

**“Increased Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A population-based cohort study, a systematic review and meta-analysis.”**

**Abstract**

**Background**

Gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with adverse perinatal outcomes, and increased risk of post-natal type 2 diabetes and cardiovascular disease. However, whether GDM increases the risk of developing incident Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is unclear and has not been well examined in previous studies. This is important considering the significant health burden of NAFLD and the opportunity to interfere in high risk population in order to reduce the risk of developing end-stage liver disease.

**Objectives**

To examine whether women with gestational diabetes mellitus (GDM) are at increased risk of developing Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) compared to women without GDM.

**Research Design and Methods**

We conducted a population-based retrospective matched-controlled cohort study utilising The Health Improvement Network (THIN), a large primary care database representative of the United Kingdom population, between 01/01/1990 to 31/05/2016 followed by a systematic review of available literature. The study population included 9,640 women with GDM and 31,296 controls without GDM, matched for age, body mass index (BMI) and time of pregnancy. All study participants were free from NAFLD diagnosis at study entry.

**Results**

The median (range) follow-up duration was similar in women with and without GDM (2.95 (1.21-6.01) vs 2.85 (1.14-5.75) years respectively). Unadjusted incidence rate ratio (IRR) for NAFLD development in women with vs without GDM was 3.28 (95% CI 2.14 - 5.02), which remained significant after adjustment for a wide range of potential confounders (IRR 2.70; 95%CI 1.744 - 4.19). When women were censored when they developed type 2 diabetes during follow-up the risk of NAFLD in GDM remained high (IRR 2.46: 95% CI 1.51 - 4.00).

The meta-analysis of 3 studies (including the current study) showed increased NAFLD risk in women with vs without GDM (OR 2.60; 95% CI 1.90-3.57, I<sup>2</sup>=0%).

**Conclusions**

Women with GDM are at increased risk of developing NAFLD in their later life compared to women without GDM regardless of the development of type 2 diabetes. Clinicians should have a low threshold to investigate women with history of GDM for the presence of NAFLD. Further studies to identify best screening strategies are needed

**«Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λιπώδους διήθησης του ήπατος σε γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης: μια πληθυσμιακή- αναδρομική μελέτη κοόρτης, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση.»**

## **Περίληψη**

Ο διαβήτης κύησης σχετίζεται με ανεπιθύμητα περι-γεννητικά αποτελέσματα, και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο στην μετά τον τοκετό ζωή των γυναικών. Παρ' όλα αυτά, η συσχέτιση του διαβήτη κύησης με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος παραμένει αδιευκρίνιστη και όχι καλά μελετημένη σε ως τώρα μελέτες. Η μελέτη της σχέσης αυτής είναι σημαντική λόγω των σημαντικών υγειονομικών επιβαρύνσεων της πάθησης (μη αλκοολική λιπώδης διήθηση), αλλά και της δυνατότητας παρέμβασης σε ομάδες υψηλού κινδύνου για την πρόληψη της ηπατικής νόσου.

## **Σκοπός**

Να μελετηθεί εάν οι γυναίκες με διαβήτη κύησης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης ήπατος σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ιστορικό διαβήτη κύησης.

## **Σχεδιασμός μελέτης και μεθοδολογία**

Πραγματοποιήσαμε μια πληθυσμιακή, αναδρομική, μελέτη κοόρτης με αντιστοιχισμένη ομάδα μελέτης κάνοντας χρήση του Βρετανικού δικτύου βελτίωσης Υγείας (The Health Improvement Network - THIN). Πρόκειται για μια μεγάλη βάση δεδομένων που περιέχει δεδομένα πρωτοβάθμιας φροντίδας της υγείας στο Ηνωμένο Βασίλειο, αντιπροσωπευτική του πληθυσμού της χώρας. Η συλλογή των δεδομένων αφορά στην περίοδο μεταξύ 01/01/1990 και 31/05/2016, ενώ η παρούσα μελέτη συνοδεύτηκε και από μια συστηματική ανασκόπηση της διαθέσιμης σχετικής βιβλιογραφίας. Συνολικά ο πληθυσμός της μελέτης κοόρτης ήταν 9,640 γυναίκες με διαβήτη κύησης και 31,296 γυναίκες χωρίς ιστορικό διαβήτη κύησης (ομάδα ελέγχου), αντιστοιχισμένες για την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και τον χρόνο της κύησης. Όλες οι συμμετέχοντες στην μελέτη δεν έπασχαν από λιπώδη διήθηση του ήπατος κατά την εισαγωγή τους στην μελέτη.

## **Αποτελέσματα**

Ο διάμεσος χρόνος (διάστημα) παρακολούθησης ήταν παρόμοιος και για τις δύο ομάδες γυναικών, με ή χωρίς ιστορικό διαβήτη κύησης [2.95 (1.21-6.01) και 2.85 (1.14-5.75) χρόνια αντίστοιχα]. Ο μη διορθωμένος λόγος της συχνότητας επίπτωσης [Unadjusted incidence rate ratio (IRR) ] για την εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης στις γυναίκες με διαβήτη κύησης έναντι των γυναικών χωρίς διαβήτη κύησης ήταν 3.28 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (SD): 2.14 - 5.02], το οποίο και παρέμεινε σημαντικά υψηλό μετά και την διόρθωση για τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (IRR 2.70; 95% ΔΕ: 1.744 - 4.19). Ακόμη και όταν από τη μελέτη αφαιρέθηκαν οι γυναίκες που αργότερα ανέπτυξαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ο κίνδυνος εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης στις γυναίκες με διαβήτη κύησης παρέμεινε υψηλός (IRR 2.46: 95% ΔΕ 1.51 - 4.00) ακόμη και επί απουσίας διαβήτη τύπου 2.

Η μετα-ανάλυση 3 μελετών (συμπεριλαμβανομένης και της παρούσας μελέτης-κοόρτης) ανέδειξε επίσης αυξημένο κίνδυνο για λιπώδη διήθηση στις γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης έναντι εκείνων χωρίς (OR 2.60; 95% ΔΕ 1.90-3.57, I<sup>2</sup>=0%).

## **Συμπεράσματα**

Οι γυναίκες με διαβήτη κύησης εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για λιπώδη διήθηση του ήπατος στην μετά τον τοκετό ζωή τους σε σχέση με εκείνες τις γυναίκες που είχαν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό για διαβήτη κύησης; και μάλιστα ανεξάρτητα από την

ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. Οι θεράποντες κλινικοί θα πρέπει να βρίσκονται σε εγρήγορση για τη διερεύνηση των γυναικών με θετικό ιστορικό διαβήτη κύησης όσον αφορά στην εμφάνιση λιπώδους διήθησης του ήπατος. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για την ανάπτυξη στρατηγικών ελέγχου των ομάδων υψηλού κινδύνου.