautela, dal momento che questo studio non è stato strutturato in modo da rilevare tale differenza. A questo proposito, è stato notato che tra i pazienti adulti la riduzione dei livelli di HbA_{1c} non si associava a un aumento degli episodi ipoglicemici. Questa constatazione è in evidente contrasto con quella del DCCT che ha invece mostrato un aumento delle ipoglicemie nei pazienti che vanno incontro a una riduzione nei livelli di HbA_{1c}.

I risultati dello studio, pertanto, indicano che il monitoraggio continuo della glicemia migliora il compenso glicometabolico e quindi la gestione stessa del diabete in adulti motivati a utilizzare questa tecnologia e che hanno la capacità di integrarla nella propria vita quotidiana. Ulteriori lavori saranno necessari per individuare e superare le motivazioni responsabili della mancata efficacia del monitoraggio continuo della glicemia nei bambini e negli adolescenti.

Articolo n. 2/il Diabete n. 1/Marzo 2009

Birth weight and risk of type 2 diabetes: A systematic review.

Peso alla nascita e rischio di diabete mellito tipo 2: una review sistematica.

JAMA, 2008 Dec 24; 300(24): 2886–2897.

Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, Barrett-Connor E, Bhargava SK, Birgisdottir BE, Carlsson S, de Rooij SR, Dyck RF, Eriksson JG, Falkner B, Fall C, Forsén T, Grill V, Gudnason V, Hulman S, Hyppönen E, Jeffreys M, Lawlor DA, Leon DA, Minami J, Mishra G, Osmond C, Power C, Rich-Edwards JW, Roseboom TJ, Sachdev HS, Syddall H, Thorsdottir I, Vanhala M, Wadsworth M, Yarbrough DE.

Riassunto

Contesto. *Il basso peso alla nascita rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza del diabete tipo 2 (DMT2). Tuttavia, la forza, la coerenza, l'indipendenza e l'associazione non sono state sistematicamente esaminate.*

Obiettivo. *Condurre una review sistematica quantitativa esaminando l'associazione tra peso alla nascita e DMT2 negli adulti.*

Fonti. *Sono stati utilizzati studi quantitativi e qualitativi che hanno stimato l'associazione tra peso alla nascita e DMT2.*

Analisi dati. *La misura dell'associazione ("odds ratio", OR, per chilogrammo di incremento di peso alla nascita) è stata ottenuta direttamente dagli autori e dai lavori pubblicati in modelli che ne permettevano l'aggiustamento (per indice di massa corporea e per stato socio-economico) e l'esclusione (per macrosomia e diabete gestazionale). Le stime sono state raggruppate utilizzando un modello a effetti casuali ("random-effects model"), calcolando la possibilità che associazioni vere differissero tra le popolazioni.*

Risultati. *Dei 327 lavori identificati, solo 31 sono risultati rilevanti. Sono stati utilizzati 30 studi che hanno analizzato 31 popolazioni, 6.090 casi di diabete e 152.084 individui. In 23 popolazioni è stata osservata un'associazione inversa tra peso alla nascita e DMT2 (9 delle quali erano statisticamente significative), mentre in 8 studi è stata individuata un'associazione positiva (2 delle quali erano statisticamente significative). Questa apprezzabile eterogeneità osservata tra le popolazioni veniva spiegata dall'associazione positiva riscontrata in due popolazioni native nord-americane che presentavano un'elevata prevalenza di diabete materno e in un'altra popolazione costituita da giovani adulti. Nelle rimanenti 28 popolazioni l'OR per il DMT2, aggiustata per età e sesso, era pari a 0,75 [IC 95%, 0,70-0,81] per chilogrammo. L'associazione peso alla nascita-DMT2 è risultata fortemente stratificata, in particolare per pesi inferiori o uguali a 3 kg. L'aggiustamento per l'indice di massa corporea attuale rafforzava ulteriormente questa associazione (OR prima dell'aggiustamento, 0,76 [IC 95%, 0,70-0,82] e OR dopo aggiustamento, 0,70 [IC 95%, 0,65-0,76]). L'aggiustamento per lo stato socio-economico, invece, non modificava ulteriormente l'associazione (OR prima dell'aggiustamento: 0,77 [IC 95%, 0,70-0,84]; OR dopo aggiustamento 0,78 [IC 95%, 0,72-0,84]).*

Conclusioni. *Nella maggior parte delle popolazioni studiate il peso alla nascita correla inversamente con il rischio di sviluppare DMT2.*

Commento

Due precedenti review hanno esaminato l'associazione tra peso alla nascita e rischio di insorgenza di diabete. Una, quella di Newsome et al., era essenzialmente qualitativa e non forniva alcuna informazione sulla forma, sulla forza o sull'indipendenza dell'associazione tra peso alla nascita e DMT2. Quella più recente di Harder et al., che includeva solo 14 studi rilevanti, concludeva che l'associazione tra peso alla nascita e DMT2 aveva un andamento *U-shaped*, con incrementi a livello di entrambe le terminazioni della distribuzione. Questa review concorda con quella di Harder et al. suggerendo che un basso peso alla nascita (<2,5 kg) si associa a un aumento del rischio di sviluppare DMT2. Comunque, i risultati di questo lavoro enfatizzano un'associazione inversa tra peso alla nascita e DMT2, mostrando che il basso peso alla nascita è uno dei fattori dominanti nella maggior parte delle popolazioni e si estende per pesi alla nascita più elevati (fino a 3 kg), anche se non possiamo escludere un'associazione positiva modesta per pesi maggiori (>4 kg). Quest'ultima associazione potrebbe essere plausibile a causa dell'associazione tra diabete pre-gravidico/diabete gestazionale e macrosomia.

I due studi condotti nelle popolazioni native nord-americane mostrano soprattutto un'associazione positiva tra peso e DMT2. In maniera eccezionale queste popolazioni hanno un'alta prevalenza di DMT2 e obesità in età precoce accoppiata con una elevata prevalenza di diabete gestazionale, dato che colpisce più del 10% delle gravide di

queste popolazioni. Recenti lavori condotti nella popolazione dei Pima suggeriscono che il diabete gestazionale è responsabile dell'aumento del rischio di diabete per un peso alla nascita superiore a 4,5 kg. L'altra popolazione analizzata in questa review che mostra un'associazione positiva è quella dei giovani adulti canadesi che erano in maggioranza di origine bianca europea. La ragione di questo dato eccezionale rimane da chiarire. Questa popolazione mostra una prevalenza apprezzabile di macrosomia (8,8%), nonostante la prevalenza del diabete materno non fosse apprezzabilmente aumentata (3-4%). Tuttavia, i dati pubblicati sulla distribuzione dell'associazione tra peso alla nascita e DMT2 nella popolazione giovane adulta e nelle popolazioni native nord-americane restano ancora troppo limitati. Inizialmente è stato suggerito che l'associazione inversa tra peso alla nascita e malattia cronica potrebbe subire l'influenza dello stato socio-economico. In questa review l'aggiustamento per lo stato socio-economico non ha mostrato un impatto apprezzabile; un risultato simile è stato osservato per quanto riguarda l'associazione tra peso alla nascita e malattia coronarica.

L'importanza della crescita fetale e della nutrizione nella prevenzione delle malattie croniche è stata molto dibattuta negli anni. Il DMT2 ha una eziologia multifattoriale e possono essere attuate differenti misure per controllare i fattori di rischio. Le implicazioni per la salute pubblica della associazione inversa tra peso alla nascita e DMT2 sono importanti. Se il peso alla nascita è di per sé il nesso di causalità per il rischio di sviluppare la malattia diabetica, l'impatto sulla salute pubblica della modifica del peso alla nascita (basato sui risultati di questa review) potrebbe essere utile seppur modesto. Gli interventi sulla popolazione generale in grado di incrementare lievemente il peso alla nascita (circa 100-200 g) potrebbero tradursi in riduzioni del rischio di malattia di circa il 5-10%. Non è noto se il solo riscontro di un basso peso alla nascita abbia un impatto sulla salute pubblica più importante rispetto ad un sottostante disturbo della salute del feto dovuto alla malnutrizione. I risultati del *Dutch Hunger Winter Studies* mostrano che la malnutrizione materna ha un effetto metabolico indipendente dal solo impatto sul peso alla nascita. Tuttavia, resta ancora da dimostrare la loro influenza sul rischio di sviluppare DMT2.

La presente review fornisce una forte evidenza che la maggior parte della popolazione adulta mostra un'associazione inversa tra peso alla nascita e DMT2. L'incremento della prevalenza del sovrappeso e dell'obesità in molti Paesi comporterà un aumento del rischio di malattia e, soprattutto, si accompagnerà a un incremento della prevalenza dell'alterazione della tolleranza glicidica durante la gestazione. Il diabete gestazionale, infatti, si associa a un incremento del peso alla nascita e a un aumento del rischio di diabete nella prole. È quindi possibile che l'associazione positiva tra peso alla nascita e diabete, osservata nelle due popolazioni native nord-americane e nella popolazione di giovani adulti, diventerà un modello sempre più diffuso. Ciò è confermato dai recenti risultati ottenuti in bambini e adolescenti dell'isola di Taiwan che crescono in un ambiente dove sia l'obesità sia il DMT2 sono comuni sin dalla più tenera età e nei quali l'associazione peso alla nascita-DMT2 è fortemente positiva, sottolineando ulteriormente l'influenza del diabete materno su questa associazione nelle popolazioni contemporanee.

