

Diabetik Anne Bebeklerinde Lipid Metabolizması

LIPID METABOLISM IN INFANTS OF DIABETIC MOTHERS

Mete AKISÜ*, Şükran DARCAN*. Nilgün KÜLTÜRSAY**

* Uz.İdr. Rgc Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD,

** İTof.Dr.Tge Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, İZMİR

Özet

Diabetes mellitus (DM) gebelikte karbonhidrat ve lipid metabolizmasında önemli değişikliklere yol açmaktadır. Diabetik anne bebeğinde (DAB) İm değişikliklerin etkisini ve normale göre aitimş bir ateroskleroz riski olup olmadığını araştırmak amacıyla planlanan bu çalışmaya. 7 insülide bağımlı DM (Tip 1 DM) ji anne bebeği (1. grup). İİsgestasyo- uel diabetli anne bebeği (2. grup) ve annesinde DM öyküsü olmayan 20 venidoğau /kontrol/ alındı. Diabetik anne bebek- lerinin (1. ve 2. grup) total kolesterol, trigliserid, HDL-koles- terol (HDL-C) değerleri kontrol grubunun değerlerinden fark- sız bulundu ($p>0.05$). Buna karşın hem Ti/ 1 DAB' terinde hem de gcstasyonel DALi' terinde LDL-kolesterol (LDL-C) ve LDL-C /HDL-C anlamlı olarak yüksek saplandı ($p<0.05$). Tip 1 DAB ile ge.stosyonel DAB değerleri arasında istatistiksel farklılık elde edilmedi ($p>0.05$). Apolipoprotein A-I (Apo A-I) ve Apolipoprotein B (Apo B) düzeyleri. Apo A-I / Apo B ve HDL-C / Apo A-I oranları gruplar arasında benzer bulundu ($p>0.05$). Oysa Apo B > LDL-C oranı 1. ve 2. grupta, anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$). Sonuçla gebelikteki DM'uu yenidoğanda LDL hi/erko/eslero/eniive eğilim yarattığı, itci- ki yaşlarda aterosklerozum gelişip gelişmeyeceği konusunun aydınlatılabilmesi için bu bebeklerin uzun dönem iz/emlerinin yapılması gerektiği sonucuna varıldı

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Diabetes mellitus.
Diabetik anne bebeği, Lipid,
Lipoprotein

T K.lin Pediatri IMS, 7:110-114

Diabetes mellitus (DM) organizmanın karbonhidrat, lipid ve protein dengesini etkileyen önemli bir metabolik bozukluktur (1). Diabetli gebede belirgin olan karbonhidrat ve lipid metabolizması

Geliş Tarihi: 01.09.1997

Yazısına Adresi: Dr.Mete AKISÜ
İnönü Caddesi No: 550/5
Poligon (35290) İZMİR

i III

Summary

Diabetes mellitus (DM) may lead to important disturbances in carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy. This study was planned to investigate the effects of these disturbances and the presumed increased risk of atherosclerosis in lite infants of diabetic mothers. Seven infants of insulin dependent diabetic mothers (group 1). Infants of gestational diabetic mothers (group 2) and 20 infants of mothers without any diabetic history (control group) were included in the study. Serum total cholesterol, triglyceride HDL-cholesterol (HDL-C) levels were similar in all three groups ($p>0.05$). On the other hand both LDL-cholesterol (LDL-C) levels and LDL-C / HDL-C ratio were significantly higher in study groups (group 1 and 2) comparing with the figures of the control group ($p<0.05$) without any difference between group 1 and 2 ($p>0.05$). Apolipoprotein A-I (Apo A-I), apolipoprotein B (Apo B) levels and Apo A-I / Apo B, HDL-C / Apo A-I ratios were similar in all groups ($p>0.05$). However, Apo B / LDL-C ratio was found to be significantly lower in group 1 and 2 ($p<0.05$). As a conclusion, both insulin dependent and gestational diabetes in pregnancy may lead to tendency to LDL hypercholesterolemia and an increased risk of atherosclerosis in their infants.

Key Words: Newborn, Diabetes mellitus.
Infant of diabetic mother, Lipid,
Lipoprotein

T Klin J Pediatr 1998,7:110-114

bozukluğunun yenidoğan lipid metabolizması üzerine olan etkileri tartışmalıdır (2-4). Diabetik anne bebeklerinin (DAB) yaşamlarının iliriki yıllarında obezite yönünden büyük risk taşıdığı ortaya konmuştur (5). Çocukluk çağında obez olan DAB'de obeziteden inutero şiddetli hiperinsülinizmin sorumlu olduğu, doğumda bu bebeklerin yağ hücrelerinin hem hiperplazik hem de hiperbolik olduğu saptanmıştır (6,7). Obezite, farklı beslenme

T Kim Pediatri İm.

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	1. grup'	2. grup'	3. grup'
Olgu sayısı	7	18	20
Kız	3	8	9
Erkek	4	10	11
Doğum ağırlığı * (oranı)	4020+265 (3650-4250)	3,880+205 (3600-4050)	3670+320 (3300-3960)
(gestasyon yaşı * (hafta)	38.4+1.2 (37-40)	38.6+1.4 (37-41)	38.8 ±1.1 (37-40)
Doğum şekli			
Normal spontan	9	6	6
Sezaryen	5	12	9

*Orta la ma değer istatistiksel sapma (en küçük ve en yüksek değerler)
 1. Grup: İnsülinle bağlı diyabetli annelerin bebekleri (Tip 1)
 2. Grup: (gestasyonel diyabetli annelerin bebekleri)
 3. Grup: Kontrol

şekilleri ve özellikle lipid metabolizması bozuklukları serum lipid düzeylerini değiştirmekte, ateroskleroz gelişiminde önemli risk faktörleri olmaktadır (8-10).

Bu çalışma insüline bağımlı DM (Tip 1 DM) ve gestasyonel diyabet mellituslu annelerin bebeklerinde lipid metabolizmasını değerlendirmek, ateroskleroz riskinin var olup olmadığını ortaya koymak üzere planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Yoğun Bakım ünitesinde izlenen, ortalama gestasyon yaşı 38.6+1.3 hafta (37-41 hafta), doğum ağırlığı 3940+260 gram (3600-4250 gram) olan 25 DAB alındı. Bebekleri demografik özellikleri Tablo 1' de özetlendi. Gestasyonel DM tanısı; risk taşımayan gebelerde 28. haftada, riskli gebelerde daha önce ölçülen açlık kan şekerinin en az iki kez >110 mg/dl veya 100 gram oral glukoz yüklemesini (OGTT) takiben 2. saatte kan şekerinin >165 mg/dl saptanması ile konuldu (11).

Uygun diyetle kontrol altına alınamayan diyabetik gebeler kliniğe yatırılarak, diyetle beraber insülin uygulandı.

Çalışmada birinci grubu, anne yaşı 23.4+2.8 (18-26) olan 7 Tip 1 DM'lu anne bebeği, ikinci grubu anne yaşı 25.3+3.4 (20-34) olan ve daha önce DM öyküsü olmayan 18 gestasyonel DAB oluşturdu. Gestasyonel DM'lu gebelerin 10'una (%55.5) diyetle beraber insülin uygulanırken, 8'ine (%44.5) sadece diyet uygulandı. Üçüncü grubu (kontrol) annenin açlık kan şekeri ve OGTT'si normal olan, prenatal ve perinatal risk taşımayan 9'u kız, 11'i erkek 20 normal yenidoğan oluşturdu (Tablo 1).

Lipid profili için tüm bebeklerden doğduktan hemen sonra (beslenme başlanmadan önce) 2 ml venöz kan alındı. Total kolesterol ve trigliserid (aynı Hitachi 705 otoanalizörde, sırası ile enzimatik Chod-pap ve Giserol-fosfat oksidaz yöntemlerine dayalı Boehringer Mannheim kitleri ile yapıldı. Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-C) tayininde de Boehringer Mannheim ve Vlonotest kolesterol kitleri kullanıldı. Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-C) düzeyi Friedwald ve ark. (12) Tı formülüne göre hesaplandı. Apolipoprotein A-1 (Apo A-I) ve apolipoprotein B (Apo B) değerleri Beckman Protein Assay aygıtında nefelometrik yöntem ile ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında farkın önem kontrolünde varyans analizi kullanıldı.

Tablo 2. Olguların genel sonuçları (ortalama+standart sapma)

	I. Grup	II. Grup	III. Grup
T.Kolesterol (mg/dl)	104.3 ±28.3	107.1 ±22.1	98.4 ±32.6
Trigliserit (mg/dl)	44.3 ±24.3	40.1 ±22.6	36.6 ±34.8
HDL-C (mg/dl)	34.6 ±13.3	36.3 ±14.8	40.7 ±16.7
LDL-C (mg/dl)	62.1 ±23.8*	59.3 ±28.6*	43.8 ±26.7
Apo A-1 (mg/dl)	57.7 ±33.6	60.6 ±39.1	64.3 ±29.8
Apo B (mg/dl)	47.3 ±30.1	44.2 ±29.6	49.8 ±38.7
LDL/HDL	2.67 ±1.89*	2.48 ±1.96*	1.82 ±0.98
T. kolesterol / HDL	3.19 ±0.89	3.22 ±0.82	2.68±0.72
Apo A-1 / B	1.63 ±0.64	1.76 ±0.43	1.59 ±0.55
HDL-C / Apo A-1	0.75 ±0.08	0.71 ±0.12	0.84 ±0.21
Apo B / LÜL	0.96 ±0.31 *	0.88 ±0.23*	1.56±0.45

*; kontrol grubu ile anlamlı fark $p<0.05$

Tüm parametrelerde I. ve II. Grup arasında anlamlı fark yoktur. Aynı sırada (*) işaretli grupların kontrol grubundan anlamlı farkı vardır $fp<0.05$.

Bulgular

Tüm lipid parametreleri incelendiğinde, Tip 1 DAB ile gestasyonel DAB değerleri arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Diabetik anne bebeklerinin (1. ve 2. grup) total kolesterol, trigliserid, HDL-C değerleri kontrol grubunun değerlerinden farksızdı ($p>0.05$). Buna karşın hem Tip I DAB'lerinde hem de gestasyonel DAB'lerinde LDL-C ve LDL-C / HDL-C oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 2).

Apo A-I ve Apo B düzeyleri, Apo A-1 / Apo B ve HDL / Apo A-1 oranları gruplar arasında benzer bulundu ($p>0.05$). Oysa Apo B / LDL oranı 1. ve 2. grupta anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 2).

Tartışma

Gebelik sürecinde anne insüline zıt etkili hormonların etkisi altındadır ve bazı gebelerde ailevi yatkınlığın da etkisiyle DM ortaya çıkar. DM'un anne ve bebekte yarattığı sorunların kavranması ile birlikte uygun antenatal izleme DM'un erken kontrol altına alınması ve iyi bir perinatal bakımla DAB'liyi sağlıklı yaşam olanağı bulmuşlardır. Gebelikte özellikle son trimesterde lipid düzeylerinde artma beklenen bir bulgudur (3). Diabetik gebelerde esterleşmiş serbest yağ asitleri, kolesterol ve özellikle trigliserid 12. haftadan itibaren anlamlı olarak yüksek seyretmektedir (2,3).

Diabetik anne bebeklerinde lipid profilindeki değişiklikler ve ortaya çıkabilecek ateroskleroz riski ilgi konusu olmuştur. İlk kez Lloyd (13) sınırlı sayıda DAB'lerinde kabaca lipid metabolizmasında değişiklikler olduğunu ve göbek kordonu total lipid, total kolesterol ve total fosfolipid düzeylerinden sadece total kolesterolün anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamıştır. Pantelakis ve ark. (14) ise insülin uygulanmayan gestasyonel DAB'de total lipid, total kolesterol ve total fosfolipid düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada gerek Tip I DAB ve gerekse gestasyonel DAB' terinde total kolesterol ve trigliserid değerleri, kontrol grubundan farksız bulunmuştur. Lipid ve lipoproteinleri daha ayrıntılı araştıran Fordyce ve ark. (15) total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin normalden farklı olmadığını, ancak LDL-C'de belirgin bir artma, HDL-C'de belirgin bir azalma şeklinde lipoproteinlerin etkilendiğini ortaya koymuşlardır. Chan ve ark'da (16)'da anlamlı olarak HDL-C'de azalma, LDL-C'de artma, LDL-C/HDL ve total kolesterol/HDL-C oranlarında yükselme olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda LDL-C düzeyleri hem Tip 1 DAB hem de gestasyonel DAB'lerinde anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kontrol grubuna göre daha düşük saptanan HDL-C düzeyindeki bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Ateroskleroz riski açısından önemli olduğu bilinen LDL-C/HDL-C

oranı tüm DAB'lerinde istatistiksel önem taşıyacak şekilde kontrol grubundan yüksek bulunmuştur,

Diabetik annede yüksek düzeylerde olan trigliserid, kolesterol ve lipoproteinler büyük moleküler yapılarından dolayı plasentayı geçemezler; oysa iyi kontrollü diabetli annede bile yüksek düzeylere ulaşan esterleşmemiş serbest yağ asitleri plasentayı rahatlıkla geçerler (14-17). Bunlar hem karaciğerde lipoprotein trigliserid sentezinde, hem de yağ dokusunda trigliserid sentezinde kullanılırlar. Yüksek düzeydeki insülin ve serbest yağ asitleri lipoproteinlerin sentez hızını arttırırken, yüksek insülin ve hipoglisemi (düşük düzeylerde serbest yağ asiti ve keton cisimleri saptanmasıyla gösterildiği gibi) lipolizi inhibe eder (18). Çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) hidrolizi ile ortaya çıkan, çok kısa ömürlü ara dansiteli lipoproteinler (IDL), lipoprotein lipazların (LPL) etkisiyle LDL'ye çevrilirler ve LPL' m en önemli indikleyicilerinden biri de insülin dir. DAB' lerinde, Rovamo ve ark. (19) hepatic LPL aktivitesini anlamlı olarak yüksek bulurken, Raivio'da (18) postheparin plazma LPL aktivitesini DAB' lerinde iki kat fazla saptamıştır.

Son yıllarda lipoproteinlerin protein kısımları daha iyi anlaşılmıştır. Apolipoprotein olarak bilinen bu proteinler, hegzos, hegzosamin, fukoz ve sialik asit içeren glukoproteinlerdir. LDL-C ve VLDL-C'nin protein yapısındaki Apo B ile HDL-C nin protein yapısındaki Apo A-I, 2-5 günlük yarı ömre sahiptir. Özellikle çocuklardaki hiperlipidemi durumlarının ve var olabilecek ateroskleroz riskini değerlendirmede apolipoproteinler ve serum lipitleri ile oranları önem kazanmıştır (20,21). Rovamo ve ark. (19) DAB' lerinde Apo A-I ve Apo B düzeylerini normalden farklı bulmamışlardır. Bu çalışmada Apo A-I, Apo B düzeyleri ile Apo A-I / Apo B ve HDL-C/Apo A-I oranları kontrolden farksız bulunurken, ateroskleroz riski açısından Apo B/LDL oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

DAB'nin daha yenidoğan döneminden başlayarak artmış yağ dokusunun etkisiyle çocukluk çağında obez oldukları ortaya konmuştur (5). Bu çalışmada, fetal lüperinsülinizmle seyreden diabetik gebeliklerin yenidoğan lipid metabolizmasını değiştirdiği, özellikle hayatın erken dönemlerinde LDL hiperkolesterolemiye eğilim yarattığı saptanmıştır. Ancak hayatın ileri dönemlerinde

ateroskleroz gelişiminde yüksek risk yaratıp yaratmayacağını ortaya koymak için uzun dönem izlenimli farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Caustan DR. Diabetes in pregnancy. In: Fnnaroff AA. Martin RJ eds. Neonatal-Perinatal Medicine. 5th ed. St. Louis: Mosby Year Book. 1992: 199-204.
2. Edstrom K, Persson B, Cerasi E, Luft R. Patterns of free fatty acids, glycerol, D-beta-hydroxybutyrate and insulin in pregnant women and their newborn infants. Effects of a low and high insulin response to glucose in the mothers. Acta Obstet Gynecol Scand 1975; 54: 347-56.
3. Skryten A, Johnson P, Samsioe CE, Gustafson A. Studies in diabetic pregnancy: serum lipids. Acta Obstet Gynecol Scand 1976; 55: 211-5.
4. Meduri F, Ferrazzani S, Lombardo F, Moneta I, Miggiano G. Lipid metabolism in newborn infants at birth. Obstetrical-pediatric aspects. Minerva Med 1980; 71: 2583-8.
5. Vohr BR, Lipsitt LP, Oh W. Somatic growth of children of diabetic mothers with reference to birth size. J Pediatr 1980; 97: 196-8.
6. Metzger BE, Silverman BL, Frcinkel N, et al. Amniotic fluid insulin concentration as a predictor of obesity. Arch Dis Child 1990; 65: 1050-4.
7. Fildes RS, Lilien ED. Metabolic and endocrine disorders. In: Fanaroff AA. Marlin RJ eds. Neonatal-Perinatal Medicine. 5th ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1992: 1152-80.
8. Oran O, Gürakan B, Yiğit Ş, Tekinalp G, Yurdakök M. Prematürelde ilk aylardaki beslenme şeklinin serum lipid ve lipoprotein düzeylerine etkisi. Çocuk Sağ Hast Derg 1996; 39: 253-8.
9. Andersen GE, Eons P, Hansen BF. Hyperlipoproteinemia in newborn infants. Acta Pediatr Scand 1979; 68: 683-90.
10. Kinnman JF, West CO, Katan MB, Hautvasl JG. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol levels in populations differing in fat and carbohydrate intake. Arteriosclerosis 1987; 7: 612-9.
11. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-51.
12. Friedwald VT, Levy RE, Frednekson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
13. Lloyd AV. Ph. D. Thesis. Edmburg: University of Edinburgh, 1963.
14. Pantclakis SN, Cameron AH, Davidson S. The diabetic pregnancy; A study of serum lipids in maternal and umbilical cord blood and of the uterine and placental vasculature. Arch Dis Child 1964; 39: 334-41.

15. Iordache MK, Duncan R, Chan R et al. Cord blood serum in newborns of diabetic mothers. *J Chronic Dis* 1983; 36: 2A3-X.
16. Chan PC, Schwartz JL, Garcia RE, Chin MP, Barndt R. Total serum cholesterol and plasma lipoprotein cholesterol concentrations in cord sera of newborns from hispanic mothers with gestational diabetes. *Artery* 1988; 15: 203-16.
17. Mortimer JG. Cord blood lipids of normal infants and infants of diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1964; 39: 342-4.
18. Raivio KO. Carbohydrate and lipid abnormalities in infants of diabetic mothers. *Clin Pediatr* 1985; 197: 159-60.
19. Rovamo LM, Taskinen MR, Kuisi T, Raivio KO. Postheparin plasma lipoprotein and hepatic lipase activities in hyperinsulinemic infants of diabetic mothers and in large-for-gestational age infants at birth. *Pediatr Res* 1986; 20: 527-51.
20. Srinivasan RS, Webber LS, Berenson OS. Lipid composition and interrelationships of major serum lipoproteins: Observations in children with different lipoprotein profiles: Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 335-45.
21. Sathamir RS, Reedman DS, Sharnia C, Webber LS, Brenson GS. Serum apolipoprotein A1 in 2854 children from a branchial community: Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1986; 78: 189-200.