

Klinik Çalışma

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patogenezinde Desnutrin'in Rolü Var mı?

Hasine Gölge Atlı*, Remzi Atılğan*, Hasan Atlı**, Ali Gürel**, Süleyman Aydın***

Özet

Amaç: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte meydana gelen diyabettir. Gebelik insülin direnci ile karakterizedir. Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış çeşitli adaptasyon mekanizmalarıyla dengelenmektedir. Bu adaptasyona yanıt yeterli olmazsa gestasyonel diyabetes mellitus gelişebileceği yönünde fikirler ortaya konmuştur. Desnutrin adipoz dokudaki lipolizin düzenlenmesinde rol oynayan lipolitik bir proteindir. Adipositlerde triaçilgliserol lipolizinin bozulmasıyla tip 2 diyabetes mellitus (DM), obezite, insülin direnci ve serum serbest yağ asitleri arasında açık bir ilişki olduğu bilinmektedir.

Yöntem: Bu çalışmada; sağlıklı gebeler ile GDM'lu olgular arasındaki plazma desnutrin düzeyleri karşılaştırılmış ve GDM etyopatogenezinde desnutrinin rolü araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda; desnutrin düzeyi GDM'lu grupta normal gruba göre düşük bulunmuştur.

Sonuç: Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p>0.05$) desnutrinin, GDM'nin etyopatolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, desnutrin, insülin

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebelikte başlayan veya fark edilen, insülin kullanılıp kullanılmadığından ve gebelikten sonra devam edip etmediğinden bağımsız olan, hiperglisemi ile sonuçlanan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (1). Gebelikte en sık görülen tıbbi sorunlardan biri olan diyabetes mellitus tüm gebelerin yaklaşık %2-3'ünde görülür ve bunun da %90'ını GDM oluşturur. GDM'un fizyopatolojisinde; gebelikte düzeyleri artan insan plasental laktojeni (HPL), büyüme hormonu (GH), kortizol, progesteron ve prolaktin insülin direncine neden olur ve insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler ve bunlar gebeliğin diyabetojenik etkilerinden sorumludurlar. Gebelikte insülin

direnci olasılıkla reseptör sonrası düzeydeki bir bozukluğa bağlıdır. Bununla birlikte tüm gebelerde GDM oluşmaması, fizyopatolojide farklı mekanizmaların veya moleküllerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir (2, 3).

Desnutrin, adipoz dokudaki lipolizin düzenlenmesinde rol alan yeni bir lipolitik proteindir. Desnutrin 486 aminoasitlik, 53.6 kDa ağırlığında tek peptitten oluşan bir proteindir. Desnutrinin en fazla beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere testis, iskelet kası ve kalp kası gibi dokularda sentezlendiği gösterilmiştir (4).

Bu çalışmada; sağlıklı gebeler ile GDM'li olguların plazma desnutrin düzeylerini karşılaştırmayı ve GDM etyopatogenezinde desnutrinin rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, yerel Etik Kurul'dan onay alındıktan sonra başlandı. Değerlendirilen GDM tanılı olguların tümü çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmaya 18 yaş üzeri ve 24- 40. gebelik haftalarında olan hastalar dahil edildi. Olgular; *Çalışma Grubu (n:40)*: GDM tanısı konulan hastalar ve *Kontrol Grubu (n:40)*: Tamamen sağlıklı gebeler olarak ayrıldı. Klinik parametreler olarak anne yaşı (yıl), ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ile vücut kitle indeksi (VKİ), gravida (gebelik adedi), parite (doğum adedi), abortus (düşük adedi), son adet tarihi (SAT) ve

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde yapılmıştır.

*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ

**Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

***Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ

Sorumlu Yazar: Dr. Ali GÜREL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

Tel:0505 7535047

E-mail: draligurel@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 09.07.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 30.10.2014

kan basıncı ölçümü kayıtları alındı. Tiroid fonksiyon bozukluğu, gebelik öncesi DM tanısı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, fonksiyonel dispepsi, gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü, hematolojik hastalığı olanlar, son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı tıbbi tedavi almış olanlar, herhangi bir endokrin bozukluğu olanlar, kronik inflamasyon (SLE, romatoid artrit vb.), akut veya kronik enfeksiyonu olan olgular, obstetrik ultrasonografide fetal biyometrisi %10-90 persentil dışında olan olgular çalışma dışında tutuldu. Rutin biyokimyasal analizler otoanalizör ile, desnutrin düzeyleri ise *Human desnutrin-Eliza kiti* kullanılarak üretici firmanın yönergelerine uygun şekilde çalışıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm SH (Standart Hata) olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubu ve çalışma grubu karşılaştırıldığında yaş, gravida, parite ve abortus değerleri arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.05$). Küretaj ve gebelik haftaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$). Grupların demografik özellikleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Kontrol ve çalışma gruplarının demografik özellikleri.

Parameterler	Çalışma grubu	
	Kontrol grubu	Ort. \pm SH
Yaş	27,85 \pm 1 ^a	32,3 \pm 0,95 ^a
Gravida	1,58 \pm 0,15 ^a	3,38 \pm 0,34 ^a
Parite	0,45 \pm 0,1 ^a	1,68 \pm 0,28 ^a
Abortus	0,13 \pm 0,002 ^a	0,73 \pm 0,15 ^a
Küretaj	0 ^b	0,02 \pm 0,002 ^b
VKİ	29,2 \pm 0,53 ^b	29,38 \pm 0,48 ^b
Gebelik haftası	29,9 \pm 0,84 ^b	29,9 \pm 0,78 ^b
Desnutrin (ng/ml)	4,95 \pm 0,43 ^b	4,37 \pm 2,27 ^b
İnsülin (IU/ml)	15,97 \pm 1,61 ^a	5,42 \pm 0,15 ^a

Ort: Ortalama, SH: Standart Hata, *a*: Gruplar arası değerlerdeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$), *b*: Gruplar arası değerlerdeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değil ($p > 0.05$).

İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, GDM' lu grubun desnutrin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olarak tespit edildi ($p > 0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada çalışma grubunda

insülin seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo).

Tartışma

GDM dünya genelinde %3-7 sıklıkta görülen, gebelik esnasında ortaya çıkan bir DM çeşidi olup etyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Gebelik, glukoz toleransında bozulma ve insüline periferik direnç ile karakterizedir. Gebelikte insülin duyarlılığının %40 ile %70 oranında azaldığı bildirilmektedir (5, 6). İnsülin direnci gebelikte seviyeleri artan prolaktin, HPL, progesteron, östrojen, kortizol ve büyüme hormonu ile paralellik gösterir. Maternal insülin direncine adaptasyon pankreas hücrelerinden artmış insülin salınımı ile sağlanmaya çalışılır. Bu adaptasyon pankreas adacıklarında artmış insülin sentezi, glukozla bağlı insülin sekresyonunda artış, pankreas beta hücre kitlesinde artış, glukoz metabolizması ve cAMP metabolizmasında artış ile sağlanmaya çalışılır. Gebelerin %97-98'inde insülin direnci tolere edilebilirken, %2-3' ünde yeterli adaptasyon yanıtı oluşmaz ve GDM gelişir (7- 9). GDM'lu kadınların %20-50'sinde yaşamlarının ileri dönemlerinde tip 2 DM gelişeceği öngörülmüştür (10). Çalışmamızda, GDM grubunda insülin seviyelerini kontrol grubuna göre düşük olarak tespit ettik. Önceki çalışmalarda da GDM'da yetersiz insülin salınımı olduğu tespit edilmiştir (7, 8, 11).

Desnutrin 2000'li yıllarda keşfedilmiş ve DM'da çalışılmış olmakla birlikte GDM'daki rolü net değildir. Bu çalışmada, GDM'lu olgularda kontrol grubuna göre desnutrin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte azalmış olduğunu saptadık. Bu bulgu desnutrinin, GDM'un etyopatolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. DM'lu hastalarda yapılmış olan bir çalışmada da desnutrin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (12). Ayrıca obez ratlarda yapılmış deneysel bir çalışmada desnutrin düzeyleri yine düşük bulunmuştur (13). Bilindiği gibi DM ve GDM'da insülin direnci artmaktadır. Benzer durum obezitede de söz konusudur. Desnutrinin adipoz doku metabolizmasındaki rolü kritik öneme sahiptir. Trigliserid yıkımının fizyolojik ve nutrisyonel düzenlenmesinde desnutrinin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Çünkü adiposit TAG lipolizinin bozulmasıyla Tip 2 DM, obezite, hiperlipidemi, insülin direnci ve serum serbest yağ asitleri arasında açık bir ilişki olduğu bilinmektedir (4). İn vitro ortamda 3T3-L1 hücrelerine isoproterenol, TNF-alfa ve insülin eklenmesiyle zaman ve doz bağımlı olarak

desnutrin seviyelerinin anlamlı oranda düştüğü gösterilmiştir (14). İnsülin tarafından desnutrinin down regüle edilmesi bu enzimin obezite ve olasılıkla obezite ile ilişkili olarak ortaya çıkan hiperlipidemi ve insülin direnci gibi metabolik bozuklukların gelişimine katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmacılar, dexametazonun doz ve süre bağımlı olarak 3T3-L1 hücrelerindeki desnutrin mRNA'sını artırdığını tespit etmişler ve açlık esnasında plazma glukokortikoid seviyesinin artmasıyla, açlığın yağ dokudaki desnutrin ekspresyonuna etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır (13).

Deneyisel bir çalışmada diyabetik koşullarda insülinin makrofajlarda trigliserid (TG) yıkımını azaltarak TG akümülyasyonunu artırdığı gösterilmiş olup, insülinin bu etkisini cAMP aracılı hücre içi sinyal iletimiyle gerçekleştirdiği ifade edilmiş ve ratlarda hücrelere exojen cAMP in vitro ortamda verildiğinde, makrofajlarda insülinin diyabetik ortamda indüklediği TG degradasyonundaki azalmayı ortadan kaldırdığı gözlemlenmiştir (12). Farklı grup araştırmacılar da, farklı hücre tiplerinde cAMP'nin benzer etkilerini göstermişlerdir (15, 16). TG yıkım oranının, TG lipaz ekspresyonu ve aktivasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hormon duyarlı lipaz (HSL) ve desnutrin TG yıkımı için gerekli olan iki ana lipaz olup, her iki enzimin insülin tarafından diyabetik koşullarda down regüle edilerek makrofajlarda TG akümülyasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Diyabetik koşullarda insülinin, HSL mRNA ekspresyonu ve total protein seviyelerini düşürdüğü, normal glukoz konsantrasyonlarında HSL mRNA ve protein ekspresyonunu hafif derecede artırdığı gösterilmiştir. İnsülin antilipolitik bir hormon olup, HSL aktivitesini fosforilasyonu engelleyerek suprese ettiği bilinmektedir (17). İnsülinin desnutrinin mRNA seviyesini anlamlı olmayan derecede düşürdüğü, desnutrin protein seviyesini ise diyabetik koşullarda anlamlı oranda düşürdüğü gösterilmiştir (18, 19). HSL ve desnutrinin protein seviyelerinin diyabetik durumda düşmesi, bunların insülin tarafından TG hidrolizinin inhibisyonuna katılabileceği ve bunun da makrofajlardaki TG birikimine öncülük ettiğini düşündürmektedir. Ayrıca TG'lerin makrofajlarda birikmesi ve köpük hücre formasyonuna katılması erken ateroskleroz için de bir belirteç olduğundan, DM ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Normal kan glukoz seviyesi varlığında insülinin makrofajlarda TG akümülyasyonuna çok az etkili olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda GDM'da

desnutrin ile ilgili yapılmış başka bir çalışma olmayıp, bu çalışmada desnutrin seviyelerinin gebelikte düşmesi, desnutrinin GDM'un ortaya çıkmasını tetiklediğini düşündürmektedir.

Desnutrin aşırı salınımının adiposit doku triaçilgliserol (TAG) hidrolizinde, TAG asit deposunda ve yağ metabolizmasındaki etkilerinin anlaşılması obezite bağımlı hastalıkların araştırılmasında önem arz etmektedir. Deneyisel bir modelde desnutrin aşırı salınımına yol açan transgenik fareler oluşturulmuş ve bu ratların adipoz dokularındaki desnutrin aşırı salınımının lipolizi artırarak adiposit TAG içeriğini azalttığı, daha zayıf bir fenotip oluşturduğu, diyet bağımlı obezitenin azalmasını sağladığı görülmüştür. Yine bu ratlarda lipolizdeki uzun dönem artışa, artmış yağ asidi oksidasyonu, termogeneze artış, zayıflık ve artan insülin duyarlılığı şeklinde metabolik adaptasyonlar gelişmiştir (20). Bir başka deneyisel çalışmada desnutrin knock-out farelerde beyaz yağ dokusunda artış, çeşitli dokularda TAG birikimi ve kalpteki masif TAG birikimine bağlı erken ölüm izlendiği gösterilmiştir (16). Farklı araştırmacıların çalışmalarında da adipositlerde artan yağ asidi oksidasyonunun diyet bağımlı obezite gelişimine karşı koruyuculuğa katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (21-23). Nitekim deneyisel çalışmalarda desnutrinin, insülin duyarlılığını artırdığı belirlenmiştir (24). Bu etkisini nasıl yaptığı henüz bilinmemektedir ve bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

Gebelikte desnutrin serum düzeylerinin düşmesinin GDM'un ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Gestasyonel diyabette seviyelerinin düştüğü göz önüne alınınca, gebelikte desnutrin replasmanı belki de GDM gelişimini önlemek için yeni bir tedavi yaklaşımı olarak gelecekte benimsenebilecektir.

Çalışmamızda grupların yaş, gravida, parite ve abortus gibi değerleri arasında farklılık izlenmiş olması sonuçları kısmen etkilemiş olabilir. Öte yandan GDM' lu grubun desnutrin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte düşük olarak tespit edilmiştir. Bu durumlar çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Does Desnutrin Have A Role in The Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus?

Abstract

Objective: Gestational diabetes (GDM) is diabetes that occurs during pregnancy. Pregnancy is characterized by insulin resistance. This increase in

insulin resistance in non-diabetic pregnant women is thought to be compensated by various adaptation mechanisms. It is thought that this adaptation is not enough response so gestational diabetes can develop. Desnutrin is a lipolytic protein that has role in the regulation of lipolysis in adipose tissue. It is known that there is a clear correlation between adipocyte triacylglycerol (TAG) lipolysis disruption and disorders such as type 2 diabetes mellitus (DM), obesity, insulin resistance and serum free fatty acids.

Methods: In this study; serum desnutrin levels of healthy pregnant women and patients with GDM were compared and the role of desnutrin in the pathogenesis of GDM was investigated.

Results: In our study; desnutrin levels of GDM group were lower than those in control group.

Conclusion: Although this decrease is not statistically significant ($p > 0.05$), desnutrin may play role in the etiology of GDM.

Key words: Gestational diabetes mellitus, desnutrin, insulin

Kaynaklar

1. Report of the Expert Committee (editorial). Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 5- 20.
2. Aşıcı N. Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Hastaların Tedavisinde Glyburide Kullanılması ve Sonuçların İnsülinle Tedavi Edilen Hastaların sonuçları İle Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Süleymaniye Doğum ve Kadın hastalıkları Hastanesi, 2005.
3. Sheffield JS. Gestational diabetes; Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. Soc Gyn Inv 1999; 6: 6- 7.
4. Schweiger M, Schreiber R, Haemmerle G, Lass A, Fledelius C, Jacobsen P, et al. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. J Biol Chem 2006; 281(52):40236-40241.
5. Herrera E, Lasunción MA, Palacín M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. Diabetes 1991; 40 Suppl 2:83-88.
6. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Obstet Gynecol 2003; 101(2):380-392.
7. Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. Diabetes 1991; 40 Suppl 2:18-24.
8. Sorenson RL, Brelje TC, Roth C. Effects of steroid and lactogenic hormones on islets of Langerhans: a new hypothesis for the role of pregnancy steroids in the adaptation of islets to pregnancy. Endocrinology 1993; 133(5):2227-2234.
9. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. Endocrinology 1992; 130(3):1459-1466.
10. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Ropero AB, Quesada I. The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. J Physiol 2009; 587(Pt 21):5031-5037.
11. Damm P, Kühl C, Hornnes P, Mølsted-Pedersen L. A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. Diabetes Care 1995; 18(5):654-665.
12. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, et al. Isoproterenol, TNFalpha, and insulin downregulate adipose triglyceride lipase in 3T3-L1 adipocytes. Mol Cell Endocrinol 2005; 240(1-2):43-49.
13. Osuga J, Ishibashi S, Oka T, Yagyu H, Tozawa R, Fujimoto A, et al. Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97(2):787-792.
14. Han C, Wang J, Li L, Zhang Z, Wang L, Pan Z. The role of insulin and glucose in goose primary hepatocyte triglyceride accumulation. J Exp Biol 2009; 212(Pt 10):1553-1558.
15. Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Regulation of lipolysis in adipocytes. Annu Rev Nutr 2007; 27:79-101.
16. Unger RH. Lipotoxic diseases. Annu Rev Med 2002; 53: 319- 336.
17. Ahmadian M, Duncan RE, Varady KA, Frasson D, Hellerstein MK, Birkenfeld AL, et al. Adipose overexpression of desnutrin promotes fatty acid use and attenuates diet-induced obesity. Diabetes 2009; 58(4):855-866.
18. Kim JY, Tillison K, Lee JH, Rearick DA, Smas CM. The adipose tissue triglyceride lipase ATGL/PNPLA2 is downregulated by insulin and TNF-alpha in 3T3-L1 adipocytes and is a target for transactivation by PPARgamma. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291(1):115-127.
19. Kraemer FB, Shen WJ. Hormone-sensitive lipase knockouts. Nutr Metab 2006; 3: 12- 15.
20. Kopecky J, Clarke G, Enerbäck S, Spiegelman B, Kozak LP. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity. J Clin Invest 1995; 96(6):2914-2923.
21. Orci L, Cook WS, Ravazzola M, Wang MY, Park BH, Montesano R, et al. Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(7):2058-2063.
22. Saha PK, Kojima H, Martinez-Botas J, Sunehag AL, Chan L. Metabolic adaptations in the absence of perilipin: increased beta-oxidation and decreased hepatic glucose production

- associated with peripheral insulin resistance but normal glucose tolerance in perilipin-null mice. *J Biol Chem* 2004; 279(34):35150-35158.
23. Meilin E, Aviram M, Hayek T. Insulin increases macrophage triglyceride accumulation under diabetic conditions through the down regulation of hormone sensitive lipase and adipose triglyceride lipase. *Biofactors* 2011; 37(2):95-103.
24. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care* 1997; 20(11):1717-1723.