

Äidin diabeteksen vaikutus lapsen pitkäaikaisennusteeseen

Gynekologiyhdistyksen vuosikokous

Turku 13.10.2009

Päivi Tapanainen
Lasten ja nuorten klinikka,
OYS



Tyypin 1 ja 2 diabetes lisääntyvät

- Erityisesti T2DM yleistyy ja kehittyy myös nuorempien taudiksi
- T1DM:n ilmaantuvuus Suomessa maailman suurin, v. 2005 < 15 v 62/100 000, ilmaantuvuus kasvaa edelleen

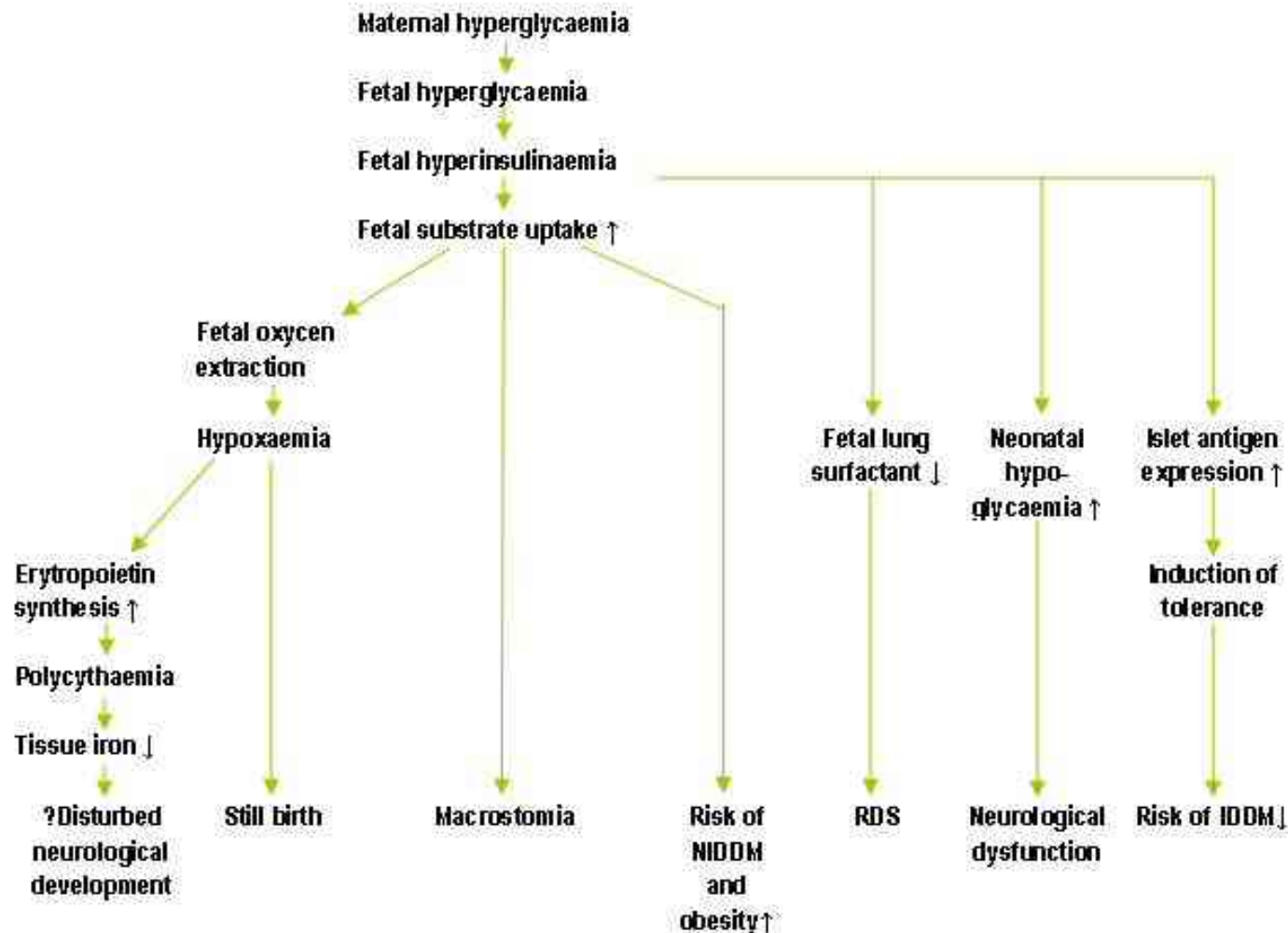
Taulukko 4.17. Diabeetikkojen määrä Suomessa vuoden 2001 lopussa (lähteet: Kelan erityiskorvattaviin lääkkeisiin oikeuttavien sairauksien tilasto 2001, Reunanen 2002).

	Ikäryhmä (v)			Yhteensä
	0–29	30–64	65–	
Yhteensä	10 500	94 000	100 000	204 500
Lääkitystä käyttävät	10 000	58 000	70 000	139 000
Tyyppi 1	9 000	19 000	12 000	40 000
Tyyppi 2	1 500	75 000	88 000	164 000
Lääkitys	1 000	39 000	58 000	98 000
Ruokavalio	500	37 000	30 000	66 500

Raskausdiabetes lisääntyy

- Esiintyvyyden kasvu USA:ssa
 - v. 1991-2000 68 % (Ferrara ym. 2004)
 - v. 1990 – 2004 > 100% (Getahun ym. 2008)
- Esiintyvyyden kasvu Suomessa
 - v. 1991-2006 1.5 % -> 8.4 % (Hyvönen 1991, Stakes 2008)
 - seulonta- ja diagnoosikriteerit!

Pedersenin hypoteesi



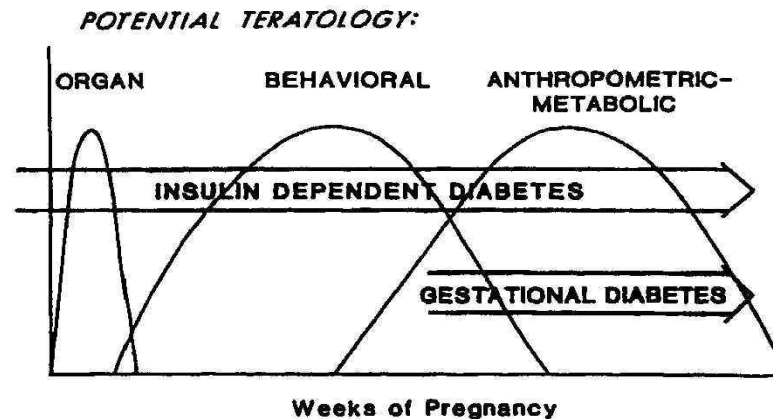
v.1954, päivitetty v. 1991

Freinkel: Banting luento 1980

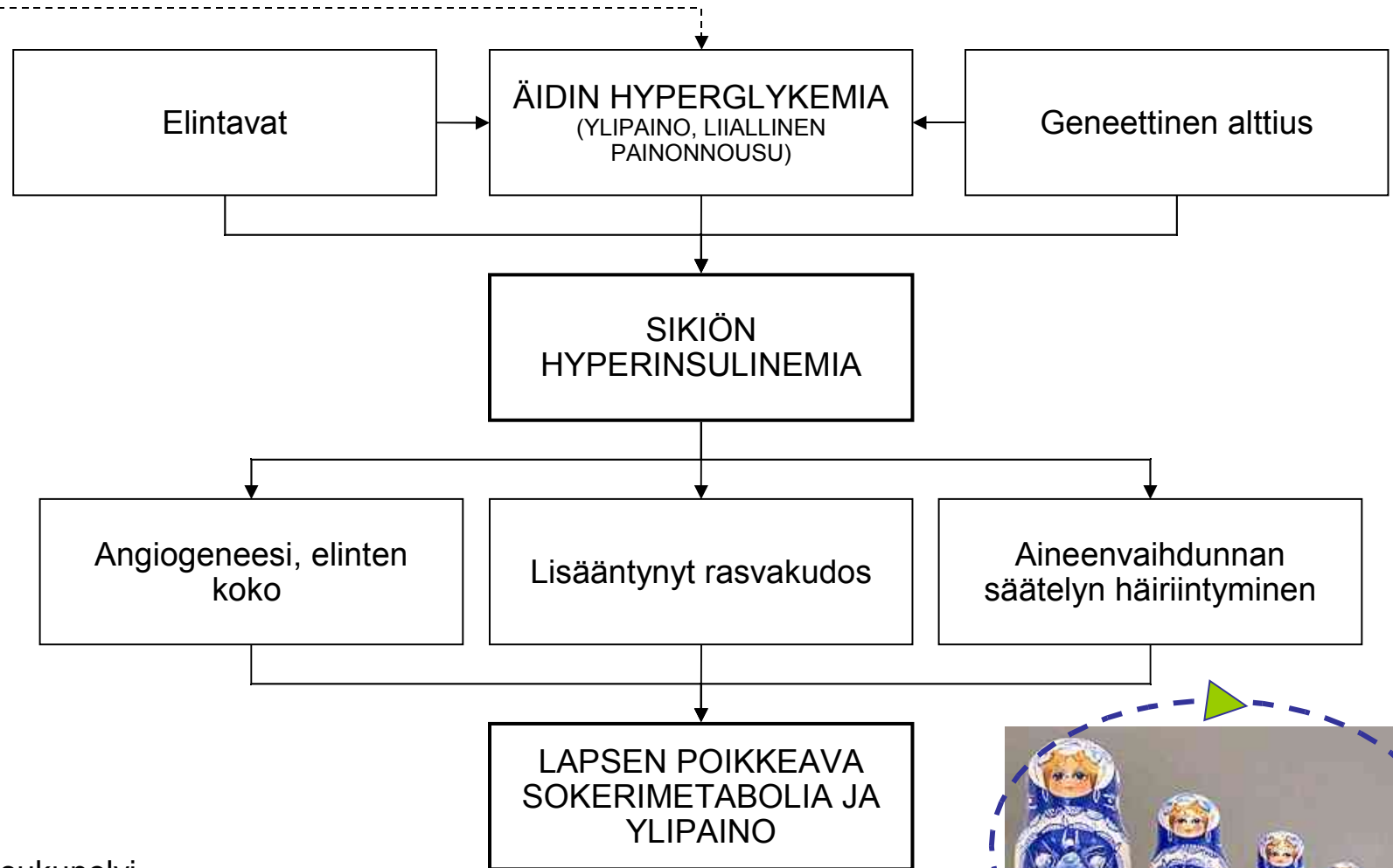
Of Pregnancy and Progeny

- ”fuel-mediated teratogenesis”
 - muutokset elinten kehityksessä organogeneesin jälkeen

FIGURE 12. Potential long-range effects upon the fetus of altered interactions in maternal fuels during pregnancy. Fuel-mediated teratogenesis as the basis for long-range anatomic and functional changes.



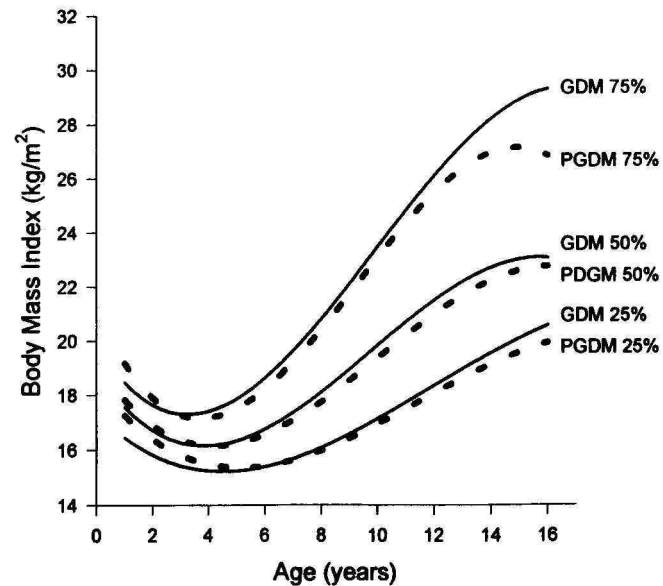
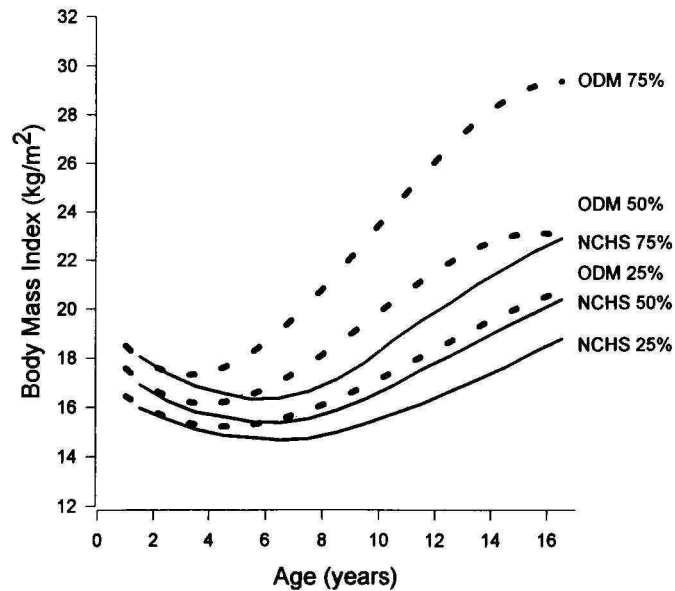
Noidankehä



Prospektiiviset tutkimukset

Pettit 1985, 1998, Dabelea 2000	68 GDM	15-19 v	ylipaino ↑ äidin paino ei vaikuta
Metzger 1990, Silverman 1995, 1998	88 GDM tai T1DM	14-17 v	BMI ↑ IGT ↑
Malcolm 2006, Keely 2008	25 ei hoitoa, 46 hoidettu GDM	9-11 v	ei eroa ylipainossa, IGT:ssa
Pirkola 2008	22 GDM, 25 T1DM+kontrollit	3-6 v	T1DM insuliinieritys ↑
Wright 2009	51 GDM	3 v	sRR ↑ rasva% ↑
Catalano 2009	89 GDM + kontrollit	8-10 v	ei eroa ylipainossa, rasva%:ssa, äidin ylipaino tärkein ennustetekijä
Vääräsmäki 2009	96 GDM + kontrollit	16 v	BMI ↑ HOMA-S ↓ metabolinen oireyhtymä ↑

Diabeetikkoäitien lasten BMI



Silverman ym 1995

Heikentynyt sokerinsieto eri ikäryhmissä

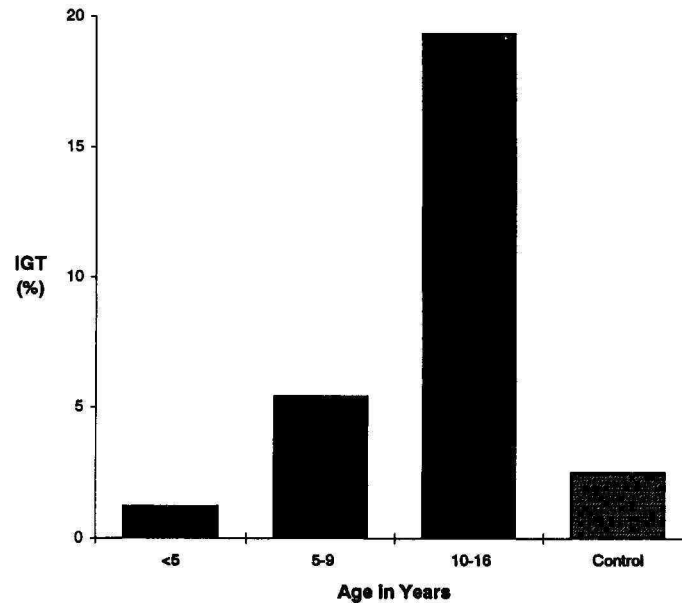


Figure 1—The prevalence of IGT in offspring of diabetic mothers in 3 age-groups are plotted in the solid bars and compared with control subjects aged 10–16 years in the gray bar. The age-related increase is highly significant ($P < 0.001$) by χ^2 test, as is the difference between the offspring of diabetic mothers at 10–16 years and the control subjects ($P < 0.005$).

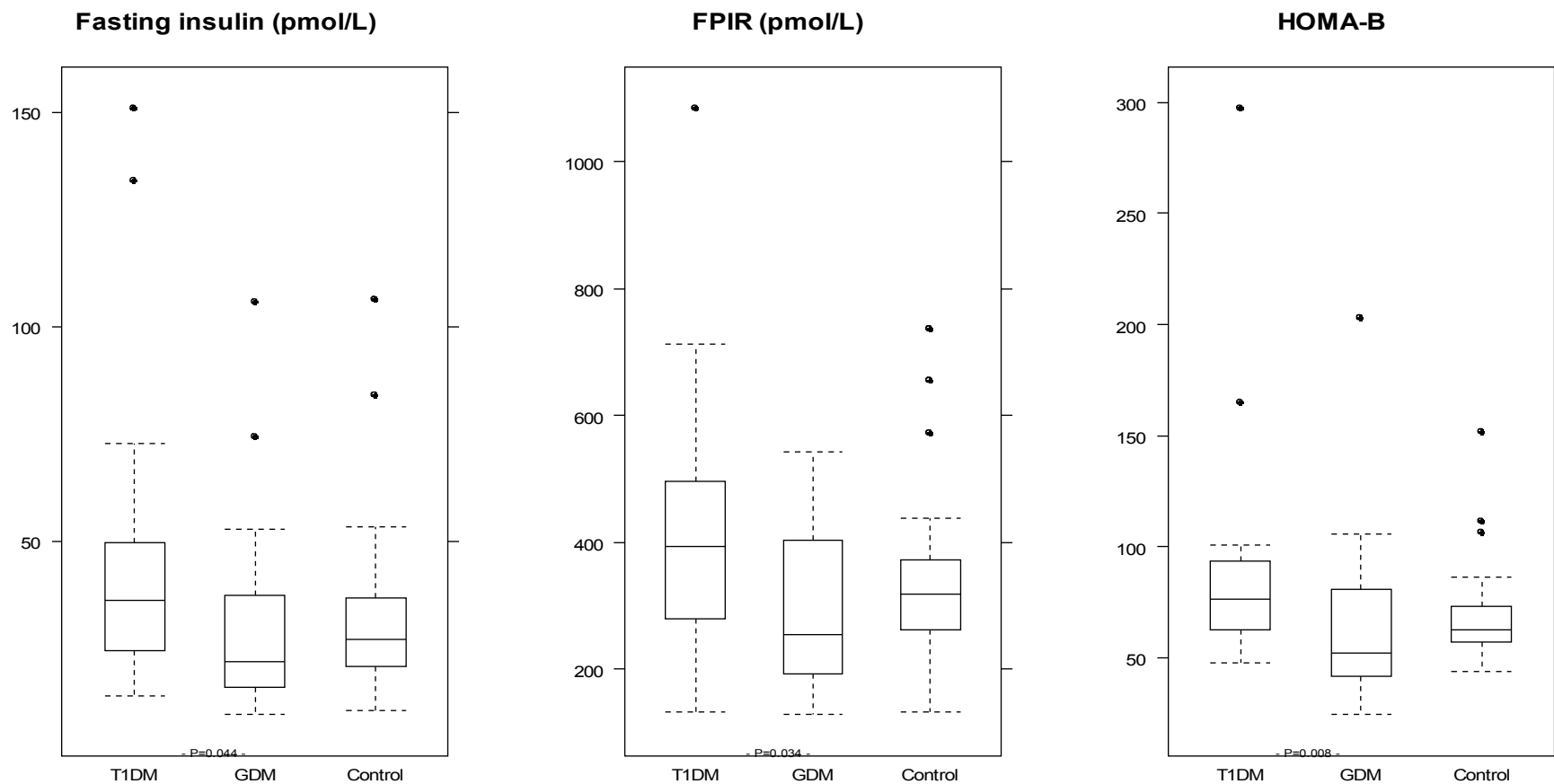
Silverman ym 1995

Maternal type 1 and gestational diabetes: postnatal differences in insulin secretion in offspring at preschool age

- T1DM-äitien lapset (n=16), GDM-äitien lapset (n=22) ja ei-diabeetikkoäitien lapset (n=25)
- Insuliinieritys ja insuliiniresistenssi esikouluikässä, FPIR ja HOMA
- T1DM-äitien lapsilla (4.9 v) paastoinsuliinit, FPIR ja HOMA-B arvot koholla GDM ja kontr. äitien lapsiin verrattuna, GDM-äitien paino nousi vähemmän kuin T1DM-äitien
- T1DM ja GDM vaikuttavat eri tavalla lasten postnataaliseen glukoosimetaboliaan, äidin painonnousun vaikutus?

Pirkola J et al, Pediatric Diabetes 2008; 9:583-589

OYS 3-5 vuotiaat lapset



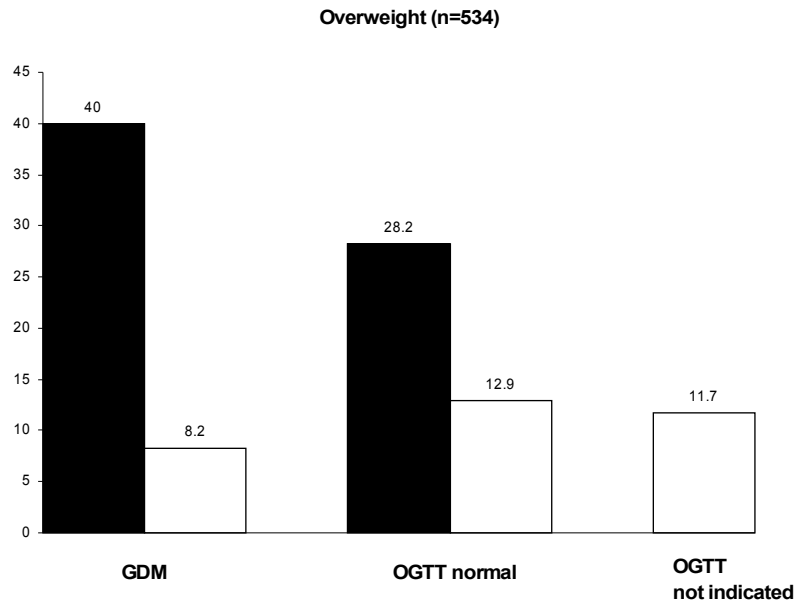
Pohjois-Suomen syntymäkohortti (NFBC) 1986

16-vuotiaat nuoret

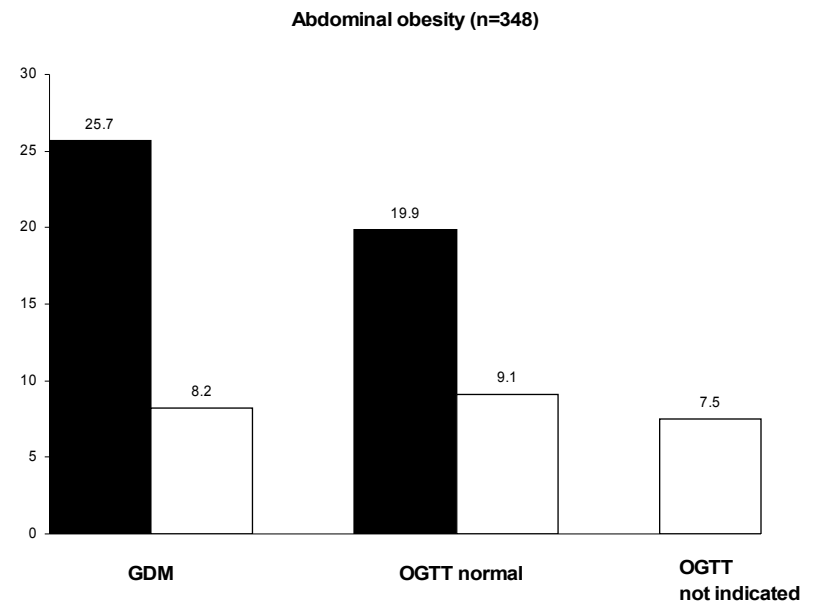
	GDM (n=96)	kontrolli (n=3909)
F-Ins (mU/L)	10.20 (8.45, 14.30)	9.30 (7.30, 11.90)
F-Gluk (mmol/L)	5.30 (5.00, 5.50)	5.10 (4.90, 5.40)
HOMA-S	74.7 (54.1, 91.2)	82.3 (64.0, 104.7)

Ylipaino ja vyötärölihavuus NFBC 1986 16-vuotiailla

Ylipaino (IOTF) 16-vuotiaana



Vyötärölihavuus (vy/pit > 0.5) 16-vuotiaana



mustat pylväät = ylipainoisten äitien lapset

valkoiset pylväät = normaalipainoisten äitien lapset

Ylipainon ja vyötärölihavuuden riski

	YLIPAINO		VYÖTÄRÖLIHAVUUS	
	OR	PAF %	OR	PAF %
<i>ÄITI</i>				
GDM + ylipaino	4.05**	30.1	3.82**	19.0
GDM	0.73	-3.0	1.22	1.5
GDM alttius + ylipaino	2.56**	17.0	2.60**	12.0
GDM alttius	1.13	1.6	1.16	1.3
tupakointi	1.31*	3.8	1.42*	3.3
<i>ISÄ</i>				
ylipaino	2.14**	10.5	2.02**	6.6
tupakointi	1.20	2.5	1.36	2.8
<i>LAPSI</i>				
poika	1.32*	3.5	-	
LGA	1.28	4.9	1.39	5.5

Prevalence of metabolic syndrome at age 16 using the international diabetes federation pediatric definition

- Metabolisen oireyhtymän prevalenssi (Pohjois-Suomen Syntymäkohortti 1986) 16-v iässä
- Uusi pediatriinen IDF-määritelmä vs aikuisten IDF-määritelmä vs 5 muuta määritelmää
- Pediatriinen IDF: glukoosi > 5.6 mmol/l, vyötärö M > 87.5, F > 80, TG > 1.7, HDL < 1.03, RR > 130/85, oireyhtymä: obesiteetti + > 2/4 kriteeriä
- Metabolisen oireyhtymän prevalenssi uutta pediatriasta IDF-määritelmää käyttäen on 2.4 %, aikuismääritelmää käyttäen 1.7% (Euroopan vyötärösymp. kriteerit) ja 1.0% (Pohjois-Amerikan vyö kriteerit)

Metabolinen sdr 16-vuotiailla, NFBC 1986

	Pojat	Tytöt
IDF 6-16 v %	3.5	1.2
IDF aikuiset %		
Eurooppa	2.2	1.2
USA	1.4	0.6
ATP lapset %	3.3	0.8
ATP aikuiset %	3.1	1.5

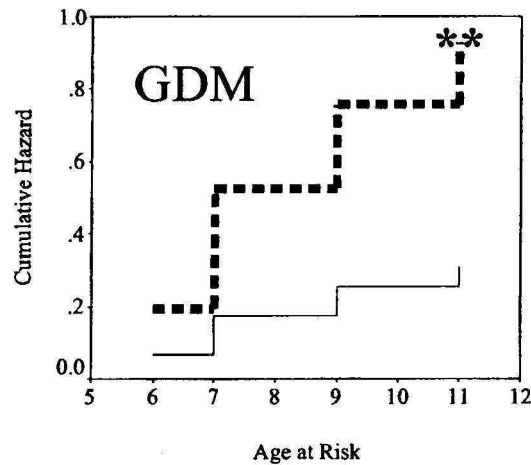
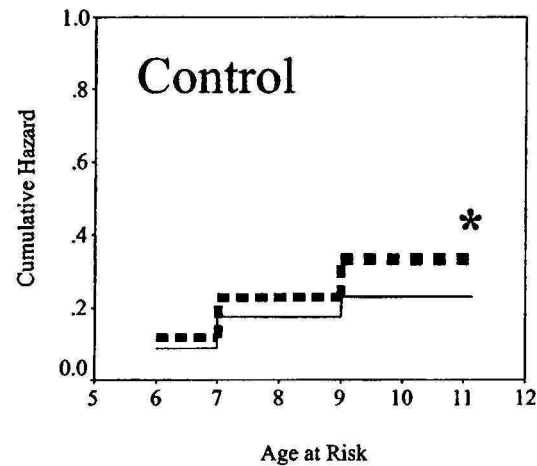
Metabolisen oireyhtymän riski

	GDM	Kontrolli	OR
MBO %	5.9	1.6	3.53 (1.33, 9.31)
BMI %	6.4	1.9	3.10 (1.28, 7.52)
Vyötärö %	17.0	7.1	2.71 (1.52, 4.82)
Triglyseridit %	2.2	3.4	0.67 (0.16, 2.79)
HDL-kol %	14.4	17.9	0.80 (0.44, 1.47)
RR %	11.8	13.3	0.71 (0.37, 1.38)
F-glukoosi %	23.6	15.3	1.63 (0.97, 2.74)

Retrospektiiviset tutkimukset

Plagemann 1997	15 GDM, 31 T1DM	5-9 v	ylipaino ↑ vanhempien ylipaino ei vaikuta
Whitaker 1998	63 GDM	10 v	ei eroa ylipainossa vanhempien ylipaino vaikuttaa
Vohr 1999, Boney 2005	42 GDM + LGA, 52 GDM + AGA	4-11 v	GDM + LGA ylipaino ↑ MBO ↑ äidin ylipaino tärkein ennustetekijä
Schaefer-Graf 2005	324 GDM	3-9 v	Ylipaino ↑ vanhempien ylipaino tärkeä ennustetekijä
Gillman 2003	465 GDM	9-14 v	ylipaino ↑ äidin liikapaino vaikuttaa
Hillier 2007	173 C&C, 370 NDDG	5-7 v	GDM + LGA ylipaino ↑
Lee 2007	202 GDM	4-9 v	ei eroa ylipainossa
Tam 2008	63 GDM	8 v	sRR ↑ HDL ↓
Clausen 2008, 2009	168 GDM, 139 OGTT normaali, 160 T1DM	18-27 v	ylipaino ↑ MBO ↑

GDM-äitien lasten metabolinen sdr



GDM-äitien lasten ylipaino

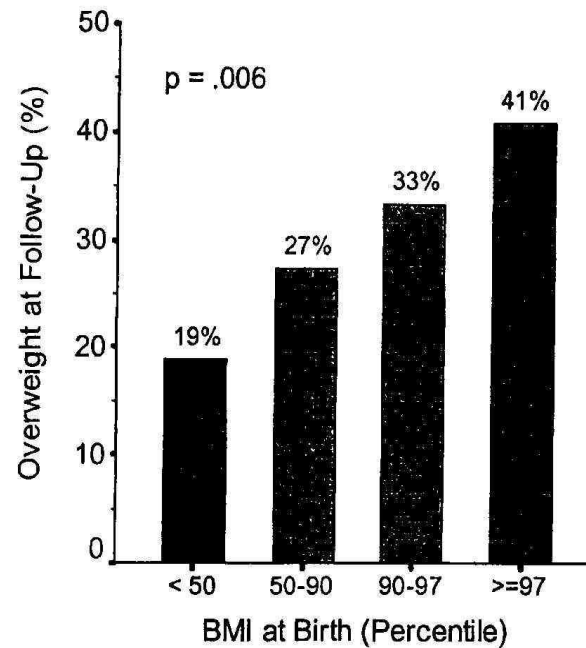


Figure 2—Rate of children with BMI ≥ 90 th percentile at follow-up examination at ages 2–8 years according to percentiles of BMI at birth.

Diabeetikkoäitien lasten ylipaino- ja metabolinen sdr riski

TABLE 3. Multiple logistic regression analyses showing the risk of overweight (BMI ≥ 25 kg/m²) and the metabolic syndrome (the International Diabetes Federation 2006) in O-GDM, O-NoGDM, and O-Type1 using O-BP as reference

Outcome measures	O-GDM (n = 167)	O-NoGDM (n = 121)	O-Type1 (n = 152)	O-BP (n = 126)
Overweight (n = 566)				
Unadjusted	2.09 (1.25–3.50)	1.36 (0.77–2.39)	2.15 (1.27–3.62)	Reference
Adjusted ^a	1.79 (1.00–3.24)	1.47 (0.78–2.78)	2.27 (1.30–3.98)	Reference
Metabolic syndrome (n = 566)				
Unadjusted	5.35 (2.31–12.42)	3.17 (1.28–7.84)	2.73 (1.12–6.64)	Reference
Adjusted ^b	4.12 (1.69–10.06)	2.74 (1.08–6.97)	2.59 (1.04–6.45)	Reference

Clausen ym 2009

Diabeetikkoäitien lasten ylipaino

- Nuoruusiässä ylipainoriski,
tutkimustulokset osin ristiriitaisia
- Vanhempien painon vaikutus?
 - geenit?
 - elintavat?
 - sikiökauden ympäristö ?

Diabeetikkoäitien lasten sokeriaineenvaihdunta

- Äidin raskausdiabeteksen ja lapsen poikkeavan sokeriaineenvaihdunnan välillä yhteys
- Häiriö insuliinierityksessä vai insuliinin toiminnassa?
- Äidin diabetestyyppin vaikutus?



Diabeetikkoäitien lasten metabolinen sdr

- Eri määritelmät vaikeuttavat tutkimusten vertailua
- Riski on lisääntynyt, jos äidillä on raskausdiabetes ja lapsi on suurikokoinen
- GDM-äitien lasten riski nelinkertainen taustaväestöön verrattuna



T1DM-riski

- T1DM-äitien lasten riski 5-10 x taustaväestöön verrattuna, kumulatiivinen riski 1.4-3.2 % ad 20 v, 6.3 % ad 35 v, Suomessa n. 3 % (Warram et al 1984, Lorenzen et al. 1994 Tuomilehto et al 1992)
- Saksalaisessa tutkimuksessa 5.3 % T1DM-äitien lapsista sairastui diabetekseen n. 10 v iässä, suhteellinen riski 71.6, kumulatiivinen riski 8.4 % ad 35 v (Weiss et al. 2000)
- GDM-äitien riskistä ei tutkittua tietoa

T2DM-riski

- T1DM-äitien lasten riski kohonnut, tieto epäsuoraa (hyperinsulinemia-insuliiniresistenssi- T2DM)
- T1DM- äitien lasten suhteellinen riski (RR) 3.2, T2DM insidenssi n. 15 % > 30 vuotiaana (Weiss ym. 2000)
- GDM-äitien lasten riski suurentunut (Clausen ym. 2008)
- Obesiteetti ja heikentynyt sokerinsieto lisäävät riskiä

Summa summarum

- Diabeetikkoäitien lasten myöhemmät metaboliset ongelmat voidaan tunnistaa jo varhaislapsuudessa
- Obesiteetin ja insuliiniresistenssin vähentäminen avainasemas
- Riskilasten tunnistaminen
- Preventio –
varhaiset interventiot!



Summa summarum

- Äidin hyvä hoito raskauden aikana, optimaalinen metabolia ja nutritio-gynekologit ja obstetrikot avainasemassa!!



Tutkimusryhmä

Jatta Pirkola!!

Marja Vääräsmäki

Päivi Tapanainen

Anneli Pouta

Anna-Liisa Hartikainen

Aini Bloigu

Jaana Laitinen

Tuija Tammelin

Aimo Ruokonen

Mika Paldanius

Maija Leinonen

Dexter Canoy

Erja Leinonen

Mika Ala-Korpela

Marjo-Riitta Järvelin





KIITOS!