

Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Maternal Serum Leptin ve Malondialdehitin Yeri

Mahmut Öncül¹, Seyfettin Uludağ², Cihat Şen², Abdullah Göymen², Hafize Uzun³, Onur Güralp², Veysel Şal²

¹Sağlık Bakanlığı Diyarbakır Doğumevi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanı ve taramasında maternal serum leptin ve malondialdehit (MDA) seviyesinin önemi- nin irdelenmesi.

Yöntem: Çalışmaya kliniğimizde takipleri yapılan 212 gebe dahil edildi. 24-28 gebelik haftasında 96 gebeye tek aşamalı 75 gr OGTT ve 116 gebeye de iki aşamalı gebelik diyabeti tarama testi uygulandı. Tüm gebelerin aynı zamanda maternal leptin, MDA ve HbA1c düzeylerine bakıldı. Uygulanan testler sonucu GDM tanısı koyulan gebelerle kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Yüz on altı hastadan oluşan iki aşamalı test grubunun 31'inde (%26,7) GDM tespit edilirken, 96 gebeden oluşan tek aşamalı test grubunun 23'ünde (%24,0) GDM tespit edildi ($p>0.05$). Toplam 212 hastanın 54'ünde (%25,5) GDM olduğu görüldü. Yapılan testler sonucunda GDM tespit edilen gebelerde, GDM görülmeyen gebelere kıyasla, serum leptin ($46,52\pm14,99$ ng/ml'ye karşı $39,13\pm17,04$ ng/ml, $p: 0,007$), MDA ($3,83\pm0,91$ nmol/L'ye karşılık $2,57\pm0,76$ nmol/L, $p<0,001$) ve HbA1c ($5,33\pm0,47$ 'ye karşılık $5.12\pm0,47$, $p:0,001$) değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Gestasyonel diyabetli gebelerde Leptin, MDA ve HbA1c düzeyleri anlamlı olarak artmış olup, saptanan bulgular GDM taramasında yapılmakta olan testlerin özgüllüğünü artırıcı nitelikte olacağı bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Gestasyonel diabetes mellitus, leptin, MDA, oral glukoz tolerans testi, HbA1c.

The role of maternal serum leptin and malondialdehyde levels in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus

Objective: To evaluate the role of maternal serum leptin and malondialdehyde (MDA) levels in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM).

Methods: Two hundred and twelve pregnant patients which were followed-up in our clinic were enrolled. Between the 24th and 28th gestational weeks we performed single step (75 g) OGTT in 96 pregnant patients and two steps (50/100 g) OGTT in 116 pregnant patients. We measured maternal leptin, MDA and HbA1c levels in all patients and compared the results of the GDM group and the control group.

Results: In two steps OGTT we detected 31 (26,7%) GDM cases out of 116 patients. In the single step OGTT we detected 23 (24,0%) GDM cases out of 96 patients ($p>0.05$). GDM was detected in 54 of 212 patients (25,5%). Pregnant women with GDM had significantly higher levels of leptin ($46,52\pm14,99$ ng/ml vs. $39,13\pm17,04$ ng/ml, $p: 0,005$), MDA ($3,83\pm0,91$ nmol/L vs. $2,57\pm0,76$ nmol/L, $p<0,001$) and HbA1c ($5,33\pm0,47$ vs. $5.12\pm0,47$, $p:0,001$) compared to pregnant women without GDM.

Conclusion: Leptin, MDA and HbA1c levels are significantly elevated in GDM patients and these are found to improve the specificity of GDM screening tests.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, leptin, malondialdehyde, oral glucose tolerance test, HbA1c.

Giriş

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), 20. gebelik haftasından sonra görülen hiperglisemi veya gebelikte başlayan veya ilk kez gebelikte tanı alan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır.¹

Leptin, 1994 yılında Zhang ve arkadaşları² tarafından keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16 kDa'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir.³ İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir.^{4,5} Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir.⁶ Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir.⁷ Bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin direnci olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir.

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kütlesi ve vücut kütle indeksi (VKİ) olsa da,^{8,9} birçok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler.

Gebe kadınlarda gebe olmayan aynı yaştaki kadınlara göre plazma leptin düzeyi yüksek bulunmuştur.¹⁰⁻¹² Plazma leptinindeki bu artış serbest plazma leptin düzeyinde artış ve leptin bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler ile korelasyon göstermektedir.¹² Her ne kadar plasenta leptinin asıl sentez yeri ve maternal ve fetal dolaşıma salınımını sağlayan kaynak olarak düşünülse de, gebelikte artmış leptin salınımının nedeni ve fonksiyonu tam olarak açıklanamamıştır.¹¹ Gestasyonel hormonlar; çoğu östrojenler ve kortizol de adipoz dokularca leptin üretimini stimüle eder.¹⁰ İlk iki trimesterdeki vücut yağ dokusundaki birikim ve vücut kitlesindeki artış bu yüzden leptin salınımının asıl nedeni olabilir. Ancak bu durum hiperinsülinemiye de ikincil gelişebilir ki;¹⁰ insülin direnci ve kompensatuvar olarak artmış insülin sekresyonu geç gebeliğin fizyolojik özellikleridir.

Maternal leptin konsantrasyonunun gebelikte 2-3 katına çıktığı, 28. gestasyonel haftada pik yaptığı bilinmektedir.¹³ Leptinin aynı zamanda sistemik kan basıncı, trigliseritler ve doğum sonrası bel-kalça oranı gibi metabolik sendromun kovaryantları ile de pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Gebeliğin önceden latent metabolik sendromu olan kadınlarda gestasyonel diyabeti tetiklediği görülmektedir. Bu durum, hiperleptineminin gebelikte geri dönüşümlü olarak diyabetik duruma dönüşen latent metabolik sendrom için bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.¹⁰

Gestasyonel diyabetli gebelerde maternal leptin düzeyini araştıran çalışmalarda leptin düzeyindeki değişikliklerin sebep mi yoksa sonucu mu olduğu saptanamamıştır.^{10,14}

Artmış plazma leptin seviyesi ile glukoz intoleransı arasındaki korelasyon normal kilolu kadınlarda gösterilmiş ve tip II DM geliştirme ris-

kinde artış ile ilişkilendirilmiştir.¹⁵ Gestasyonel diyabetli ve bozulmuş glukoz toleransı olan gebelerde normal gebelerle karşılaştırıldığında açlık insülin seviyesindeki yükselmeyeyle bağlantılı olarak leptin seviyesinde yükseklik saptanmıştır.^{16,17}

Oksidatif stres ve malonaldehit, hücre zarı içerdiği çoklu doymamış yağ asitleri nedeniyle oksidatif hasara duyarlıdır. Lipid peroksidasyonu; serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır ve organizmada oluşan kuvvetli bir oksitleyici oksijen türevi radikalın zar yapısındaki ÇDYA zincirindeki -metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlar.¹⁸

Yağ asidi zincirinden serbest radikal etkisiyle hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal özelliği kazanmasına neden olur. Oluşan lipid radikali (L•) dayanıksız bir bileşiktir. Bir dizi değişikliğe uğrar. Önce molekül içi çift bağ aktarılması ile “dien” bileşikler oluşur. Bunu, lipid radikalın moleküler oksijen ile tepkimesi sonucu lipid peroksit radikalının meydana gelmesi izler.¹⁸ Lipit peroksit radikalleri, zar yapısındaki ÇDYA’ları etkileyerek yeni lipid radikalleri oluşumunu sağlar ve açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksidlerine dönüştür. Böylelikle tepkime otokatalitik bir şekilde yürür.

Lipit hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesi ile lipid peroksidasyonu sonlanır. Bu bileşikler arasında, malondialdehit (MDA), 4-hidroksinoneal (HNA), alkoller, etan ve pentan yer alır. MDA ve HNA, lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında kullanılabilir. MDA zar bileşenlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona yol açarak esneklik, iyon aktarılması, enzim etkinliği gibi iç zar özel-

liklerini etkileyebilir ve DNA’nın azotlu bazları ile tepkimeye girip hasar yapabilir. Mutajenik, karsinojenik, genotoksik özelliklere sahiptir.^{19,20} Hücrelerdeki hidroksil radikali hasarının miktarını tayin etmek için kullanılan yöntemlerin en önemlisi, MDA’nın varlığını tespit eden thiobarbitürik asit (TBA) testidir.²¹

Gestasyonel diyabette fetus ve anneye ilişkin komplikasyonların patogeneğinde fetal hiperglisemi, maternal hiperlipidemi ve hiperinsülinemi ile plasenta endotel disfonksiyonunun yanı sıra, oksidatif stresin rolü üzerinde durulmaktadır.²² Oksidatif stresin göstergesi olarak lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyi ölçümü kullanılabilir.^{21,23}

HbA1c, glikolizillenmiş hemoglobinin ölçümü uzun vadeli glisemik kontrolün ölçülmesinde rutin kullanılmakta olan bir yöntemdir. Plazma glukozu sürekli yüksek seyrettiğinde hemoglobinin enzimatik olmayan glikozilasyonunda bir artış meydana gelmektedir. Eritrositlerin ömrü yaklaşık 120 gün olduğundan hemoglobinde meydana gelen bu değişiklik son 2-3 aya ilişkin kan glukoz düzeylerini yansıtmaktadır. Özgüllüğü ve güvenilirliği yüksek bir belirteç olduğundan HbA1c, DM olan tüm hastalarda tanı koyulduğu andan itibaren hastalığın geçmişi ile ilgili bilgi sahibi olmak ve hastalığın uzun dönem komplikasyonlarını öngörebilmek için düzenli olarak ölçülmelidir.

Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve taraması: Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve taramasında 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) veya 50/100 gr OGTT kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) GDM tanısında 75 gr OGTT’nin kullanılmasını önerirken, Türkiye’nin de aralarında bulunduğu birçok ülkede GDM tarama ve tanısında 50/100 gr OGTT kullanılmaktadır.

Yöntem

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Mart 2005 ve Şubat 2006 tarihleri arasında gebe ve perinatoloji polikliniklerinde takip edilen 270 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışma tanı çalışması olarak düzenlendi. 58 hasta verilerinde eksiklik olması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya 212 gebe ile devam edildi.

Gebelik haftaları, son adet tarihine göre hesaplandı, şüpheli durumlarda 20. gebelik haftasından önce gebelik haftaları ultrasonografi ile doğrulandı. Gebelerin hepsinden diyabet tarama testleri yapılmadan önce 24-28 gebelik haftasında bir kez kuru tüpe 10 cc venöz kan alınarak serumları ayrıldı ve hedeflenen olgu sayısına ulaşana dek, aynı anda incelenmek üzere -80°C'de bekletildi. Yeterli olgu sayısına ulaşıncaya Biyokimya Anabilim dalında leptin, malondialdehit ve HbA1c düzeylerine bakıldı.

Takibe alınan 212 gebenin hepsine 24-28 gebelik haftasında GDM tanı ve tarama testleri yapıldı. 96 gebeye tek aşamalı 2 saatlik 75 gr OGTT uygulandı. Test sonucu American Diabetes Association (ADA)'nın kriterleri dikkate alınarak (AKŞ: 95 mg/dl, 1. saat: 180 mg/dl ve 2. saat: 155 mg/dl) 2 veya üzeri değer pozitifliğinde GDM kabul edildi. 116 gebeye 2 aşamalı tarama programı uygulandı. 50 gr OGTT sonrası ADA ve American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) kriterlerine göre 1. saat kan glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dl olanlar tarama testi pozitif olarak değerlendirildi. Tarama testi pozitif olanlara tanı testi 3 günlük standart diyet (günlük en az 250 gr karbonhidrat alımı) sonrası uygulandı. 12-16 saatlik açlık sonrası kan örnekleri sabah saat 8'den itibaren 0., 1., 2. ve 3. saatlerde alındı. 100 gr OGTT'de Carpenter ve Coustan'ın kriterleri (95 mg/dl, 180 mg/dl, 155 mg/dl, 140 mg/dl) dikkate alınarak 2 veya daha

fazla pozitif değeri olanlara GDM tanısı konuldu. Gebelerin hepsinde tarama yapıldığı anda HbA1c düzeylerine bakıldı.

Serum MDA Düzeyi Ölçümü: Tiyobarbitürik asit ile MDA'nın reaksiyona girmesi sonucu oluşan kompleksin absorbanası spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçülen absorbanasa karşılık gelen MDA düzeyi eğriden hesaplandı. Serum MDA düzeyleri; nmol/L birimiyle verildi.

Serum Leptin Düzeyi Ölçümü: ELISA esasına dayalı kit (Human Leptin Elisa DSL-10-23100i, Texas, USA) ile ölçüldü. Leptin düzeyleri; ng/ml birimiyle verildi.

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for Social Sciences (SPSS Release 11.5, SPSS inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Ortalamaların karşılaştırılması amacı ile Student's t testi, oranların karşılaştırılması amacıyla ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05'in altında ise anlamlı kabul edildi. Duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer ve eğri altında kalan alan hesaplamaları için ROC (Receiver operating characteristic) eğrileri çıkarıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 212 gebeden 54'ünde gestasyonel diabetes mellitus tespit edildi. 116 gebeye 2 aşamalı 50 gr OGTT ve sonrasında pozitif olanlara 100 gr OGTT uygulandı. 96 gebeye de tek aşamalı 75 gr OGTT uygulandı.

İki aşamalı test ile 116 hastanın 31'inde (%26.7) GDM saptanırken, 75 gr OGTT uygulananların ise 23'ünde (%24.0) GDM saptandı. Toplam 212 hastanın 54'ünde (%25.5) GDM olduğu görüldü.

GDM saptanan ve saptanmayan gebeler arasında 24-28. GH arasında bakılan serum leptin, MDA ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. GDM'li gebe-

rin ortalama leptin düzeyi 46.52 ± 14.99 ng/ml iken, GDM olmayanlarda ortalama leptin değeri 39.13 ± 17.04 ng/ml olarak bulundu ($p:0.007$, EAA: 0.623, %95 CI: 0.542-0.703). GDM'li gebelerin ortalama malondialdehid (MDA) değeri 3.83 ± 0.91 nmol/L iken GDM olmayan gebelerin ortalama MDA değeri 2.57 ± 0.76 nmol/L olarak bulundu ($p<0.001$, EAA: 0.856, %95 CI: 0.800-0.912). Ortalama HbA1c değerleri GDM olanlarda 5.33 ± 0.47 , GDM olmayanlarda ise 5.12 ± 0.37 olarak bulundu ($p:0.001$, EAA: 0.655, %95 CI: 0.565-0.744) (Tablo 1).

50 gr OGTT testi pozitif ve 100 gr OGTT negatif olan 34 gebe ile GDM saptanmayan 178 gebede serum leptin (sırasıyla 38.38 ± 17.62 ng/ml'ye karşılık 39.36 ± 16.94 ng/ml, $p > 0.05$) (Tablo 2), MDA (sırasıyla 2.59 ± 0.77 nmol/L'ye karşılık 2.57 ± 0.71 nmol/L, $p > 0.05$) (Tablo 3) ve HbA1c (sırasıyla 5.24 ± 0.41 'ye karşılık 5.08 ± 0.36 , $p > 0.05$) (Tablo 4) düzeylerine baktığımızda leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi.

Tartışma

Gebelikte diyabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı tartışma konusudur. GDM'nin birçok popülasyonda %5'in altında olması taramanın gereksiz olduğunu düşündürse de, perinatal mortaliteyi 4 kat arttırdığı dikkate alındığında bu hastalık taranmaya değer gözükmektedir.²⁴ Çeşitli toplumlarda GDM prevalansı %1-14 arasında değişmektedir. Ülkemizde yayınlanan GDM insidansları %1.23-%6.6 arasındadır.²⁵⁻²⁷ Bizim çalışmamızda GDM oranı %25.5 olarak bulundu, saptanan bu yüksek oranın kliniğimizin üniversite hastanesi (referans merkez) olması bağlı olabileceği düşünüldü.

Tablo 1. GDM olan ve olmayan gebelerin ortalama leptin, MDA, HbA1c değerleri.

	Normal	GDM	p
Hasta sayısı (n)	158	54	
Leptin (ng/ml)	39.13 ± 17.04	46.52 ± 14.99	0.007
MDA (nmol/L)	2.57 ± 0.76	3.83 ± 0.91	<0.001
HbA1c (%)	5.12 ± 0.37	5.33 ± 0.47	0.001

$p < 0.05$: Anlamlı, MDA: Malondialdehid, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

Tablo 2. GDM'li hastalarda çeşitli leptin değerlerine ait duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV değerleri.

Leptin düzeyi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
23.06 ng/ml	100	22,5	30	100
30.21 ng/ml	83	45	34	88
40.08 ng/ml	64	54	31	80
50.09 ng/ml	42	68	30	76
60.00 ng/ml	20	88	36	76
70.1 ng/ml	7	97.5	42	75

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif

Tablo 3. GDM'li gebelerde çeşitli MDA değerlerine ait duyarlılık ve özgüllük değerleri.

MDA düzeyi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
1.79 nmol/L	100	11	27	100
2.53 nmol/L	92	66	52	96
3.50 nmol/L	55	88	61	85
4.50 nmol/L	31	98	84	80
5.00 nmol/L	5	99	60	75

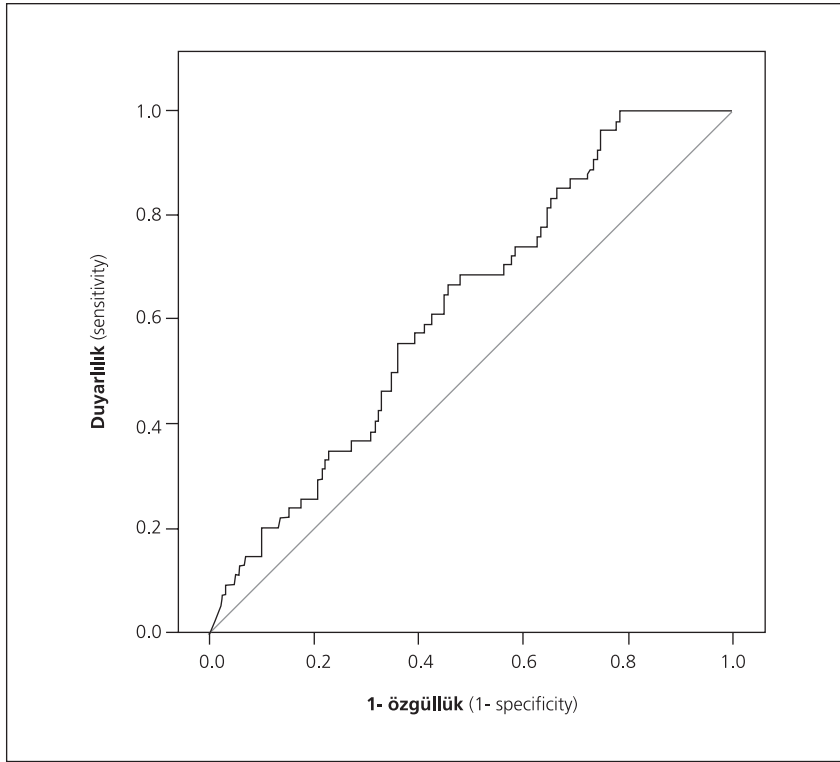
GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, MDA: Malondialdehid, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

Tablo 4. GDM'li gebelerde çeşitli HbA1c değerlerine ait duyarlılık ve özgüllük değerleri.

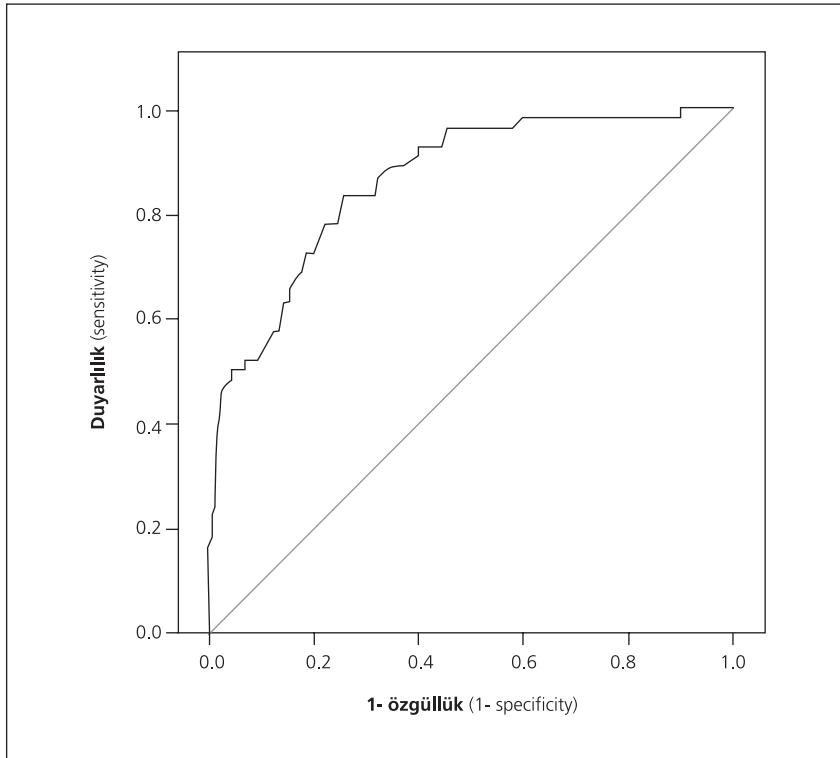
HbA1c düzeyi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
% 5,0	76	47,5	34	87
% 5,5	26	87	4	77
% 5,9	7	98	50	75
% 6,3	2	99	50	75

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif

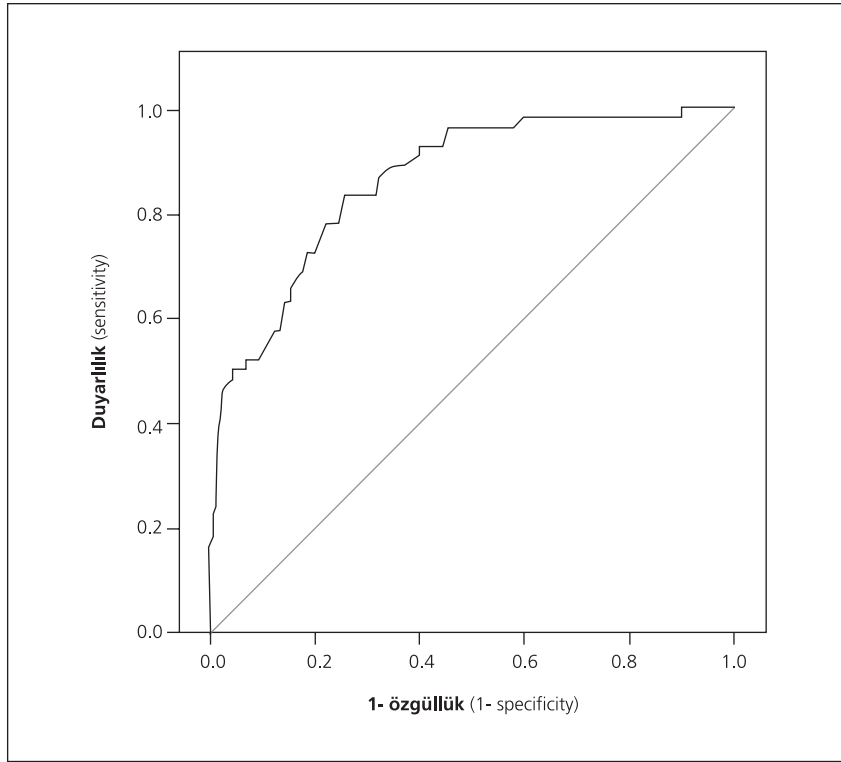
Son yıllarda obezite dışında glukoz iç dengenin sağlanmasında da leptinin etkileri üzerinde durulmaktadır.^{28,29} Kilo kaybı ve açlığın leptin konsantrasyonunda azalmayı tetiklediği bilinmekte iken kilo alımı ve hiperinsülinemiyle lep-



Şekil 1. GDM saptanan gebelerin serum leptin değerleri için ROC eğrisi.



Şekil 2. GDM saptanan gebelerin serum MDA değerleri için ROC eğrisi.



Şekil 3. GDM saptanan gebelerin serum HbA1c değerleri için ROC eğrisi

tin konsantrasyonu artmaktadır.^{30,31} Gebe kadınlarda dolaşımdaki leptin konsantrasyonundaki artış maternal yağ depoları ve glukoz metabolizmasındaki değişikliklere bağlanmaktadır.¹³ Maternal leptin konsantrasyonunun gebelikte 2-3 katına çıktığı, 28. gestasyonel haftada pik yaptığı bilinmektedir.¹³ Yapılan klinik çalışmalar gebelikte ilişkili maternal leptin konsantrasyonu artışının gebeliğin ikinci yarısında gelişen insülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı artan leptin sentezine bağlı olduğunu düşündürmektedir.³¹

Qiu ve ark.'nın¹⁴ 823 gebede yaptıkları çalışmalarında, erken gebelikte artmış leptin düzeyinin, 14.3 ng/ml ve altında leptin düzeyine sahip olan kadınlarla karşılaştırıldığında, 4.7 kat yüksek gestasyonel diyabet gelişme riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Leptin düzeyinde her 10 ng/ml'lik artışa karşılık GDM riskinde %20 artış

saptanmıştır.¹⁴ Bizim çalışmamızda GDM'lu gebelerin 2. trimester maternal leptin düzeyi 46.52 ng/ml iken GDM olmayan gebelerin leptin düzeyi 39.13 ng/ml olarak bulunmuştur ($p: 0.007$).

Kautzky-Willer ve ark.'nın¹⁰ 25 sağlıklı gebe, 55 GDM'li gebe, 10 tip I DM'li gebe ile 10 sağlıklı gebe olmayan kadınla yürüttükleri çalışmada; tüm gebe kadınlarda gebe olmayan benzer yaştaki kadınlara göre plazma leptin düzeyi yüksek bulunmuştur ($p<0.0005$). Gebelerdeki plazma leptinindeki bu artış serbest plazma leptin düzeyinde artış ve leptin bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler ile korelasyon göstermektedir. Her ne kadar plasenta leptinin ana sentez yeri ve maternal ve fetal dolaşıma salınımını sağlayan kaynak olarak düşünülse de gebelikte artmış leptin salınımının nedeni ve fonksiyonu tam olarak açıklanamamıştır. Gebelik hormonları adipoz dokularca leptin üretimini stimüle et-

mektedir. İlk iki trimesterdeki vücut yağ dokusundaki birikim ve vücut kitlesindeki artış bu yüzden leptin salınımının en önemli nedeni olabilir. Gebelikte leptin salınımı hiperinsülinemiye ikincil olarak da gelişebilir. Aynı çalışmada leptin GDM'li gebelerde ortalama 24.9 ng/ml, tip I DM'li gebelerde 19 ng/ml, normal glukoz toleranslı gebelerde 18.2 ng/ml bulunmuştur. GDM'li gebelerde tip I DM'li gebeler ve normal glukoz toleranslı gebelere oranla plazma leptin düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.008$).¹⁰

Moriya ve ark.'nın³² insüline bağımlı olmayan DM'li hastalarda yaptıkları çalışmada uzun dönemli hipergliseminin leptin salınımı üzerine inhibitör etkisi olduğu HbA1c ile leptin seviyesi arasındaki ters ilişki ile gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda insülinin adipositlerden leptin üretimini stimule ettiği gösterilmiştir. Kötü glisemik kontrollü diyabetik hastalarda uzun süreli hipergliseminin insülin üzerine baskılayıcı etkisi bilinmektedir. Bu hastalarda insülin salınımının azalması ile birlikte leptin seviyesinde de azalma beklenebilir. GDM'li hastalarda ise 2. trimesterde görülen hiperinsülinemiyle birlikte leptin yükselmesi beklenmektedir.³²

Çalışmamızda leptin üzerine çıkan sonuçlar literatür bulgularını destekler nitelikte gestasyonel diyabetli gebelerde de anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular doğrultusunda "leptin düzeyinin" gestasyonel diyabetin tanı ve tarama aşamasında kullanılabilecek bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

Gestasyonel diyabette artan fetusa ve anneye ait komplikasyonların patogeneğinde fetal hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperinsülinemi, plasental endotelial disfonksiyonların yanı sıra son dönemlerde oksidatif stresin rolü üzerinde durulmaktadır. Diyabette oksidatif stres O_2^- , OH^- ve H_2O_2 gibi reaktif oksijen radikallerinin

üretiminde artış veya antioksidan savunma sistemlerinde yetersizlikle ilişkili olabilir. Reaktif oksijen radikallerindeki artış proteinin glikozilasyonu veya hiperglisemik ortamda glukozun otooksidasyonuna bağlanmıştır.³³⁻³⁵ Diyabetik farelerde³⁶ ve insanlarda³⁷ yapılan çalışmalarda eritrositlerde süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. Kronik diyabetiklerde glutatyon peroksidaz ve katalaz enzim aktivitelerinde de azalma tespit edilmiştir.³⁸ Yapılan çalışmalarda ayrıca major intraselüler nöroenzimatik savunuculardan vitamin E seviyesinin diyabetik hastalarda azalmış olduğu bulunmuştur.³⁹ Bazı deneysel çalışmalarda diyabetik farelerin embriyolarında serbest oksijen radikal aktivitesi saptanmış ve diyabetik gebeliklerdeki teratojenitenin nedeni olarak düşünülmüştür.⁴⁰ Ayrıca antioksidan tedavi ile diyabete bağlı embriyonik dismorfogenezin in vivo ve in vitro olarak önlenemediği gösterilmiştir.⁴¹ Diğer yandan diyabetik gebeliklerde sadece glukoz seviyesinin düzeltilmesi ile iyi perinatal sonuçlar alınabildiği bilinmektedir.⁴²

Kharb ve ark.'nın⁴³ 25 sağlıklı ve 25 GDM'li gebe üzerinde yaptıkları çalışmalarında GDM'li gebelerde maternal MDA ve SOD düzeyinin arttığını; vitamin C ve vitamin E düzeyinin azaldığını saptamışlardır. Peuchant ve ark.'nın²² çalışmalarında GDM'de saptanan yüksek plazma ve serbest eritrosit MDA düzeyleri, oksidatif stresin kanıtı olarak düşünülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada glutatyon peroksidaz düzeyindeki anlamlı azalma ile ilişkili olarak düşük bulunan plazma vitamin E ve eritrosit vitamin A düzeyleri ile antioksidan koruyucu sistemde yetersizliğe dikkat çekilmektedir.²²

Çalışmamızda, gestasyonel diyabetli gebelerde anlamlı derecede yüksek bulunmuş olan MDA, oksidatif stress faktörünün gestasyonel diyabetli gebelerde gebeliğin erken aşamaların-

da etkin olmaya başladığını göstermektedir. Bu bulgu gestasyonel diyabetin artan fetal ve maternal komplikasyonların patogenezinde oksidatif stresin rol alabileceğinin bir göstergesi olabilmektedir. Literatürde gestasyonel diyabet ve oksidatif stres üzerine yapılmış fazla çalışma olmamasına rağmen yapılan birkaç çalışmanın sonuçları da bizim bulgularımızı destekler yöndedir. Ancak çalışmamızda MDA düzeyleri indirekt olarak ölçülmüş olup, MDA spesifik kitler ile yapılan çalışmalarla elde edilen sonucun desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, gestasyonel diyabetli gebelerde “MDA” düzeyleri anlamlı olarak artmış olup, saptanan bulgular GDM taramasında yapılmakta olan testlerin özgülüğünü artırıcı nitelikte olacağı bulunmuştur.

Kaynaklar

- Passa P, Vague P. Diabetes and Pregnancy. *Diabet Metab* 1990; 16: 113-85.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, ve ark. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
- Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: Blum WF, Kiess W & Rascher W (Ed). *Leptin-the voice of adipose tissue*. Johann Ambrosius Barth Verlag 1997: 3-22.
- Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
- Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 461-4.
- Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43: 438-42.
- Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995; 1: 1311-4.
- Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 942-6.
- Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, ve ark. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 164-72.
- Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138: 4501-4.
- Lewandowski K, O'Callaghan CJ, Dunlop D, ve ark. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 300-306.
- Schubring C, Englaro P, Siebler T, ve ark. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skin-folds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Hormone Res* 1998; 50: 276-83.
- Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased Maternal Plasma Leptin in Early Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 519-25.
- McNeely MJ, Boyko EJ, Weigle DS, ve ark. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 1999; 22: 65-70.
- Liu ZJ, Liu PQ, Ding Y, Wang AM, Zhang JJ, Zhao XF. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in pregnant women with gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003; 38(5): 261-3.
- Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos N, Loghis C, Panayotopoulos N, Kouskouni E, Creatsas G. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51(1): 17-21.
- Mitchell RN, Cotran RS. Cell injury, adaptation and death. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Ed). *Robbins Basic Pathology*. 7. baskı. W.B. Saunders 2003: 3-25.
- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14-22.
- Yurdakul Z. Canlılar ve Oksijen. Klinik Biyokimya Seminer Notları 2003.

21. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as Biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329(1-2): 23-8.
22. Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V, ve ark. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 293-8.
23. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108(8): 652-9.
24. Uludağ S, Gezer A. Gebelik Diabeti. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, Uzmanlık Sonrası Güncel Gelişmeler Dergisi* 2005; 1(2):5 5-61.
25. Yalcin HR, Zorlu CG. Threshold value of glucose screening tests in pregnancy: could it be standardized for every population? *Am J Perinatol* 1996; 13(5): 317-20.
26. Erem C, Cihanyurdu N, Deger O, Karahan C, Can G, Telatar M. Screening for gestational diabetes mellitus in northeastern Turkey (Trabzon City). *Eur J Epidemiol* 2003; 18(1): 39-43.
27. Tanir HM, Sener T, Gurer H, Kaya M. A ten-years gestational diabetes mellitus cohort at a university clinic of the mid-Anatolian region of Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32(4): 241-4.
28. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002; 16: 1163-76.
29. Al-Dahhri N, Bartlett WA, Jones AF, Kumar S. Role of leptin in glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metabol* 2002; 4: 147-55.
30. Jequier E. Leptin signaling, adiposity and energy balance. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 379-88.
31. Laivuori H, Kaaja R, Koistinen H, ve ark. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism* 2000; 49: 259-63.
32. Moriya M, Okumura T, Takahashi N, Yamagata K, Motomura W, Kohgo Y. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999; 43: 187-91.
33. Gillery P, Monboise JC, Maquart FX, Borel JP. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes Metab* 1988; 14: 25-30.
34. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complication in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405-12.
35. Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autooxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990; 39: 1420-4.
36. Loven D, Schedl H, Wilson H, ve ark. Effect of insulin and oral glutathione on glutathione levels and superoxide dismutase activities in organs of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 1986; 35: 503-7.
37. Peuchant E, Delmas-Beauvieux MC, Couchouron A, ve ark. Short-term insulin therapy and normoglycemia: effects on erythrocyte lipid peroxidation in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 202-7.
38. Wohaieb SA, Godin DV. Alterations in free radical tissue-defense mechanism in streptozotocin-induced diabetes in rats. Effects of insulin treatment. *Diabetes* 1987; 36: 1014-28.
39. Vandewoude MG, Van Gaal LF, Vandewoude MF, De Leeuw IH. Vitamin E status in normocholesterolemic and hypercholesterolemic diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1987; 24: 133-9.
40. Yang X, Borg LA, Eriksson UJ. Altered metabolism and superoxide generation in neural tissue of rat embryos exposed to high glucose. *Am J Physiol* 1997; 272: 173-80.
41. Eriksson UJ, Siman CM. Pregnant diabetic rats fed the antioxidant butylated hydroxytoluene show decreased occurrence of malformations in offspring. *Diabetes* 1996; 45: 1497-502.
42. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 15-20.
43. Kharb S, Singh V, Singh GP. Lipid peroxidation in Gestational Diabetes. *J Obstet Gynecol Ind* 2001; 51(5): 51-2.