UPPSALA
UNIVERSITET

Löper barn till kvinnor med gestationsdiabetes högre risk att drabbas av fetma?

Moa Nordin

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2016
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Löper barn till kvinnor med gestationsdiabetes högre risk att drabbas av fetma?

Moa Nordin

Självständigt arbete i biologi 2016

Sammandrag

Diabetes är ett samlingsnamn för flera sjukdomstillstånd som alla definieras av höga glukoshalter i blodet. Gestationsdiabetes (GDM) innebär en nedsatt glukostolerans som först detekteras under graviditeten och upphör därefter. Orsaken till uppkomsten av GDM är inte fastställt men forskning har visat att de förändrade hormonnivåerna av östrogen och progesteron tillsammans med andra hormon har en påverkan. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om barn till mödrar som under graviditeten utvecklar GDM löper en större risk att utveckla fetma. Det finns starkt stöd för att barn till kvinnor med GDM i högre grad utvecklar övervikt i senare ålder men orsaken till detta är fortfarande inte fastställd. Det finns många studier inom ämnet som har presenterat motsägelsefulla resultat där den enskilda faktorn GDM diskuteras som en möjlig förklaring till övervikten, men även genetiska aspekter och yttre faktorer som moderns kroppsfettprocent, social standard samt levnadsvanor som potentiella förklaringar. Det som kan konstateras är att övervikt och diabetes är två komplexa hälsotillstånd som påverkas av många faktorer. Uppkomst och orsak är svåra att studera då det är många faktorer som spelar in. Forskare är överens om att det krävs mer forskning inom ämnet då det är en hälsoepidemi som drabbat hela världen.

Inledning

Övervikt och fetma är bland de största hälsohoten i världen och klassas som en världspandemi. Idag bor de flesta människorna i länder där fetma dödar fler människor än undervikt och andelen fortsätter att öka. År 2013 var 42 miljoner barn under fem år överviktiga eller led av fetma och dessa barn löper större risk att i vuxen ålder drabbas av många livshotande följdsjukdomar så som hjärt- och kärlsjukdomar och diabetes (Whitaker *et al.* 1998,WHO 2014).

BMI-ett mått på övervikt

Body mass index (BMI) är ett mått på förhållandet mellan längd och vikt hos individen och med detta index kan man avgöra om personen lider av övervikt eller fetma vilket är en onormal ackumulering av kroppsfett som kan vara hälsofarlig. BMI räknas ut genom att dela individens vikt i kilogram på individens längd i meter i kvadrat. Om värdet som erhålls är under 18,5 så klassificeras individen som underviktig. Ett värde mellan 18,5 och 24,9 anses normalt och värden över 25 klassificeras som övervikt eller fetma. Fetma är en högre andel kroppsfett än övervikt (WHO 2014).

Diabetes

Diabetes är ett samlingsnamn för flera sjukdomstillstånd som alla har gemensamt att den drabbade har höga glukoshalter i blodet på grund av ofullständig insulinproduktion och/eller insulinresistens samt förhöjda glukagon-nivåer. Genom kosten får vi i oss glukos som är en sockermolekyl och en av våra viktigaste energikällor. Glukos cirkulerar i blodet och dess koncentration regleras främst av de två hormonerna insulin och glukagon som båda utsöndras av celler i bukspottkörtel. Insulin utsöndras efter intag av föda och signalerar till kroppens celler att ta upp och lagra glukoset och på så sätt sänks glukoskoncentrationen i blodet. När kroppen behöver energi frigörs glukagon som har motsatt effekt mot insulin och frisätter

glukoslagren vilket leder till en ökad glukoshalt i blodet (Yang Zhang De Marinis 2010, Campbell *et al*. 2011). Mekanismerna kring hur insulin reglerar transporten av glukos in i cellen är inte helt fastställt. Insulin påverkar flera cellulära processer och en viktig del är att insulin ökar koncentrationen av Glut4-protein i plasmamembranet som ökar upptaget av glukos (Chang *et al.* 2004).

Diabetes delas upp i diabetes typ I eller diabetes typ II beroende på orsaken till den höga glukoskoncentrationen i blodet. Diabetes typ I är en autoimmun sjukdom där kroppens egna immunförsvar bryter ned de insulinproducerande β-cellerna i bukspottkörteln. Anledningen till detta är fortfarande oklar. Vid diabetes typ II kan kroppen inte producera tillräckligt med insulin för att mätta kroppens behov eller så kan kroppen inte utnyttja det insulin som den själv producerar, kroppen har då utvecklat en resistens (Campbell *et al.* 2011). Ålder och fetma ökar risken för att utveckla diabetes typ II (WHO 2014)

Gestationsdiabetes- Ett hot mot den globala hälsan?
En relativt okänd form av diabetes typ II är gestationsdiabetes (GDM: gestational diabetes mellitus) även kallad graviditetsdiabetes. Tillståndet drabbar enbart gravida kvinnor och definieras av höga glukoshalter i blodet hos kvinnor som innan graviditeten inte uppvisat några tecken på diabetes. Detta är en livshotande sjukdom ifall den förblir obehandlad (Campbell *et al.* 2011, Hanafi *et al.* 2016).

Diabetes, precis som fetma, är ett sjukdomstillstånd som för med sig många hälsorisker. Dessa globala epidemier fortsätter att breda ut sig och är därför ett viktigt och relevant område att studera. Många studier har undersökt om fetma och GDM hos modern påverkar fostrets utveckling och barnets långsiktiga hälsa (Gillman *et al.* 2003). De flesta forskare inom ämnet är överens om att det finns en ökad risk för övervikt hos barn till kvinnor med GDM och de flesta studier visar på en signifikant skillnad för att barn till mödrar med GDM i högre grad utvecklar fetma under barndomen. Det som delar forskarvärlden är orsakerna till uppkomsten av fetma hos dessa barn, där det råder skilda meningar kring vilka faktorer som påverkar förekomsten av den övervikt som barnen uppvisar. Det finns i huvudsak två hypoteser. Antingen påverkar miljön i livmodern fostrets utveckling där skillnaden i miljö hos kvinnor med GDM leder till en ökad risk för fetma hos barnet eller så har detta ingen särskild betydelse utan det är andra faktorer som spelar roll. Dessa innefattar genetiska aspekter och yttre faktorer som social standard samt levnadsvanor som överförs från föräldrarna (Pettitt *et al.* 1987, Dabelea *et al.* 2000, Lawlor *et al.* 2011).

I denna litteraturstudie vill jag undersöka om risken för fetma ökar hos barn till mödrar som har haft gestationsdiabetes under graviditeten och om det är direkt kopplat till sjukdomstillståndet. Om ett sådant samband kan påvisas skulle det kunna leda till en ökad förståelse för vikten av kontroller av gravida kvinnor för att upptäcka och behandla GDM hos dessa mödrar och minska risken för hälsoeffekter hos både barn och moder som påverkas av detta syndrom. Som tidigare nämnts är fetma en världspandemi liksom diabetes och nyligen har barn till mödrar med GDM beskrivits som ett hot mot den långsiktiga globala hälsan och att behandling av GDM kommer gynna de kommande generationernas hälsa (Mitanchez *et al.* 2014).

Gestationsdiabetes och dess långsiktiga effekter på barnet

Uppkomst och förekomst av GDM

GDM innebär som tidigare nämnts en nedsatt glukostolerans som först upptäcks under graviditeten. Det är den vanligaste formen av metabolisk störning hos gravida kvinnor och som oftast upptäcks i vecka 24 till vecka 28 av graviditeten. Globalt förekommer GDM hos 16,9% av alla gravida kvinnor i åldrarna 20 till 49 år. Majoriteten av dessa kvinnor bor i låg- och medelinkomstländer och av de kvinnor som bor i låginkomstländer får bara hälften den vård de behöver under graviditeten (Guariguata *et al.* 2014). Fetma är en riskfaktor för att utveckla GDM och på grund av den ökande andelen överviktiga kvinnor i världen så kan det noteras att antalet kvinnor som utvecklar GDM blir allt vanligare (Jolly *et al.* 2003)

Orsaken till GDM är inte helt fastställd men de hormonförändringar som sker under graviditeten har en påverkan. Även under normala graviditeter ökar koncentrationen av hormonerna östrogen och progesteron vilka är associerade med en minskad känslighet för insulin. Denna hormonförändring under graviditeten kräver att kroppen måste producera större mängder insulin för att kompensera för den degraderade känsligheten för insulin. Om kroppen inte klarar av detta så kan kvinnan utveckla hyperglykemi, ett tillstånd med hög glukoskoncentration i blodet vilket vid en viss koncentration klassificeras som GDM (Lappas *et al.* 2005). Diagnosen kan ställas under hela graviditeten genom att glukosnivån i plasman fastställts. Antingen vid fasta eller efter en oral dos av 75g glukos där man mäter glukoshalten efter en eller två timmar (WHO 2013).

Forskning visar även att det finns andra hormoner som är involverade i uppkomsten av GDM där de har påvisat en skillnad i utsöndringen av hormonet leptin från vävnaden hos både kvinnor med GDM och deras foster. De har även kunnat visa på en felreglering och/eller felfunktion av hormonet hos kvinnor med GDM till skillnad från kvinnor med en normal graviditet. Leptinets funktion är ännu inte helt fastställt men forskare har visat att det medverkar i många metaboliska processer och inhiberar sekretion av insulin och stimulerar glukostransport in i cellerna. Leptin upptäcktes först som ett protein som medverkande i utvecklingen av fetma (Wauters *et al.* 2000). Hormonet produceras främst av celler i fettvävnad och forskare har visat att överviktiga personer har en högre koncentration av detta hormon (Lappas *et al.* 2005). Incretin är en grupp av metaboliska hormoner som påverkar cellerna i bukspottkörteln att utsöndra insulin vid intag av glukos oralt vilket bidrar till en minskad glukosnivå i blodet. Incretin-effekten är främst medierat av hormonerna glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) och glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Holst *et al.* 2011). Studier visar att individer med diabetes typ II och fetma har en tendens till en minskad koncentration av GIP och en ojämn utsöndring av GLP- 1. Studier visar även att till och med små mängder av GIP hos glukosintoleranta ökar känsligheten för glukos till normala värden hos β-cellerna och får dem att utsöndra normala halter av insulin. Det har visats att en minskad känslighet för incretinhormoner är en viktig faktor för den minskade insulinsekretionen vid diabetes typ II (Holst *et al.* 2011).

Macrosomia; en riskfaktor för övervikt.

GDM är en riskfaktor för att fostret ska utveckla macrosomia under sin tillväxt i livmodern. Macrosomia betyder ”stor kropp” och resulterar i att fostret ökar i vikt snabbt och föds större än normalt. Klassificeringen av macrosomia fastställs genom ett mått på barnets storlek, (längd + vikt) och jämförs med andra barn i samma födelseålder. Ett barn som föds större än 90 % av andra barn i samma ålder anses ha utvecklat macrosomia (Mathew *et al.* 2005, Alsammani & Ahmed 2012).

En studie publicerad 2009 visar att en ökad glukoskoncentration i moderns blod ger en ökad insulinproduktion hos fostret och att det i sin tur är associerat med en högre födelsevikt (HAPO Study Cooperative Research Group 2009). Det finns alltså ett linjärt samband mellan moderns glukoshalt i blodet, fostrets insulinhalt och procentdelen kroppsfett hos det nyfödda barnet. Barnet tar den energin som modern inte kan tillgodose sig på grund av diabetesen då glukos kan transporteras över livmodern till barnet till skillnad mot det insulin som barnet producerar (HAPO Study Cooperative Research Group 2009). Det finns kliniska undersökningar som visar på att mödrar som behandlas för GDM genom kontroll av glukosnivån i blodet leder till en minskad risk för macrosomia vilket tyder på att det är en bidragande faktor. Det finns fall där macrosomia uppstår under denna kontroll vilket tyder på att det också finns andra mekanismer som spelar roll och inte bara moderns förhöjda glukosnivåer och fostrets höga insulinproduktion (Horvath *et al.* 2010, Falavigna *et al.* 2012). Macrosomia innebär en ökad risk för skador i samband med födseln för både kvinnan och barnet. Fetma, så väl som en högre ålder hos modern ökar risken för att barnet utvecklar macrosomia även hos glukostoleranta kvinnor (Jolly *et al.* 2003).

Pimaindianerna; en viktig population för diabetesstudier

Som tidigare nämnts har många studier undersökt en potentiell risk för fetma hos barn till mödrar med GDM och resultaten är motstridiga. En grupp av individer som har deltagit i många studier rörande diabetes och dess möjliga korrelation med fetma är kvinnliga Pimaindianer i Arizona, USA. De har varit med i studier sedan 1965 och har givit upphov till de nuvarande kriterierna för diagnostisering av GDM enligt World Health Organisation (Baier & Hanson 2004). Hos de kvinnliga Pimaindianerna finns den högsta rapporterade förekomsten av diabetes jämfört med alla populationer i världen. I denna population finns bara diabetes typ II vilket tyder på att det skett ett begränsat genetisk utbyte. Detta gör gruppen mycket intressant att studera eftersom det är färre faktorer att ta hänsyn till, vilket gör denna sjukdom något mindre komplex att undersöka (Baier & Hanson 2004).

I en studie på Pimaindianerna utförd av Pettitt *et al.* (1987) undersöktes ett potentiellt samband mellan diabetes och fetma hos barn till mödrar med diabetes. Kvinnorna delades in i tre grupper; kvinnor med diabetes under graviditeten, kvinnor som utvecklat diabetes efter graviditeten och kvinnor utan diabetes. Barnen kategoriserades i tre grupper, 5-9 års ålder, 10-14 års ålder och 15-19 års ålder. Resultatet av denna forskning visar att barn till kvinnor med diabetes under graviditeten var större och längre i förhållande till sin vikt än barn till kvinnor utan diabetes under graviditeten och detta stämde för alla åldersgrupper. Resultatet visar också att övervikt hos modern ökar risken för övervikt hos barnet men att barn till mödrar som hade diabetes under graviditet var större än barn till mödrar utan diabetes oberoende av moderns BMI. De kunde också se av resultatet att en högre födelsevikt är korrelerat med ett högre BMI hos barnen. Det var dock inte den enskilt förklarande faktor till att dessa barn har ett högre BMI i de undersökta åldrarna då de barn som föds normalviktiga till kvinnor med diabetes senare hade en högre vikt än de barn som föds till kvinnor utan diabetes. Barn till mödrar med diabetes hade en högre procentuell vikt i förhållande till normalvikt vid den åldern för alla tre åldersgrupper än barn till mödrar utan diabetes och mödrar som utvecklat diabetes efter födseln. Det fanns ingen signifikant skillnad i vikt mellan barn till mödrar utan diabetes och de som utvecklat diabetes efter graviditeten (Pettitt *et al.* 1987).

Sammanfattningsvis visar resultatet att barn till kvinnor med diabetes är större vid födelsen och att detta även följer med dem upp i åldrarna. De kunde även konstatera att moderns BMI och barnets födelsevikt korrelerar med barnets senare BMI men att det inte förklarar varför barn till mödrar med GDM är större. I denna studie på Pimaindianerna har inte bara mödrar med GDM studerats. Alla kvinnor som diagnostiserats med diabetes innan graviditeten och

alla kvinnor som utvecklat diabetes under graviditeten har grupperats tillsammans. Dock ligger detta forskningsresultat som underlag för många senare undersökningar inom ämnet och även flera senare beskrivna studier för att se om och hur diabetes typ II påverkar fostrets utveckling, och som i detta arbete, specifikt GDM. Detta på grund av den välstuderade populationen (Lawlor *et al.* 2011).

Är övervikt ärftligt?

En liknande studie där forskare enbart studerade kvinnor som diagnostiserats med GDM involverande totalt sett över 280 000 manliga syskon till mödrar som diagnostiserats med GDM under graviditeten efter det att modern fött sitt första barn. Anledningen till att enbart manliga syskon undersöktes var att studien innefattade data från ett lång tidspann och det fanns enbart fullständiga uppgifter på män. Syskonens BMI studerades som ett mått på övervikt för att se om det fanns någon skillnad mellan syskonen som fötts av en moder med eller utan utvecklad GDM. Resultatet visar på att vid 18 års ålder hade männen som fötts av kvinnor med GDM ett högre BMI än deras syskon som föddes innan modern utvecklat diabetes (Lawlor *et al.* 2011). En liknande studie utförd av Dabelea *et al.* (2000) undersökte BMI hos syskon mellan åldrarna 6 till 24 till mödrar som fött minst ett av syskonen efter en normal graviditet och minst ett av syskonen med en diagnostiserad GDM. Resultatet i denna studie stödjer forskningen av Lawlor *et al.* (2011) och visar på en signifikant högre risk för att utveckla fetma hos de syskon som fötts av en moder som under graviditeten utvecklat GDM. Resultatet för dessa studier vittnar om att det inte är moderns genetiska uppsättning som förklarar barnets framtida BMI då syskonen i denna studie löper lika stor risk att ärva gener som potentiellt skulle leda till ett högre BMI. Dessa studier visar på att miljön i livmodern kan ha en negativ påverkan på barnets BMI och att det genetiska arvsanlaget inte har någon inverkan då båda syskonen löper lika stor risk att ärva gener som potentiellt skulle associeras med en övervikt och fetma (Dabelea *et al.* 2000, Lawlor *et al.* 2011).

.

I de tidigare beskriva studierna påvisas ett samband mellan GDM och övervikt även då hänsyn tagits till moderns BMI i resultatet. Det finns dock starka belägg för att barn till överviktiga föräldrar löper en högre risk att drabbas av övervikt än barn till normalviktiga föräldrar (Garn *et al.* 1976, Gillman *et al.* 2003). I en undersökning som omfattande 15 710 mödrar kunde Bider-Canfield *et al* .(2016) visa på att sannolikheten att barnet vid två års ålder drabbas av övervikt, om modern själv var överviktig, var 1,5 gånger större än för barn med normalviktiga föräldrar och för barn till mödrar med fetma var sannolikheten att drabbas av övervikt 2,34 högre än för barn till normalviktiga föräldrar. Dessa resultat överensstämmer med en tidigare studie utförd av Whitaker (2004) på barn i samma åldersgrupp. Bider-Canfield *et al.* (2016) kunde i sin studie också konstatera att det inte fanns ett samband mellan GDM hos modern och en senare övervikt hos barnet vid två års ålder. En studie utförd av Gillman *et al.* (2003) visar på liknande resultat vilken omfattade barn i åldrarna 9 till 14 år, där en association mellan GDM och övervikt kunde påvisas men när man kontrollerade för barnets födelsevikt minskade associationen och när moderns BMI togs in i beräkningen så visade GDM ingen association med senare övervikt. Detta skulle då påvisa att barnets födelsevikt och moderns BMI har en större association till barnets framtida BMI och att moderns GDM bara skulle kunna vara en riskindikation.

I ovanstående studie utförd av Bider-Canfield *et al.* (2016) visar resultatet att det inte finns något samband mellan GDM och övervikt i en studie utförd på tvååringar. I motsats till detta visar Crume *et al.* (2011) i en studie att GDM inte kan kopplas till ett högre BMI förrän i de senare ungdomsåren. I denna studie, till skillnad från många andra inom området, följde de

barnets BMI-kurva från födseln till 13 års ålder för barn födda till mödrar med och utan GDM. Denna studie visar på att det finns ett samband mellan GDM och övervikt runt puberteten vid 10 till 13 års ålder. Detta skulle då kunna vara en möjlig förklaring till att studien av Bider-Canfield *et al.* (2016) inte visade något samband då barnen som inkluderas i studien ännu varit för unga för att faktiskt kunna visa på detta samband. Det är något som författarna själva diskuterar som en potentiell orsak till avsaknanden av samband.

Födelsevikt: en potentiell förklaring till övervikt

En annan faktor som diskuteras då kopplingar mellan GDM och övervikt undersöks är korrelationen mellan en högre födelsevikt och ett högre BMI hos barnet. Detta samband visar Johnsson *et al.* (2015) för båda könen. De anser dock att det även skulle kunna förklaras av genetiska faktorer men även av den ogynnsamma livsstil som dessa barn möjligtvis ärver, och som inte tagits hänsyn till i studien. Då övervikt hos kvinnan är associerat med en högre födelsevikt hos barnet och dessa kvinnor då även för över sina livsvanor till sina barn, skulle detta kunna vara en möjlig förklaring till att barnen utvecklar en övervikt. För att studera den enskilda faktorn födelsevikt mot BMI har studier utförts där det i resultatet har tagits hänsyn till andra faktorer så som exempelvis etnicitet, socioekonomiska förutsättningar, födelselängd, och föräldrars utbildning. När dessa faktorer exkluderar visar resultatet på en svag korrelation mellan födelsevikten och övervikt hos barn, något som indikerar på att andra faktorer än födelsevikt har större betydelse för barnets framtida vikt (Seidman *et al.* 1991, Curhan *et al.* 1996).

Om en association mellan högre födelsevikt och fetma i senare år kan påvisas skulle det kunna vara en förklaring till att barn till mödrar med GDM i högre grad utvecklar fetma, detta då barn till mödrar med GDM också löper högre risk att utveckla macrosomia. Associationen mellan GDM hos modern och fetma hos barnet skulle alltså vara direkt kopplat till den höga födelsevikten och då oberoende av moderns diabetesstatus. Detta skulle då kunna motverkas om man genom behandling förhindrar att barnet utvecklar macrosomia vilket i sin tur skulle minska risken för utvecklingen av fetma. En studie av Pettitt *et al.* (1987) visar dock på motsatsen. När de studerar BMI för de barn till mödrar med diabetes under graviditeten som har fötts normalviktiga visar deras resultat på att barn till dessa mödrar löper större risk att utveckla fetma och att de av detta resultat drar slutsatsen att det inte går att förhindra fetma hos dessa barn genom att motverka att de utvecklar macrosomia.

Eftersom det finns starka belägg för att GDM är associerat med en högre födelsevikt vilket i sin tur har visat sig ha en möjlig koppling till barnets senare vikt och BMI, det vill säga att en högre födelsevikt kan vara associerat med ett högre BMI hos barnet, så behöver dessa faktorer tas i beaktande vid undersökningar kring huruvida GDM har en direkt inverkan på uppkomsten av fetma (Gillman *et al.* 2003). Dessa indikationer på samband har lett till studier med fokus på de skillnader som fostret till en moder med GDM utsätts för under fosterutvecklingen till skillnad mot ett foster under en normal graviditet. Skillnaden är till stor del den höga glukoskoncentrationen, så kallad hyperglykemi och den höga insulinkoncentrationen, hyperinsulinemia (Capobianco *et al.* 2016).

Koppling mellan övervikt hos barnet och de fysiologiska skillnaderna hos en moder med GDM

Det som blir intressant att undersöka är hur miljön i livmodern hos kvinnor med GDM under graviditeten skiljer sig från miljön hos kvinnor som inte lider av GDM och huruvida denna skillnad kan ha en påverkan på fostrets utveckling. Whitaker *et al.* (1998) utförde en studie som omfattande 524 gravida kvinnor i Washington, USA. Studien inkluderade kvinnor med en lindrig GDM som under graviditeten behandlats genom en diet för att ha en normal

glukoskoncentration samt kvinnor som inte utvecklat GDM under graviditeten. Barnen till dessa kvinnor undersöktes vid 5 till 10 års ålder vars BMI uppmättes. Av resultatet fann de inget samband mellan barnets BMI och moderns diabetes. De kunde inte heller påvisa att barn till mödrar med en dietbehandlad, mild diabetes hade ett högre BMI vid 5 till 10 års ålder. För att vidare undersöka resultatet så justerades undersökningen till att även inkludera de kvinnor med en allvarligare diabetes som behandlats med insulin. De hade tidigare exkluderats ur studien då de inte var en tillräckligt stor grupp men för att se hur resultatet påverkades inkluderades även dessa kvinnor och deras barn. Resultatet förändrades inte av denna justering. I de båda typerna av behandlingar, insulin och diet, som båda stabiliserade kvinnornas glukosnivå, kunde ett samband mellan GDM och ett senare BMI inte påvisas (Whitaker *et al.* 1998).

Även när man tilltog striktare kontroller för klassificeringen av GDM, och minskade antalet kvinnor med GDM från 59 till 37 kunde inget samband påvisas. Detta resultat indikerar att en behandlad GDM inte påverkar barnets utveckling till en ökad risk för övervikt. Om ett sådant samband skulle kunna påvisas skulle resultatet visa på att det är glukosnivån i blodet som påverkar barnets utveckling. Studien visar att de metaboliska effekterna av en mild, behandlad GDM inte ökar risken för övervikt hos barnet.

Detta är något som Bider-Canfield *et al.* (2016) också beskriver i en studie, där de menar att en möjlig förklaring till avsaknaden av ett samband mellan övervikt hos barn till mödrar med GDM skulle kunna bero på att kvinnorna i studien behandlats genom diet i undersökningen och att GDM då inte påverkar fostret. Detta skulle då innebära att effekten av GDMs på fostrets utveckling, om befintlig, skulle kunna mildras eller helt elimineras genom en dietbehandling för att motverka hyperglykemi och hyperinsulinemia. Det som påvisas i denna studie är att om fostrets utveckling påverkas av moderns GDM så kan det vara direkt kopplat till den höga glukoshalten i blodet då detta är det som skiljer en GDM-drabbad kvinna som inte är behandlad med en diet från en obehandlad kvinna med GDM. I studien utförd av Whitaker *et al.* (1998) diskuteras att de efter studien kunde se en risk för att kontrollgruppen maskerat en potentiell koppling då de kunde se att de mödrarna med GDM hade ett lägre BMI innan graviditeten till skillnad från kontrollgruppen vilket också skulle kunna vara en potentiell förklaring till avsaknaden av samband.

Diskussion

Diabetes är en komplex sjukdom och orsaken till sjukdomen är fortfarande inte fastställd. Fetma är ett välstuderat hälsoproblem som drabbar individer världen över. Det finns mycket kunskap kring övervikt och fetma och det har konstaterats att det är många faktorer som påverkar utvecklandet av dessa hälsotillstånd. Då det är flera olika faktorer som påverkar är det svårt att studera enskilda faktorers inverkan på fetma så som GDM.

Detta arbete beskriver flera studier som studerat ett potentiellt samband mellan GDM och övervikt hos barn. Infallsvinklar, metoder och resultat skiljer sig åt mellan studierna men det finns starka belägg för vissa antaganden. Forskning finns som visar på en association mellan föräldrarnas BMI och barnets BMI (Gillman *et al.* 2003). Övervikt hos föräldrarna ökar risken för övervikt hos barnet och detta är vedertaget för de flesta forskare även om orsakerna till detta inte är helt fastställda. Övervikt och fetma är riskfaktorer för att en kvinna ska utveckla GDM och en obehandlad GDM leder till hyperglykemi som är associerat med en högre födelsevikt och macrosomia. Genom behandling och kontroll av glukoshalten i blodet kan risken för macrosomia reduceras vilket visar på att det är miljön i livmodern som leder till att

barnet utvecklar macrosomia. Studier visar också på en association mellan högre födelsevikt och ett högre BMI hos barnet men även här är orsaken inte fastställd.

Sammanfattningsvis så kan det konstateras att de fysiologiska skillnaderna hos en kvinna med GDM jämfört med en kvinna utan GDM, kortsiktigt leder till macrosomia och risker vid födsel som är kopplade till denna åkomma. Det finns ännu frågetecken kring den långsiktiga påverkan på barnet. Det finns dock en stor del forskning som tyder på att risken för fetma ökar för barn till mödrar med GDM. Det finns forskning där resultatet visar på att GDM har en direkt påverkan på fostrets utveckling och resultat som visar på att det är andra faktorer som påverkar. Dessa resultat visar framförallt att det då skulle vara födelsevikten eller moderns BMI som har den främsta påverkan men även dessa resultat är motstridiga då dessa fenomen även går att koppla till andra faktorer så som livsstil och sociala faktorer. Crume *et al.* (2011) skriver i sin studie att denna korrelation inte går att se hos barnet förrän efter puberteten vilket skulle kunna vara en potentiell förklaring till vissa av resultaten i tidigare beskrivna studier. Gillman *et al.* (2003) och Bider-Canfield *et al.* (2016) kan inte se ett samband när de studerat barn i åldrarna 2 till 14 år till skillnad mot Lawlor *et al.* (2011) som undersökt 18-åringar och Dabelea *et al.* (2000) som studerat barn i åldrarna 6 till 24 år. Dabelea *et al.* (2000) kunde dock se detta samband även för barn som inte kommit in i puberteten.

I alla studier som beskrivits i detta arbete så poängterar forskarna vikten av vidare forskning inom ämnet då det är ett komplext samband att studera med många faktorer som kan vara potentiella förklaringar. Många studier har svårt att separera barns övervikt enbart orsakad av GDM från andra koexisterande faktorer så som övervikt hos modern, levnadsvanor och födelsevikt.

Uppsala Longitudinal Study of Childhood Obesity (ULSCO) har utfört studier på överviktiga barn, många med diabetes typ II som följd, i åldrarna 3-18 år. I dessa studier har de kunnat påvisa att de insulinproducerande β-cellernas insulinproduktion skiljer sig åt mellan olika etniska grupper och att det både är genetiskt- och livsstilsstyrt. Detta innebär att det finns länkar mellan fetma och diabetes vilket vidare tyder på studiens komplexitet. Ett annat sådant samband är exempelvis hormonet leptin vilket har visats vara verksamt i både fetma och diabetes (Wauters *et al.* 2000).

En annan komplex del i beskrivna studier är att de går över lång tid och det är svårt att i sådana studier eliminera kofaktorer. Det är inte sällan som resultaten i dessa studier är sammanställningar av tidigare utförda studier och i vissa av dessa studier så analyseras barn med ett spann på över 20 år. Under en så lång tid så ändras inte bara levnadsvanor och miljö utan det sker även kliniska förändringar så som bedömningsmetoder för GDM. Dessa studier grundar sig ofta på deltagarnas egna dömningar och personliga uppfattningar om exempelvis hur de motionerat under graviditeten eller hur de har förhållit sig till en diet.

BMI som mått på fetma

Trovärdigheten för BMI som ett direkt mått på kroppsfett går även att diskutera då det inte är ett direkt mått på övervikt och fetma utan bara ett mått på förhållandet mellan längd och vikt, vilket inte tar hänsyn till exempelvis muskelmassa. Fördelarna med BMI är att det är ett enkelt och billigt mått att använda. Det finns nyare och säkrare metoder för att mäta procentandelen kroppsfett så som bioelectrical impedance och dual-energy x-ray. Dessa metoder kräver dock mer resurser och är mer kostsamma. Forskning visar dock på att BMI är ett relativt bra mått på andelen kroppsfett (Steinberger *et al.* 2005, Wohlfahrt-Veje *et al.* 2014). I studierna som lyfts fram i denna litteraturstudie har forskarna i studierna inte

diskuterat detta som ett problem. Detta skulle kunna bero på att den potentiella felmarginalen är liten och att de individer vars kroppsfettmassa inte överensstämmer med BMI-index är en så liten del att de inte förändrar resultatet märkbart. Det kan också bero på att det vid tiden av studien inte fanns andra metoder att tillgå. Enligt WHO (2013) anses BMI inte vara en helt tillförlitlig referens för andel kroppsfett och att två individer med samma BMI-index inte nödvändigtvis behöver ha samma andel kroppsfett.

Ny studie kan föra forskningen framåt

Det finns många pågående studier inom ämnet. En sådan studie är ett europeiskt samarbete kallad Beta-JUDO med syftet att hitta och utveckla nya metoder för att stoppa den snabbt spridande globala epidemin av fetma och diabetes som drabbar allt fler unga. I denna studie samarbetar forskare från sju europeiska länder och den kommer att fortskrida i fyra år och ska vara klart i år, 2016. Arbetet kommer fokusera på β-cellernas medverkan i utvecklingen av fetma och diabetes typ II. Resultatet från denna studie beräknas vara klart i år vilket förhoppningsvis kan leda till att ny kunskap inom ämnet lyfts fram som kan hjälpa till för att stoppa fetmans och diabetesens spridning i världen och förbättra en hel världs hälsa (beta-JUDO org. 2016).

Slutsats

Det finns starka bevis för att barn till kvinnor som utvecklar GDM under graviditeten till större grad lider av övervikt i senare ålder. Det går dock inte att konstatera att GDM är den enbart förklarande faktorn till detta faktum. Fetma och diabetes är två välstuderade hälsotillstånd då de drabbar och hotar hela världen. Det finns många studier inom ämnet men det är också två komplexa områden att studera då det är svårt att skilja ut enskilt bidragande faktorers inverkan på uppkomsten av tillstånden. Forskare inom ämnet är överens om att det krävs mer arbete inom ämnet och att det är av stor vikt för de kommande generationernas hälsa globalt.

Tack

Tack J. Daniel Hoeg för idén till denna studie och för att du alltid ställer upp för mig. Jag vill även säga tack för att du orkat korrekturläsa denna text. Ett speciellt tack till Ellinor Berkelind, Erik Widén och Alexander Wallén Fransson för stöttning genom arbetet samt många skratt under projektets gång. Jag vill även tacka Monika Schmitz för handledningen genom denna studie samt mina kollegor Lars Höök, Gustav Vikström och Markus Österkrans för den konstruktiva kritiken och arbetet med att korrekturläsa denna text.

Referenser

Alsammani MA, Ahmed SR. 2012. Fetal and Maternal Outcomes in Pregnancies Complicated with Fetal Macrosomia. North American Journal of Medical Sciences **4**: 283–286.

Baier LJ, Hanson RL. 2004. Genetic Studies of the Etiology of Type 2 Diabetes in Pima Indians Hunting for Pieces to a Complicated Puzzle. Diabetes **53**: 1181–1186.

Bider-Canfield Z, Martinez MP, Wang X, Yu W, Bautista MP, Brookey J, Page KA, Buchanan TA, Xiang AH. 2016. Maternal obesity, gestational diabetes, breastfeeding and childhood overweight at age 2 years. Pediatric Obesity, doi 10.1111/ijpo.12125.

Capobianco E, Fornes D, Linenberg I, Powell TL, Jansson T, Jawerbaum A. 2016. A novel rat model of gestational diabetes induced by intrauterine programming is associated with alterations in placental signaling and fetal overgrowth. Molecular Cellular Endocrinology **422**: 221–232.

Campbell N, Reece J. 2011. Campbell biology. 8rd ed. Boston, Pearson

Chang L, Chiang S-H, Saltiel AR. 2004. Insulin Signaling and the Regulation of Glucose Transport. Molecular Medicine **10**: 65–71.
Collaborative Project of the European FP7-HEALTH.2011.2.4.3-2 program. 2016. Periodic Report Summary 1- BETA-JUDO (Beta-cell function in juvenile diabetes and obesity). beta-JUDO organization, European Union.
Crume TL, Ogden L, Daniels S, Hamman RF, Norris JM, Dabelea D. 2011. The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: the EPOCH study. The journal of Pediatrics **158**: 941–946.
Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. 1996. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation **94**: 3246–3250.
Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. 2000. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. Diabetes **49**: 2208–2211.
Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, Alves LF, Wendland ER, Torloni MR, Colagiuri S, Duncan BB. 2012. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. Diabetes Research and Clinical Practice **98**: 396–405.
Garn SM, Clark DC, Lowe CU, Forbes G, Garn S, Owen GM, Smith NJ, Weil WB, Nichaman MZ, Johansen E, Rowe N. 1976. Trends in Fatness and the Origins of Obesity. Pediatrics **57**: 443–456.
Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. 2003. Maternal Gestational Diabetes, Birth Weight, and Adolescent Obesity. Pediatrics **111**: e221–e226.
Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. 2014. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Reserch and Clinical Practice **103**: 176–185.
Hanafi MY, Abdelkhalek TM, Saad MI, Saleh MM, Haiba MM, Kamel MA. 2016. Diabetes-induced perturbations are subject to intergenerational transmission through maternal line. Journal of Physiology and Biochemistry, doi 10.1007/s13105-016-0483-7.
HAPO Study Cooperative Research Group. 2009. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. Diabetes **58:** 453–459.
Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. 2011. Loss of Incretin Effect Is a Specific, Important, and Early Characteristic of Type 2 Diabetes. Diabetes Care **34**: S251–S257.
Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Lange S, Siebenhofer A. 2010. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. BMJ **340**: c1395.
Johnsson IW, Haglund B, Ahlsson F, Gustafsson J. 2015. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity. Pediatric Obesity **10**: 77–83.
Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. 2003. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology **111**: 9–14.
Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. 2005. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. Journal of Endocrinology **186**: 457–465.
Lawlor DA, Lichtenstein P, Långström N. 2011. Association of Maternal Diabetes Mellitus in Pregnancy With Offspring Adiposity Into Early Adulthood Sibling Study in a

Prospective Cohort of 280 866 Men From 248 293 Families. Circulation **123**: 258–265.
Mathew M, Machado L, Al-Ghabshi R, Al-Haddabi R. 2005. Fetal macrosomia. Risk factor and outcome. Saudi Medical Journal **26**: 96–100.
Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. 2014. Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus: Mild Neonatal Effects, a Long-term Threat to Global Health. The Journal of Pediatrics **164**: 445–450.
Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR. 1987. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. Diabetes Care **10**: 76–80.
Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Danon YL. 1991. A longitudinal study of birth weight and being overweight in late adolescence. American Journal of Diseases of Children **145**: 782–785.
Steinberger J, Jacobs DR, Raatz S, Moran A, Hong C-P, Sinaiko AR. 2005. Comparison of body fatness measurements by BMI and skinfolds vs dual energy X-ray absorptiometry and their relation to cardiovascular risk factors in adolescents. International Journal of Obesity **29**: 1346–1352.
Wauters M, Considine RV, Gaal LV. 2000. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. European Journal of Endocrinology **143**: 293–311.
Whitaker RC. 2004. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. Pediatrics **114**: e29–36.
Whitaker RC, Pepe MS, Seidel KD, Wright JA, Knopp RH. 1998. Gestational Diabetes and the Risk of Offspring Obesity. Pediatrics **101**: e9–e9.
WHO. 2016. Global report on diabetes. World health organization, Geneva, Switzerland. URL:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1
Wohlfahrt-Veje C, Tinggaard J, Winther K, Mouritsen A, Hagen CP, Mieritz MG, de Renzy-Martin KT, Boas M, Petersen JH, Main KM. 2014. Body fat throughout childhood in 2647 healthy Danish children: agreement of BMI, waist circumference, skinfolds with dual X-ray absorptiometry. European Journal of Clinical Nutrition **68**: 664–670.
Yang Zhang De Marinis. 2010. Regulation of glucagon secretion from pancreatic alpha cells. Project work, Clinical Science, Lund University.

Löper barn till kvinnor med gestationsdiabetes en större risk att drabbas av fetma?: etikbilaga

Moa Nordin
Självständigt arbete i biologi 2016

Studiens syfte och potentiella användningsområden
Syften med detta arbete är att analysera om barn till mödrar som under graviditeten utvecklar diabetes, så kallad gestationsdiabetes, löper större risk att utveckla fetma. Flera studier finns inom ämnet men resultaten är motstridiga. Forskningen tyder på att det finns en ökad risk för fetma hos barn till kvinnor med diabetes men det är svårt att avgöra vilka faktorer som inverkar på detta resultat.

Om man skulle kunna finna ett sådant samband så skulle det kunna leda till att sjukvården utvecklas där större fokus läggs på att detektera gestationsdiabetes men även ökade resurser för att kontrollera diabetesen. En obehandlad diabetes kan leda till komplikationer för både moder och foster och en större förståelse för vikten av behandlingen skulle kunna vara positivt för både moder och barn.

Etiska dilemman
Det finns också etiska dilemman med denna studie då ett resultat som visar på en ökad risk för fetma hos barn som föds till mödrar som under graviditen utvecklar diabetes skulle sätta föräldrarna i en situation där de kan välja att inte behålla det barnet vilket skulle kunna leda till en abort av ett annars friskt barn eller abort av barn som aldrig skulle ha utvecklat fetma, dock uppstår denna typ av diabetes oftast i senare delen av graviditeten och skulle i Sverige, idag, vara försent för abort. Om mycket forskning utförs inom området fetma så skulle det också kunna spä på det redan befintliga stigmat som finns kring kroppsideal.

Dessa barn utgör också en potentiell kostnad för samhället då fetma i dag är en stor samhällskostnad. Det skulle finnas en fördel om denna faktor gick att begränsa. En viktig etisk fråga är vem som bär ansvaret för liv och död och denna diskussion har belyst många gånger tidigare även inom liknande områden så som fosterdiagnostik.

Det finns också en annan etisk aspekt som med fördel bör belysas. Om ett samband skulle detekteras så kan det, som tidigare nämnt, leda till en större fokus på behandling för dessa kvinnor vilken troligtvis komma att kosta och innebära en kostnad för samhället vilket skulle kunna resultera i större klyftorna mellan de grupper som har tillgång och råd med denna vård och de grupper som inte har det.

Det är också svårt att definiera vem som bär ansvaret för att denna forskning gör nytta och inte skada. Ska forskningen upphöra på grund av att den kan göra skada?

Forskningsetik
Skribenten i detta arbete har inte samlat data utan bara presenterat resultat och har inte behövt ta ansvar för relaterade forskningsetiska ansvar. Det medför dock att skribenten kritiskt måste granska de studier som undersöks, och då det finns motstridig forskning med olika resultat, lyfta fram båda sidor och vara neutral i sitt framställande. Det är viktigt att skribenten inte gör

ett urval av den forskning som lyfts fram för att bevisa en egen ståndpunkt i ämnet. Artiklarna är främst originalartiklar från artikeldatabaser som därav blivit granskade innan publicering.