

Possibile correlazione tra Diabete Gestazionale precoce e disturbi dello spettro autistico

Xiang AH, Wang X, Martinez MP, et al.

Association of maternal Diabetes with Autism in offspring

Jama 2015; 313(14):1425-1434

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio di coorte longitudinale retrospettivo che vuole indagare se sussiste un rischio di spettro autistico (ASD) associato a diabete materno nel corso della gravidanza e valutare, nei casi di diabete gestazionale, una eventuale correlazione con la durata di esposizione all' iperglicemia.

Popolazione

322.323 bambini nati negli ospedali dell' organizzazione "Kaiser Permanente" nel Sud della California (KPSC) tra l' 1/01/1995 e il 31/12/2009 da parto singolo tra la 28 e la 44 settimana di gestazione (S.G.) e seguiti successivamente secondo un programma sanitario che prevede controlli di salute periodici con somministrazione a 18 e 24 mesi di una CHAT modificata per lo screening di disturbi dello sviluppo tra cui l' ASD. I dati sono stati ricavati dai registri elettronici degli ospedali. I bambini sono stati seguiti dalla nascita fino al verificarsi di una delle seguenti situazioni: 1) diagnosi clinica di Autismo; 2) ultimo controllo del programma sanitario del KPSC; 3) morte dovuta a qualsiasi causa; 4) termine dello studio (31/12/2012). Sono stati esclusi i casi materni di diabete di tipo 1 ed ovaio policistico e 116.762 bambini in quanto non iscritti all' organizzazione KPSC all' età di un anno o affetti da anomalie congenite o per mancanza di dati.

Esposizione

Diabete materno definito secondo la classificazione ICD-9, suddiviso in:

1. diabete materno tipo 2 preesistente la gravidanza e trattato (6.496 bambini);
2. diabete materno gestazionale (GDM) diagnosticato mediante test da carico per os di glucosio e con test di tolleranza al glucosio. Questo gruppo è stato a sua volta suddiviso, a seconda dell' epoca della diagnosi, in insorgenza entro la 26^a S.G. (7.456 b.) o insorgenza successiva (17.579).

Outcomens/Esiti

Comparsa di disturbi dello spettro autistico (codice ICD-9 = 299.x) e comprendenti: il disordine autistico, la sindrome di Asperger ed altri disturbi pervasivi dello sviluppo non altrimenti specificati (PDD-NOS).

Tempo

I bambini compresi nell' analisi erano nati tra il 1995 ed il 2009.

Sono stati seguiti per un periodo medio di 5,5 anni fino al 31 dicembre 2012.

Risultati principali

Nei 322.323 bambini in studio sono stati individuati 3388 disturbi dello spettro Autistico: 115 esposti a Diabete di tipo 2 (su 6.496), 130 esposti a Diabete gravidico alla 26 settimana di gestazione o prima (su 7.456), 180 dopo la 26 settimana (su 17.579) e 2.963 non esposti a iperglicemia in gravidanza. L' incidenza annuale di ASD non corretta per fattori confondenti è stata pertanto di 3.26/1000 nel gruppo con diabete tipo 2 preesistente, 3.02/1000 nel gruppo con diabete gestazionale diagnosticato prima delle 26 settimane, 1.77/1.000 nel gruppo con diabete gestazionale diagnosticato dopo le 26 settimane, 1.77/1.000 nel gruppo dei non esposti. Dopo correzione per fattori confondenti (età materna, parità, educazione, reddito, razza/etnia, storia di comorbidità, preeclampsia/eclampsia, BMI prima della gravidanza, sesso, peso ed età gestazionale alla nascita) la presenza di diabete preesistente tipo 2 materno non risulta associato in maniera significativa al rischio di ASD (hazard ratio (HR) 1.21, IC 95% 0.97-1.52), mentre rimane significativa la correlazione con il diabete gravidico diagnosticato entro la 26^a settimana (HR 1,42 con IC 95% 1.15-1.74).

Conclusioni

Si è riscontrato un maggior rischio di disordini dello spettro autistico nei bambini esposti a Diabete gravidico diagnosticato entro la 26 settimana di gestazione, conseguente ad una possibile esposizione a iperglicemia misconosciuta e quindi non trattata, in una fase di criticità per lo sviluppo del cervello. Per contro il Diabete di tipo 2 in trattamento e controllato durante la gravidanza non presenta un rischio aumentato per malattie dello spettro autistico. Trattandosi di uno studio osservazionale, gli autori ribadiscono la impossibilità di estrapolare delle inferenze causali. Viene suggerita la necessità di precoci controlli della glicemia in gravidanza ed una maggior attenzione nell' indagare i disturbi dello spettro Autistico nei nati da madri con diagnosi precoce di diabete gravidico. Non è comunque stabilito se un trattamento precoce in gravidanza può ridurre il rischio di Spettro Autistico.

Altri studi sull' argomento

Una revisione sistematica condotta nel 2013 riguardante studi su diabete materno insorto prima o durante la gravidanza e rischio di disturbi dello spettro autistico nella prole, individua

178 lavori di cui 12 (3 studi di coorte e 9 studi caso controllo) vengono inclusi nella metanalisi [1]. Si tratta di una metanalisi senza significativa eterogeneità o publication bias. L'analisi per tipo di studio evidenzia associazioni significative: l'RR aggregato negli studi di coorte risulta di 1.48 (IC 95% 1.25–1.75, $p < 0.001$) ed in quelli caso controllo di 1.72 (IC 95% 1.24–2.41, $p < 0.001$). Gli autori concludono affermando che il diabete materno risulterebbe associato in modo significativo ad un aumentato rischio di autismo nei figli. Uno studio osservazionale longitudinale (Infant Feeding Practices Study II) sulla salute materno-infantile è stato condotto negli USA dal 2005 al 2007 [2]. Nel 2012 sono state ricontattate le madri per ottenere informazioni sulla salute dei bambini ed in 1311 coppie madre-figlio è stata esaminata l'associazione tra BMI materno pregravidico e comportamento psicosociale dei bambini. Lo sviluppo dei bambini era valutato in base a quanto riferito dalla madre ed in base al *Strengths and Difficulties Questionnaire*, alle pregresse diagnosi e alla segnalazione ai servizi di bisogni speciali. Dall'analisi dei dati, controllata per fattori socioeconomici e altri possibili fattori confondenti (diabete gestazionale, allattamento al seno, depressione postpartum, peso alla nascita), risulta che i figli di madri obese di classe 2-3 con BMI >35 , confrontati con i figli di mamme non obese, avevano una probabilità aumentata di: sintomi emotivi (odds ratio aggiustato [aOR] 2.24; IC 95% 1.27–3.98), problemi con i pari (aOR 2.07; 95% CI, 1.26–3.40), difficoltà psicosociali (aOR 2.17; 95% CI, 1.24–3.77), diagnosi di ADHD (aOR 4.55; 95% CI, 1.80–11.46), autismo o ritardo di sviluppo (aOR 3.13; 95% CI, 1.10–8.94), terapia per disturbi del linguaggio (aOR 1.93; 95% CI, 1.18–3.15), aumento di bisogni speciali (aOR 2.27; 95% CI, 1.09–4.73) e di servizi psicologici (aOR 1.99; 95% CI, 1.33–2.97). Uno studio californiano caso controllo condotto tra gennaio 2003 e giugno 2010 riguardante un gruppo di bambini da 2 a 5 anni (689 casi e 315 controlli) arruolati nello studio CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment), valuta se le condizioni metaboliche della madre durante la gravidanza (diabete, obesità, ipertensione) correlano con disturbi dello spettro autistico (ASD) e ritardo dello sviluppo (RD) nei figli [3]. Dei casi 517 presentano ASD e 172 RD. Lo studio rileva che le patologie metaboliche materne sono associate a problemi di neurosviluppo dei figli.

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio fornisce ulteriori informazioni sull'importanza dello stato di salute materno durante la gravidanza e sulle possibili ripercussioni della sua alterazione sulla salute del figlio.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio riproducibile, il disegno dello studio è chiaramente definito nelle sue varie parti. Nell'analisi si è tenuto conto di eventuali fattori confondenti anche se, come riconosciuto dagli stessi autori, è mancata la valutazione di alcuni fattori importanti quali la paternità, l'esposizione ad altri fattori intrauterini e postnatali e la suscettibilità genetica. Il follow-up risulta adeguato per l'esito indagato.

Esiti: importanti e ben definiti.

Conflitto di interesse: un autore ha ricevuto fondi da Autism Speaks, una organizzazione che sostiene la ricerca per lo studio delle cause e per la prevenzione e la terapia dell'autismo. Gli altri autori hanno dichiarato assenza di conflitto di interesse

Trasferibilità

Popolazione studiata: è la stessa dei nostri ambulatori. **Tipo di intervento:** i risultati dello studio, per quanto incerti, dovrebbero far riflettere sul fatto che anche noi pediatri venendo a contatto con parte delle donne fertili, abbiamo la possibilità di diffondere informazioni sulla importanza della salute della donna in epoca preconcezionale e durante la gravidanza (v. programmi "Pensiamoci prima" e "Genitori più"). Da ricordare anche come sia importante inserire la presenza di diabete gravidico, come anche di altre situazioni patologiche occorse durante la gravidanza, tra i fattori di rischio anamnestici dei nostri pazienti.

1. Xu G, Jing J, Bowers K et al. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Autism Dev Disord.* 2014;44(4):766-75
2. Jo H, Schieve LA, Sharma AJ et al. Maternal prepregnancy body mass index and child psychosocial development at 6 years of age. *Pediatrics.* 2015;135(5):e1198-209.
3. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics.* 2012;129(5):e1121-8.