

Età gestazionale e diabete di tipo 1: evidenze dal record linkage dei dati sanitari correnti svedesi



Sonia Brescianini, Lorenza Nisticò, Maria Antonietta Stazi

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Questo studio ha analizzato l'effetto dell'età gestazionale e del peso alla nascita, da soli o in combinazione, sul rischio di sviluppare diabete di tipo 1 (DT1) in una grande coorte di popolazione che includeva tutti i nati in Svezia in circa 40 anni. È stato utilizzato un approccio originale, esaminando la stessa popolazione prima con un disegno di coorte e poi con uno studio caso controllo innestato sulla coorte stessa, in cui i controlli sono i fratelli dei casi. Lo studio suggerisce che nascere pretermine tra 33 e 38 settimane di gestazione e post-termine rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di DT1; al contrario, i bambini nati molto pretermine (prima delle 33 settimane) o di più basso peso alla nascita avrebbero un rischio minore. Nascere non a termine probabilmente espone questi bambini a un diverso profilo epigenetico che potrebbe interferire con il loro stato di salute da bambini e da adulti. Finché non saranno chiariti i meccanismi che agiscono sulla vita intrauterina, sullo sviluppo del feto e su quali processi vengono interrotti e/o modificati quando avviene una nascita pretermine o dopo il termine, non riusciremo a trarre implicazioni cliniche dai risultati di questa ricerca. Piuttosto lo studio, oltre a mostrare un ottimo utilizzo delle fonti di dati disponibili, suggerisce la necessità di indagare i meccanismi eziologici già a partire dalla gravidanza e nelle prime fasi della vita.

Gli studi che utilizzano dati correnti su base di popolazione sono molto potenti e relativamente poco costosi. L'unico "prezzo" da pagare, in molte ma non in tutte le circostanze, è la minore qualità del dato.

This study investigated the effects of gestational age and birth weight on the risk of childhood type 1 diabetes (T1D) in a large population-based cohort including nearly all births in Sweden over four decades. A quite unique approach has been performed applying both cohort and sibling control designs within the same population.

The study suggests that late preterm and early term delivery are a risk factor for developing T1D; conversely, very preterm, post-term and lighter children would be at a lower risk. Being born not at term probably exposes these children to different epigenetic profiling that might interfere with their health status during childhood and adulthood. Until when these mechanisms will not be unraveled, clinical implications of these findings are not straightforward. On the contrary this study gave a nice example of registry data utilization for research and showed, once again, that etiological mechanisms of T1D are to be searched in pre-natal life as well as in early post-natal life.

Studies using registry-based current data are very powerful and relatively inexpensive. The only "price" to pay is the lower data quality even though this is not always the case.

Recensione dell'articolo: Khashan AS, Kemy LC, Lundholm C, et al. Gestational age and birth weight and the risk of childhood type 1 diabetes: a population-based cohort and sibling design study. Diabetes Care 2015;38:2308-15.

Introduzione al tema

Il diabete di tipo 1 (DT1) è fra le più comuni malattie croniche che insorgono in età pediatrica e rappresenta un grosso peso per i piccoli pazienti, le loro famiglie e il sistema sanitario. La patologia è dovuta alla distruzione immuno-mediata delle cellule beta-pancreatiche che producono l'insulina, con conseguente deficit di questo ormone che, regolando i livelli di glucosio ematico, è indispensabile per il bilancio energetico di cellule e tessuti.

Stiamo naturalmente parlando di una malattia multifattoriale. La grande variazione geografica dell'incidenza del DT1, riportata sia a livello mondiale che all'interno di regioni più circoscritte [1], è in parte attribuibile alla ben documentata componente genetica di questa patologia. Oltre al pluricitato complesso HLA, negli ultimi 20 anni sono stati scoperti più di 50 geni implicati nella suscettibilità al DT1 (<https://t1dbase.org/>). D'altra parte però proprio l'aumento dell'incidenza registrato a livello globale nelle ultime decadi (circa il 3% per anno) è indicativo di un crescente ruolo della componente ambientale – quella genetica non può essersi modificata drasticamente in così poco tempo! – che, oltre a fungere da trigger di malattia in individui genetica-

mente suscettibili, renderebbe anche ragione dell'aumentato numero di nuovi casi di malattia in individui con un profilo HLA di basso rischio [2].

Cambiamenti quindi in esposizioni ambientali e in stili di vita nelle ultime decadi potrebbero rendere conto della variazione di incidenza del DT1. Diversi studi hanno inoltre mostrato che il trend in crescita del DT1 sia in particolare "sostenuto" dall'aumento dei casi nelle fasce di età più giovani [3]. L'attenzione è quindi rivolta verso quei fattori di rischio che "operano" durante la gravidanza (infezioni gestazionali, esposizioni a tossici ambientali, BMI e diabete della madre) o nelle fasi pre- e perinatali (esposizione al microbiota materno, tipo di parto), e agli endofenotipi a essi correlabili quali il peso alla nascita, l'età gestazionale e la combinazione dei due (peso per età gestazionale).

Nonostante siano state condotte diverse meta-analisi [4,5] che prendono in considerazione l'associazione tra peso alla nascita, età gestazionale e DT1, rimane ancora molta incertezza sul nesso di causalità.

Lo studio di Ali Khashan e collaboratori, pubblicato lo scorso dicembre su *Diabetes Care* [6], indaga l'effetto dell'età gestazionale, del peso alla nascita e della combinazione dei due sul rischio di sviluppare il DT1 entro i 15 anni di età. Lo fa in due fasi, utilizzando un approccio innovativo. Dapprima esamina tutti i nati in Svezia durante un periodo di quasi quaranta anni (più di 3 milioni e 600mila bambini nati tra gennaio 1973 e dicembre 2009), recuperando dallo *Swedish Medical Birth Register* le informazioni relative al parto e dallo *Swedish National Patient Register* le diagnosi di DT1 durante tutto il periodo dello studio (circa 14mila casi). Successivamente, in questa coorte (più di 42 milioni di anni-persona) stima l'incidenza della patologia e i rischi relativi nelle varie categorie di età gestazionale e peso alla nascita, al netto di altri fattori riportati nei certificati di nascita. Effettua infine uno studio caso-controllo innestato nella coorte, utilizzando come controlli i fratelli non affetti dei casi di DT1 (sibling study). Ciò consente di controllare, nella stima delle associazioni trovate nello studio di coorte, l'eventuale effetto confondente dovuto a fattori genetici o comunque familiari.

Risultati principali

I risultati principali di questo studio (Tabella 1) possono essere suddivisi in 3 sezioni, a seconda della caratteristica che potrebbe influenzare lo sviluppo di DT1: l'effetto dell'età gestazionale, l'effetto del solo peso alla nascita, l'effetto del peso alla nascita per età gestazionale (peso appropriato per età gestazionale, AGA; basso peso per età gestazionale, SGA; alto peso per età gestazionale, LGA).

Età gestazionale

L'età gestazionale è associata al rischio di sviluppare il DT1. Infatti, nascere da 33 a 38 settimane conferisce un rischio maggiore rispetto a nascere a 39-40 settimane. In particolare, i bambini nati a 34 settimane (analisi supplementari) sembrano avere il rischio più alto di sviluppare il DT1 entro i 15 anni (RR=1,27; IC 95%: 1,05-1,53). Protetti sono invece i bambini che nascono molto pretermine (prima di 33 settimane) e oltre il termine (da 41 settimane in poi). Tutte queste associazioni sono state confermate nell'analisi sui fratelli, suggerendo che i fattori strettamente legati alla famiglia (genetici o esposizioni comuni ai fratelli) non hanno agito da confondimento.

Peso alla nascita

Bambini nati con peso molto basso (<1500 grammi) hanno un minor rischio di sviluppare il DT1. Questa associazione rimane significativa quando studiata nei fratelli, ma non lo è più se l'odds ratio è calcolato al netto dell'età gestazionale. Nessuna altra categoria di peso alla nascita risulta essere associata al DT1; tutti i valori infatti sono molto prossimi a 1 e gli intervalli di confidenza includono l'unità.

Peso alla nascita per età gestazionale

Nell'analisi di coorte i bambini SGA hanno un rischio significativamente minore di quelli AGA, mentre i bambini LGA hanno un rischio significativamente aumentato. Quando studiata nell'analisi dei fratelli, l'associazione è stata confermata per gli SGA ma non per gli LGA. Questo suggerisce che l'associazione fra diabete e LGA è, almeno in parte, dovuta a fattori comuni ai due fratelli (genetici e/o ambientali).

Valutazione metodologica

Gli Autori ricostruiscono la coorte di soggetti nati in Svezia dal 1973 al 2009 attraverso la base di dati generata da uno strumento analogo al nostro CEDAP (certificato di assistenza al parto). Fanno poi un *record linkage* fra tale base di dati e le diagnosi di DT1 prima dei 15 anni di età riportate nello stesso periodo nel Registro nazionale delle diagnosi (simili alle nostre SDO). Nella stessa coorte innestano uno studio caso-controllo dove per ogni bambino con diagnosi di DT1 (caso), il controllo è il fratello non diabetico (*sibling study*). La de-

TABELLA 1 Risultati principali dello studio

	Analisi di coorte		Analisi dei siblings	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Età gestazionale (settimane)				
22-32	0,67	0,53-0,84	0,57	0,39-0,83
33-36	1,18	1,09-1,28	1,16	1,02-1,32
37-38	1,12	1,07-1,17	1,10	1,03-1,18
39-40	1	–	1	–
41+	0,87	0,83-0,90	0,93	0,87-1,00
Peso alla nascita (grammi)				
<1500	0,66	0,51-0,96	0,50	0,31-0,80
1500-2499	0,95	0,88-1,08	0,94	0,80-1,12
2500-2999	1,02	0,95-1,06	1,03	0,94-1,13
3000-3999	1	–	1	–
4000-5500	1,01	1,01-1,11	0,94	0,87-1,01
Peso per età gestazionale				
AGA	1	–	1	–
SGA	0,83	0,75-0,93	0,83	0,69-0,99
LGA	1,14	1,04-1,24	1,00	0,87-1,15

Dati aggiustati per: età del bambino alla diagnosi, anno di nascita, età materna al parto, istruzione materna, indice di massa corporea della madre, paese di origine, diabete prima della gravidanza, diabete gestazionale e sesso del bambino.

scrizione dei soggetti di controllo lascia spazio a qualche ambiguità; infatti, in punti diversi del testo, sono definiti sia fratelli senza DT1 *tout court* che fratelli che non avevano sviluppato DT1 all'età in cui il fratello con DT1 era stato diagnosticato.

Le stime dei tassi di incidenza del DT1 e dei rischi relativi sono state effettuate con delle tecniche statistiche standard.

Nello studio di coorte viene utilizzata una analisi statistica multivariata, la regressione di Poisson, che appartiene alla categoria dei modelli lineari generalizzati (GLM) e che consente di modellare dati da tabelle di contingenza. Utilizzando una variazione del modello classico, gli Autori stimano i rischi relativi di sviluppare DT1 per ogni variabile di interesse. Nello studio caso-controllo (o "sibling study") viene invece utilizzata una regressione logistica condizionata in cui a ogni caso (bambino con DT1) si associa il fratello senza DT1 (controllo). Questa analisi ci aiuta a capire se l'associazione trovata nella prima fase dello studio possa essere dovuta a fattori familiari che i fratelli hanno condiviso, siano essi genetici o ambientali. Infatti, se l'associazione è significativa nella prima analisi ma non nella seconda si può dire che tale associazione è, almeno in parte, spiegata da fattori familiari, che i due fratelli hanno condiviso.

In questo studio sono stati esclusi i gemelli. Condividiamo questa scelta nello studio di coorte perché i gemelli nascono tendenzialmente più precocemente, ma per motivi diversi dai neonati singoli (interessante sarebbe

stato un confronto fra gemelli e singoli e vedere se l'età gestazionale si comporta allo stesso modo come fattore di rischio per DT1); per quanto riguarda lo studio caso-controllo, i gemelli avrebbero invece permesso un migliore aggiustamento per fattori familiari; ciò probabilmente non è stato fatto per problemi di numerosità campionaria, essendo i gemelli circa 1,6% dei parti totali negli anni 2000 (<http://www.demographic-research.org/volumes/vol11/15/11-15.pdf>).

Punti di forza

Il primo punto di forza di questo lavoro è stata la possibilità di effettuare dei linkage su Registri di dati sanitari correnti, con dati prospettici di popolazione funzionanti da molti anni. I Paesi del nord Europa vantano lunghe tradizioni in questo senso, anche se la legislazione sulla privacy, a livello europeo, sta ponendo dei limiti alla possibilità di accesso ai vari database.

Le diagnosi di diabete sono definite secondo le classificazioni ICD-8, -9 e -10 ed è disponibile una data precisa di esordio.

Tutte le analisi sono state condotte tenendo conto di una serie di possibili fattori di confondimento rilevabili dai dati correnti, e quindi non soggette a bias di "ricordo".

La notevole mole di dati (tanti soggetti e tante informazioni per soggetto) ha consentito di effettuare alcune analisi essenzialmente in campioni più omogenei, come per esempio i bambini nati con peso appropriato per età gestazionale (AGA) o nati da madri che non

COSA ABBIAMO IMPARATO

Gli studi con dati da Registri su base di popolazione sono molto potenti e relativamente poco costosi. Nascere da 33 a 38 settimane di gestazione e dopo le 40 conferisce un rischio maggiore di sviluppare diabete di tipo 1.

Anche quando il rischio relativo risulta statisticamente significativo, l'aumento di rischio per le categorie indicate è modesto.

Le implicazioni cliniche non saranno esplicite finché non saranno chiariti i meccanismi che agiscono nel periodo periconcezionale e nella vita intrauterina, e su quali processi vengono interrotti e/o modificati quando avviene una nascita pretermine.

avevano il diabete prima della gravidanza o sviluppato il diabete in gravidanza. Molti dei risultati rimangono confermati anche in questi sottogruppi, fornendo robustezza all'analisi complessiva.

Ultimo, ma non per ordine di importanza, è la possibilità di effettuare l'analisi dei fratelli (*siblings*), cosa non sempre facile quando si tratta di dati da Registro.

Criticità

La prima criticità è una diretta implicazione del primo punto di forza. Infatti, i dati correnti sono esaurienti, su base di popolazione, e sono raccolti in modo prospettico, ma sono al tempo stesso e per loro natura molto rigidi e di qualità inferiore rispetto a quelli raccolti nell'ambito di studi *ad hoc*. In particolare, per questo studio, vorremmo sottolineare la non disponibilità di informazioni su alcuni fattori di possibile confondimento, quali per esempio gli stili di vita della madre prima della gravidanza (ad esempio attività fisica), l'alimentazione e l'incremento di peso durante la gravidanza, nonché di altre variabili che riguardano l'intera famiglia (abitudini alimentari ecc.). L'analisi di regressione per dati appaiati (analisi dei *siblings*) in parte risolve questo problema, anche se i fratelli non sono appaiati per tutte le esposizioni di interesse; ad esempio non hanno condiviso quei fattori che cambiano all'interno di una famiglia da una gravidanza all'altra.

L'analisi sul solo peso alla nascita (tabella 4 del lavoro originale) risulta essere ridondante in quanto peso alla nascita ed età gestazionale sono collineari. Più interessante sarebbe stato utilizzare un solo modello in cui inserire sia l'età gestazionale che lo z-score del peso per età gestazionale. Questo avrebbe consentito di avere, in un solo modello, tutte e 3 le caratteristiche analizzate dagli Autori. In termini di interpretazione clinica dei risultati ottenuti, gli Autori non si soffermano a fornire ipotesi che spieghino l'effetto protettivo di nascere al di sotto delle 33 settimane. Un'ipotesi plausibile potrebbe essere una sorta di selezione prenatale o postnatale, ossia un'abortività o mortalità elevata che "seleziona" in modo differenziale tra gruppi a rischio già in epoche precoci di

gestazione o in periodo perinatale. Tale effetto selettivo potrebbe non aver luogo a età gestazionali più avanzate. Inoltre, gli Autori non riportano i motivi delle nascite pretermine, probabilmente perché non sono disponibili nei dati da Registro. Conoscere le cause potrebbe fornire qualche spunto interpretativo sul diverso effetto del nascere a differenti età gestazionali e sviluppo di DT1.

Qualche considerazione finale

Perché la nascita prima o dopo il termine della gravidanza dovrebbe modificare (ridurre/aumentare) il rischio di sviluppare il DT1?

La gravidanza è un periodo cruciale, caratterizzato dal succedersi di meccanismi ben coordinati temporalmente e spazialmente, indispensabili per lo sviluppo degli organi e dei tessuti e per l'accrescimento del feto. Un ruolo rilevante è ricoperto dalla modulazione epigenetica del patrimonio genetico che accende e spegne geni rendendoli sensibili o insensibili ai segnali portati da altre molecole. La modulazione epigenetica si attua attraverso vari meccanismi che includono gli RNA non codificanti, le modificazioni degli istoni e la metilazione del DNA. Quest'ultima ha un pattern tessuto-specifico, differisce tra i gemelli mono- e dizigoti anche alla nascita, ed è in parte ereditabile ma anche modificata da diverse esposizioni ambientali. Tra i fattori ambientali che sono in grado di influenzare gli esiti di salute del bambino attraverso la modificazione dello stato di metilazione del DNA il più noto, probabilmente, è l'acido folico, una vitamina donatrice di gruppi metilici, la cui assunzione preconcezionale riduce il rischio di difetti congeniti del tubo neurale [7]. Anche la grave mancanza di cibo durante specifici periodi della gravidanza [8], il diabete gestazionale [9] e un BMI pregravidico anormale [10] sono in grado di modificare il profilo di metilazione globale o di geni specifici del DNA della prole. È quindi possibile che durante la gravidanza avvenga una parziale programmazione degli esiti di salute nella vita postnatale, incluso il DT1. Questa ipotesi è suggerita anche da un altro studio eseguito, con un approccio diverso, su una coorte di gemelli diabetici italiani, dal quale emerge che circa metà della varianza nella suscettibilità al DT1 è spiegata da fattori non ereditabili condivisi dalla coppia di gemelli e che sono identificati con la vita intrauterina e la vita postnatale precoce [11]. È quindi la nascita al di fuori del termine normale che "fissa" alcune condizioni (modificazioni epigenetiche, microbiota materno, ecc.) che modificano il rischio di DT1? Oppure sono specifiche esposizioni che agendo durante la gestazione (infezioni virali, sostanze chimiche ecc.) ne modificano la durata e anche il rischio postnatale di DT1?

Non abbiamo una risposta. Finché non saranno chiariti i meccanismi che agiscono nel-

la vita intrauterina sullo sviluppo del feto e i processi che vengono presumibilmente interrotti e/o modificati quando avviene una nascita pretermine, o dopo il termine, difficilmente potremo trarre implicazioni cliniche da questo tipo di risultati. Piuttosto, lo studio oltre a mostrare un ottimo utilizzo delle fonti di dati disponibili, suggerisce, ancora una volta, la necessità di ricercare i meccanismi eziologici a partire dalla gravidanza (e anche prima del suo inizio) e non solo dai primi mesi di vita.

Conflitto d'interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interessi.

✉ sonia.brescianini@iss.it

1. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
2. Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diab Care* 2008;31:1546-9.
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-2020: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-33.
4. Li S, Zhang M, Tian H, Liu Z, Yin X, Xi B. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev* 2014;15:804-11.
5. Harder T, Roepke K, Diller N, Stechling Y, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight, early weight gain, and subsequent risk of type 1 diabetes: systematic review and metaanalysis. *Am J Epidemiol* 2009;169:1428-36.
6. Khashan AS, Kenny LC, Lundholm C, et al. Gestational age and birth weight and the risk of childhood type 1 diabetes: a population-based cohort and sibling design study. *Diabetes Care* 2015;38:2308-15.
7. Mastroiacovo P, Corchia C. Riflessioni sulla prevenzione primaria dei difetti del tubo neurale in Italia e spunti per una raccomandazione basata sulle evidenze più recenti. *Quaderni acp* 2016;23:20-3.
8. Heijmans B, Tobi E, Stein A, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17046-9.
9. Finer S, Mathews C, Lowe R, et al. Maternal gestational diabetes is associated with genome-wide DNA methylation variation in placenta and cord blood of exposed offspring. *Hum Mol Genet* 2015;44:1-31.
10. Sharp G, Lawlor D, Richmond R, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol* 2015;44:1288-304.
11. Nisticò L, Iafusco D, Galderisi A, et al. Emerging effects of early environmental factors over genetic background for type 1 diabetes susceptibility: evidence from a Nationwide Italian Twin Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1483-91.