

PROFILO ENDOCRINO-METABOLICO IN COPPIE DI GEMELLI

Ambra Bartoli, Laura Serino, Antonio Boldrini, Paolo Ghirri
 UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Dipartimento Materno-Infantile,
 Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

A partire dalle prime osservazioni dell'epidemiologo inglese D. Barker negli anni '80, numerosi studi hanno evidenziato l'associazione tra basso peso alla nascita e aumentato rischio di complicanze metaboliche e cardiovascolari in età adulta (obesità, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, stroke, diabete tipo 2) (1-2).

Il fenotipo risparmiatore (*thrifty phenotype*) è stato ipotizzato essere alla base di questa documentata associazione (3). Secondo questo modello etio-patogenetico, il feto esposto ad una condizione di malnutrizione intrauterina si troverebbe costretto a dirigere i pochi nutrienti disponibili in favore della sopravvivenza di organi vitali come il cervello, a scapito di altri tra cui pancreas e muscolo, e a scapito dell'accrescimento, dando così luogo ad una restrizione di crescita intrauterina (*Intrauterine Growth Restriction*, IUGR). Quando tutto ciò avviene in periodi critici per la crescita embrio-fetale, cioè periodi caratterizzati da un rapido accrescimento cellulare, può determinare complicanze metaboliche a lungo termine, che rappresenterebbero l'effetto della riprogrammazione endocrina (*reprogramming*) avvenuta durante la vita fetale (1).

Gli studi sperimentali condotti fino ad oggi hanno mostrato che la ridotta sensibilità all'insulina è uno degli elementi centrali alla base della documentata associazione, come è stato evidenziato nei soggetti nati piccoli per l'età gestazionale già in età pre-puberale e infantile (4-6), anche se alla nascita questi neonati presentano una sensibilità all'insulina aumentata rispetto ai nati di peso adeguato (7).

Tuttavia l'esatto ruolo dell'ambiente intrauterino e dei fattori genetici nel determinismo di tali alterazioni metaboliche non è ancora completamente chiarito. Inoltre sappiamo che i nati da gravidanza gemellare presentano rispetto ai nati da gravidanza singola, un aumentato rischio di andare incontro ad alcune complicanze, tra cui il basso peso alla nascita e la prematurità (8, 9). Proprio per tale motivo, i gemelli e in particolare quelli discordanti per il peso alla nascita (gemelli in cui vi sia una significativa differenza in peso), rappresentano un modello ideale e offrono un'opportunità unica per studiare le relazioni tra fattori genetici e ambientali nella determinazione di alcune caratteristiche come l'accrescimento staturponderale e il profilo endocrino-metabolico.

Nell'Unità Operativa di Neonatologia di Pisa abbiamo condotto uno studio su coppie di gemelli discordanti per il peso alla nascita, analizzati in età prescolare, di cui riportiamo i dati preliminari relativi alla sensibilità all'insulina, alla pressione arteriosa, ai livelli di leptina e allo stato minerale osseo.

Le coppie di gemelli discordanti considerate erano costituite da un bambino nato SGA (*Small for Gestational Age*, con peso alla nascita < 10° centile per età gestazionale e sesso) e l'altro AGA (*Adequate for Gestational Age*, di peso compreso tra il 10° e il 90° centile, in base ad opportuni standard antropometrici di riferimento), con una differenza in peso tra i due superiore al 15% (10). È infatti ben noto che la discordanza in peso presenta una relazione diretta con il rischio di *outcome* a lungo termine sfavorevole, soprattutto nel gemello di peso inferiore e per età gestazionali alla nascita più basse (11, 12).

Il nostro studio preliminare è stato condotto su 34 coppie di gemelli discordanti nati da gravidanza bicoriale (in modo da poter eliminare le variabili riconducibili a fattori ambientali materni durante l'accrescimento intrauterino), con una età gestazionale alla nascita ≥ 34 settimane e un'età al momento dello studio compresa tra 2 e 6 anni (la zigosità è stata considerata valutando il sesso, il gruppo sanguigno e markers genetici specifici).

Abbiamo analizzato i parametri antropometrici mediante una visita ambulatoriale, il profilo lipidico e ormonale mediante un prelievo ematico, e per la valutazione dello stato minerale osseo abbiamo utilizzato una metodica non invasiva: la densitometria quantitativa ad ultrasuoni (*Quantitative Ultrasound*, QUS). Questa è stata applicata a livello delle falangi prossimali della mano, esaminando due parametri densitometrici che misurano la velocità e il tempo di trasmissione del segnale attraverso il tessuto osseo (*Amplitude Dependent Speed of Sound*, AD-SoS e *Bone Transmission Time*, BTT).

Per quanto riguarda i parametri auxologici, il peso, la lunghezza e il BMI al momento dello studio erano inferiori nei bambini nati SGA, rispetto agli AGA, ma soltanto il peso SDS (*Standard Deviation Score*, o meglio il valore del peso corretto sulla base dell'età e del sesso del soggetto in esame) risultava significativamente più basso, indicando che era avvenuta una crescita di recupero, seppure non ancora completata.

Per quanto riguarda il profilo lipidico, nei bambini nati piccoli soltanto i trigliceridi risultavano significativamente più elevati tra i parametri considerati, mentre la sensibilità all'insulina risultava ridotta (il rapporto Glicemia/Insulina e QUICKI (*Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*) più bassi, HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment*) più alto con aumentati livelli di IGF-I e leptina. Abbiamo ipotizzato che gli aumentati livelli di IGF-I possano essere attribuiti alla crescita di recupero, mentre i livelli di leptina potrebbero indicare un'aumentata massa grassa nei gemelli nati SGA, indipendentemente dal peso attuale e dal BMI.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa (PA), la PA sistolica risultava significativamente maggiore nei gemelli nati SGA, anche se i valori rientravano nel range di normalità sulla base dell'età. La valutazione dello stato minerale osseo ha evidenziato una differenza significativa per la variabile BTT, che risultava aumentata nei nati SGA, e un aumento, anche se non significativo, dell'AD-SoS nei gemelli SGA rispetto agli AGA. Le analisi di correlazione eseguite tra i parametri in oggetto non hanno mostrato correlazioni significative tra i parametri BTT, AD-SoS, IGF-I e leptina nei due gruppi di bambini nati SGA e AGA. Le relazioni tra parametri di sensibilità all'insulina, leptina e stato minerale osseo sono attualmente oggetto di notevole interesse in letteratura, con risultati non concordi (13). Alcuni studi suggeriscono che la leptina in una fase precoce possa avere un effetto anabolico sull'osso, mentre ad alte dosi possa avere un effetto opposto (14).

Dal nostro studio è emerso che i bambini nati piccoli hanno una ridotta sensibilità all'insulina e aumentati livelli di leptina in presenza di un peso SDS e un BMI inferiori rispetto ai loro gemelli nati di peso adeguato, in accordo con i dati della letteratura (15, 16). I parametri densitometrici ossei potrebbero riflettere nei pazienti SGA modificazioni della geometria ossea in determinate epoche dell'accrescimento, che potrebbero portare all'acquisizione di un maggiore spessore e area corticale (in particolare a livello delle falangi della mano) (17).

In conclusione, i dati di questo studio preliminare condotto su coppie di gemelli sembrano confermare quanto riportato in letteratura riguardo all'aumentata deposizione di tessuto adiposo a livello centrale, al progressivo sviluppo di insulino-resistenza e alle modificazioni nella geometria ossea nei nati di basso peso.

Saranno necessari studi di follow-up a lungo termine in queste coppie di gemelli che includano ulteriori valutazioni della sensibilità all'insulina e della composizione corporea (per

verificare la distribuzione dei depositi di tessuto adiposo) al fine di istituire eventuali interventi preventivi e terapeutici precoci.

Bibliografia

1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
2. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7.
3. Barker DJ. Fetal origins of coronary disease. *BMJ* 1995;311:171-4.
4. Ibanez L. *et al.* Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-up Weight Gain in Small for Gestational Age Children *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91(6):2153-8.
5. Verkauskiene R. *et al.* Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2007;157:605-12.
6. Fowden A.L. and Forhead A.J. Endocrine mechanisms of intrauterine programming *Reproduction* 2004;127:515-26.
7. Ghirri P, Ladaki C, Bartoli A, Scirè G, Vuerich M, Spadoni GL, Maiorana A, Geremia C, Boldrini A, Cianfarani S. Low birth weight for gestational age associates with reduced glucose concentrations at birth, infancy and childhood. *Horm Res.* 2007;67(3):123-31.
8. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2004;18(4):613-23.
9. Blickstein I, Kalish RB. Birthweight discordance in multiple pregnancy. *Twin Res.* 2003;6(6):526-31.
10. Gagliardi L, Macagno F, Pedrotti D, Coraiola N, Furlan R, Agostini L, Milani S. Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana Nord-Orientale. *Riv Ital Ped* 1999;25:159-69.
11. Bagchi S, Salihu HM. Birth weight discordance in multiple gestations: occurrence and outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(4):291-6.
12. Appleton C. *et al.* Near term twin pregnancy: clinical relevance of weight discordance at birth. *J Perinat Med* 2007;35:62-6.
13. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporos Int.* 2008;19(7):905-12.
14. Martin A, David V, Malaval L, Lafage-Proust MH, Vico L, Thomas T. Opposite effects of leptin on bone metabolism: a dose-dependent balance related to energy intake and insulin-like growth factor-I pathway. *Endocrinology.* 2007;148(7):3419-25.
15. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, Soto N, Iñiguez G, Dunger DB. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia.* 2005;48(12):2609-14.
16. Ibanez L. *et al.* Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-Up Weight Gain in Small for Gestational Age Children *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2153-8.
17. Chen M. *et al.* Bone ultrasound velocity in small- versus appropriate for gestational age preterm infants. *J Perinat Aug* 2007;27(8):485-9.