

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(1):107-116

doi: 10.26559/mersinsbd.631528

Gestasyonel diabeti olan ve olmayan gebe kadınlarda serum leptin konsantrasyonlarıyla vücut yağ oranı değerlerinin kıyaslanması ve insülin direnci ile insülin duyarlılığı ile ilişkisi

Özgür Yılmaz¹, Namık Demir², Tuncay Küme³

¹Manisa Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Manisa

²Kent Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Çiğli, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya AD, Balçova, İzmir

Öz

Amaç: Gestasyonel diabet ile obesite gebelikte sık görülen metabolik bozukluklar arasında yer almaktadır. Leptin başlıca yağ dokusu hücreleri tarafından üretilerek dolaşıma salınan bir peptiddir. Leptin'in karbonhidrat metabolizması ve insülin direnci üzerine tanımlanmış birçok etkileri bildirilmiştir; ancak gestasyonel diabet ile arasındaki ilişkiye ait veriler kısıtlıdır. Bundan ötürü bu çalışmada sağlıklı ve gestasyonel diabetli gebelerdeki vücut yağ yüzdesi, serum insülin ve leptin düzeylerinin kıyaslanarak gestasyonel diabet üzerine olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu çalışmada 26 ile 36. gebelik haftaları arasındaki 49 gestasyonel diabetli ve 37 sağlıklı gebe incelendi. Vücut kitle indeksi ve cilt kıvrım kalınlıkları ölçüldü. Vücut yağ yüzdesi Siri formülüyle hesaplandı. Serum açlık glukoz, insülin ve leptin seviyeleri ölçüldü. İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesinde QUICKI-IS, insülin direncinin değerlendirilmesinde ise HOMA-IR indeksleri kullanıldı. **Bulgular:** Gebelik haftası, yaş ve vücut kitle indeksi bakımından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Gestasyonel diabetli gebelerde Vücut yağ yüzdesi ($p=0.007$), serum insülin ($p=0.004$), leptin düzeyleri ($p=0.044$) ve HOMA-IR ($p<0.001$) sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek saptanırken; QUICKI-IS ise anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$). Korelasyon analizinde vücut yağ oranı ile serum leptin ($p<0.001$), insülin ($p=0.04$) ve HOMA-IR arasında ($p=0.04$) anlamlı pozitif korelasyon; QUICKI-IS ile ise ($p<0.001$) anlamlı ters korelasyon bulundu. **Sonuç:** Gestasyonel diabetli gebelerde sağlıklı gebelere kıyasla artmış olan vücut yağ oranı; leptin düzeylerinin ve insülin direncinin artmasına, insülin duyarlılığının ise azalmasına yol açabileceği düşünülmüştür. Cilt kıvrım kalınlığı ölçülerek vücut yağ yüzdesinin hesaplanması, günlük klinik uygulamalarda gebeler için güvenilir, ucuz ve uygun bir yöntem gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, leptin, insülin direnci, insülin duyarlılığı, vücut yağ yüzdesi

Yazının geliş tarihi: 09.10.2019 **Yazının kabul tarihi:** 16.01.2020

Sorumlu Yazar: Dr. Özgür Yılmaz, Manisa Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği. Şehzadeler, 45020, Manisa Türkiye. E- posta: ozgur.dr@gmail.com. Telefon: 0-236-229 2600

Comparison of both insulin resistance and insulin sensitivity and their relations with serum leptin concentrations and body fat percentage in a pregnant women with and without gestational diabetes

Abstract

Aim: Gestational diabetes and obesity are the common metabolic disorders during pregnancy. Leptin primarily produced by fat cells, has been shown to regulate energy metabolism. There is limited data regarding to this subject in gestational diabetes. In this study it was aimed that the comparison of body fat percentage and leptin levels in pregnant women with or without gestational diabetes. **Method:** 49 pregnant women with gestational diabetes and 37 healthy pregnant women between 26.-36. gestational weeks have been evaluated. Body mass index and skinfold thickness have been calculated antropometrically. Body fat percentage has been calculated from skinfold thickness according to Siri formula. Serum insulin and leptin levels have been measured. For evaluation of insulin sensitivity, QUICKI-IS; for evaluation of insulin resistance, HOMA-IR indexes have been used. **Results:** Both groups were similar according to gestational weeks and BMI ($p>0.05$). Body fat percentage ($p=0.007$), insulin ($p=0.004$) and HOMA-IR ($p<0.001$) have found higher; while QUICKI-IS ($p<0.001$) lower in pregnant women with Gestational diabetes than control group. Significantly positive correlation has been found between body fat percentage and leptin ($p<0.001$) insulin ($p=0.04$) and HOMA-IR ($p=0.04$), but negative correlated with QUICKI-IS ($p<0.001$). **Conclusion:** Consequently, increased body fat percentage in gestational diabetes, increases serum leptin levels and insulin resistance, but decreases the insulin sensitivity. Calculate of body fat percentage by measurement of skinfold thickness has been seen as suitable, inexpensive and save method in pregnant women.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, leptin, insulin resistance, insulin sensitivity, body fat percentage

Giriş

Gebelikte fetusa enerji ve besin akışını sağlamak amacıyla maternal metabolizmada önemli değişiklikler olmaktadır. Bu değişimler tüm gebelerde insülin duyarlılığında azalma ile sonuçlanır. Gebe kadınların yaklaşık olarak %1 ile 10 nunda insülin yanıtı yetersizdir ve tanısı gebelikte konmuş karbonhidrat intoleransı tablosu olarak bilinen Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) gelişir. GDM bu görülüş sıklığı ile gebelikte en sık rastlanan metabolik bozukluktur.¹ GDM'li annelerin bebekleri makrozomi, fetal ölüm, prematürite, doğum travması, respiratuar distres, obesite ve bozulmuş glukoz toleransı gibi istenmeyen komplikasyonlara eğilimlidirler.² GDM'li kadınların büyük kısmında glukoz intoleransı doğumdan hemen sonra düzeler. Ancak bu metabolik bozukluktan etkilenen kadınların ileriki yaşamlarında %7 ile 70 oranında tip 2 Diabetes Mellitus gelişme ihtimali vardır.³⁻⁵

Yağ dokusu adeta bir endokrin organ gibi sub klinik inflamasyon ve insülin faaliyeti üzerine de etkileri olan bir çok peptidi üretir. Adipositokinler olarak adlandırılan bu peptidlerin ilk inceleneni leptindir. Leptin, ob geninin ürünü olup büyüme hormonu (GH), prolaktin, IL-3 gibi tip 1 sitokin süper ailesinin bir üyesidir ve yağ hücrelerinin yanı sıra, daha az miktarda plasenta, karaciğer, mide fundusu ve iskelet kası tarafından da salgılanır. Dolaşımdaki miktarı yağ doku miktarı ile ilişkilidir. Artmış leptin seviyeleri obeziteyle birliktelik gösterirken; düşük seviyede olması ise uzamış açlığın bir belirtisidir.⁶⁻⁸ Leptin gen ekspresyonu temel olarak besin alımı ve hormonlar tarafından düzenlenir. Beslenme boyunca insülin leptin sekresyonunu artırırken, kalori kısıtlanması ve kilo kaybında ise hem insülin hem de leptin azalmaktadır.⁷

Bir adipositokin olarak leptin'in insülin faaliyeti ve obesite üzerine olan etkileri bilinmekle beraber; gebelik ve gestasyonel diabet üzerine olan etkilerine

ilişkin veriler birbirlerinden farklılık gösterir.⁹⁻¹² Bu yüzden bu çalışmada sağlıklı ve GDM si olan gebe kadınlar arasında serum leptin düzeyleri ile antropometrik olarak hesaplanan vücut yağ oranlarını kıyaslayarak insülin direnci ve insülin duyarlılığı indeksleri ile aralarındaki olası ilişkiyi değerlendirmeyi ve GDM deki olası yerinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem

Çalışma dizaynı

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gebe polikliniğine başvuran gebe kadınların değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi.

Çalışma popülasyonu

Her bir gebe kadınının gestasyonel yaşı son adet tarihine göre hesaplandı ve ultrasonografik muayene bulguları ile doğrulandı. Boy ve vücut ağırlığı ölçümleri kalibrasyonu yapılmış ve standart ölçer ve basküller ile günlük hafif giyisiler ve ayakkabısız olarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi "(VKI)=Vücut Ağırlığı (kilogram)/Boy²(metre)²"formülüne göre hesaplandı.

Vücut yağ oranı hesaplaması standart bir cilt kıvrım kalınlığı ölçeri (Holtain Skinfold Caliper, İngiltere) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu cihaz hassaslık seviyesi 0.2 mm. olan ve vücut ile uçları arasında her açıklıkta standart 10 gr/mm² lik bir basınç oluşturuyordu. Ölçümler sağ taraftan ve olgu ayakta iken uygulandı. Ölçüm esnasında baş ve işaret parmakları ile ölçüm yapılan noktanın 1 cm. gerisinden sadece cilt ve ciltaltı yağ dokusu (kas dokusu hariç) tutuldu. Cihazın uçları ölçüm yapılan noktaya uygulandıktan sonra 2-3 saniye içinde sonuç okundu ve milimetre cinsinden kaydedildi.

Triseps bölge cilt kıvrım kalınlığı ölçümü: Kolun arka orta hattında triseps kası üzerinde akromion ve olekranon arasındaki mesafenin ortasından dikey olarak kas üzerindeki deri katlaması tutularak yapıldı.^{13,14}

Subskapuler bölge cilt kıvrım kalınlığı ölçümü: Kol aşağı sarkıtılmış ve vücut gevşemiş iken skapulanın hemen altından ve

kemiğin kenarına paralel, kavramaya uygun deri kıvrımı vücuda diagonal olarak tutularak gerçekleştirildi.^{13,14}

Uyluk bölgesi cilt kıvrım kalınlığı ölçümü: Uyluğun dikey doğrultusunda deri katmanı alınırken ağırlık sol bacak üzerine taşındı. Ölçüm diz eklemi üstü ve anterior superior iliak spin arasındaki orta noktadan yapıldı.^{13,14}

Vücut Yağ Yüzdesi Hesaplanması

Bu üç bölgedeki antropometrik ölçümlerin yapılmasından sonra vücut yoğunluğu (VY) Behnke-Wilmore denklemi ile aşağıda belirtildiği üzere hesaplandı.^{13,14}

$$VY = 1.06234 - (0.00068 \times \text{Subskapuler Bölge Ölçümü}) - (0.00039 \times \text{Triseps Bölgesi Ölçümü}) - (0.00025 \times \text{Uyluk Bölgesi Ölçümü})$$

Vücut yağ yüzdesi ise Siri denklemine göre aşağıda belirtildiği üzere hesaplandı.¹³⁻¹⁵

$$\text{Vücut yağ yüzdesi (VYY) (\%)} = (4.950 / VY - 4.500) \times 100$$

Laboratuvar çalışmaları

Her gebe kadına rutin olarak uygulanan 50 gram glukoz yükleme testi yapıldı. Sabah aç karına 50 gram glukozlu sıvının içirilmesinden bir saat sonra ölçülen serum glukoz konsantrasyonunun eşik değeri olan 130 mg/dL nin altında olan ve ek sağlık problemi olmayan gebe kadınlar sağlıklı gruba dahil edildiler. Serum glukoz değeri bu eşik değerin üzerinde olan gebe kadınlara ise bir hafta sonra sabah aç karına 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Bu testin sonucuna göre aşağıda belirtilen eşik değerlerden iki veya daha fazlasındaki serum glukoz konsantrasyonları yüksek çıkan gebe kadınlar ise GDM 'li gruba dahil edildiler: açlık: 95 mg/dL, 1. saat: 180mg/dL, 2. Saat: 155mg/dL, 3.saat: 140mg/dL.¹⁶ Çoğul gebelikler, preeklampsi, eklampsi, hipertansiyon, tiroid ve adrenal gland hastalığı olanlar, gebelik öncesi diabetes veya glukoz intoleransı olan kadınlar, tanı konulmuş fetal anomaliler ve intrauterin ölü fetus olan kadınlar çalışmaya dahil edilmediler. Tüm gebe kadınlar beyaz ırka mensup idi ve çalışma etik kurul izini alınarak gerçekleştirildi.

Grupların tanımlanmasından sonra sabah açlık kan örneğinin serumları ayrıldı

ve biokimyasal analizler bu serum örneği üzerinde yapıldı. Serum insülin konsantrasyonları ölçümü Immulite 1000 cihazında (ABD) yapıldı. Yöntem solid faz iki yönlü kemilüminesans immünometrik yöntem (solid-phase, two-site chemiluminescent immunometric assay) yöntemi idi. Ölçümlerde BIODPC firmasının bu cihaza uygun insülin kitleri (katalog numarası: LKIN1) kullanıldı. Serum leptin düzeyleri ölçümü Packard Cobra Auto-Gamma cihazında (ABD) radioimmün assay yöntemi ile gerçekleştirildi. Linco Research firmasının bu cihaza uygun kitleri (katalog numarası: 125 tubes; Cat.# HL-81HK) kullanıldı. Serum Glukoz konsantrasyonları ise glukoz oksidaz yöntemi ile Hitachi P800 oto analizatör cihazında (Japonya) ölçüldü. Kit olarak Roche Diagnostics firmasının bu cihaza uygun Glucose GOD-PAP kitleri (katalog numarası: GLU-3710N) kullanıldı.

İnsülin direnci kantitatif olarak HOMA (Homeostasis Model Assessment-HOMA-IR) formülüne göre hesaplandı [17]. $HOMA-IR = \text{glukoz (mmol/litre)} \times \text{insülin (IU/litre)} / 22,5$. İnsülin duyarlılığı ise kantitatif olarak QUICKI-IS (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) indeksine göre hesaplanmıştır.¹⁸ $QUICKI = 1 / [\log(\text{açlık insülin } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{açlık glukoz mg/dl})]$.

İstatistiksel analizler

Tüm değişkenler ortalama±standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogrov-Smirnov testi ile analiz edildi. Bu testin sonucuna göre verilerin homojen dağılım gösterdiği ve dağılımın normal dağılımdan anlamlı bir farklılık sergilemediği saptandı ($p=0.147$). Benzer özelliklere sahip bu çalışma populasyonundaki her iki gruptaki olgu sayısı 30'un üzerinde idi. Bu yüzden parametrik kıyaslama yapılması planlandı ve gruplar arasındaki kıyaslamalar bağımsız örnekler -t testi (independent samples -t test) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkiler ise Pearson'un korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm analizler Microsoft Windows işletim sistemine uyumlu Statistical Program for the Social Sciences sürüm 13.0 (SPSS v.13.0, Chicago, IL, ABD) bilgisayar

programı kullanılarak yapıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma popülasyonuna ait klinik bulgular tablo 1 de özetlenmiştir. Her iki grupta yer alan gebe kadınlar arasında gestasyonel yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve uyluk bölgesi cilt kıvrım kalınlığı yönünden anlamlı fark bulunmuyordu ($p>0.05$). Sağlıklı gruptaki gebe kadınların yaşı GDM'li kadınlara kıyasla daha küçük idi 29.31 ± 7.24 vs. 31.07 ± 3.62 ; $p=0.002$). Triceps bölgesi cilt kıvrım kalınlığı (22.94 ± 5.71 mm vs. 17.09 ± 3.57 mm; $p=0.017$), Subskapuler bölge cilt kıvrım kalınlığı (20.69 ± 4.27 mm vs. 18.26 ± 6.81 ; $p=0.019$) ve Vücut Yağ Oranı % 21.96 ± 6.14 vs. % 20.64 ± 4.17 ; $p=0.007$) GDM ile komplike kadınlarda sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek saptandı; Vücut yoğunluğu (1.044 ± 0.002 g/mL vs. 1.059 ± 0.006 g/mL; $p=0.006$) Sağlıklı kadınlarda anlamlı olarak yüksek çıktı.

Çalışma grubuna ait laboratuvar bulguları tablo 2'de gösterilmiştir. Serum açlık glukoz (94.79 ± 21.17 mg/dL vs. 75.82 ± 5.73 mg/dL; $p<0.001$), Serum açlık insülin (14.09 ± 10.86 $\mu\text{U/mL}$ vs. 8.68 ± 3.29 $\mu\text{U/mL}$; $p=0.004$), Serum leptin (37.17 ± 13.29 pg/mL vs. 30.94 ± 9.66 pg/mL; $p=0.044$) konsantrasyonları ile HOMA-IR (3.29 ± 2.07 vs. 1.62 ± 1.07 ; $p<0.001$) GDM'li gebe kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek; QUICKI anlamlı olarak daha düşük saptandı (0.31 ± 0.01 vs. 0.35 ± 0.02 ; $p<0.001$).

Vücut yağ oranı ve Serum leptin ile bazı klinik ve laboratuvar değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendiren korelasyon analizi sonuçları tablo 3 de özetlenmiştir. Vücut yağ oranı ile serum açlık glukoz ($r=0.24$, $p=0.032$) serum açlık insülin ($r=0.21$, $p=0.04$), vücut kitle indeksi ($r=0.69$, $p<0.001$) ve HOMA-IR ($r=0.204$, $p=0.04$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunur iken; QUICKI ile arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.381$, $p<0.001$). Serum leptin konsantrasyonları ile vücut yağ oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0.568$, $p<0.001$). Serum leptin ile Vücut yağ oranı ile serum açlık glukoz, serum

açlık insülin ve HOMA-IR arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Buna karşın serum leptin ile vücut kitle indeksi

arasında anlamlı pozitif ($r=0.56$, $p<0.001$); QUICKI ile arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.38$, $p<0.001$).

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun temel klinik özellikleri

Değişkenler	GDM (n=49)	Kontrol (n=37)	P
Yaş (yıl)	31.07±3.62	29.31±7.24	0.002
Gestasyonel yaş (hafta+gün)	30.83±4.27	31.43±4.27	>0.05
Boy (cm)	161.07±5.26	162.94±7.19	>0.05
Vücut ağırlığı (kg)	75.14±9.26	74.31±10.86	>0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.83±6.28	27.97±5.72	>0.05
Triseps bölgesi cilt kıvrım kalınlığı (mm)	22.94±5.71	17.09±3.57	0.017
Subskapuler bölge cilt kıvrım kalınlığı (mm)	20.69±4.27	18.26±6.81	0.019
Uyluk bölgesi cilt kıvrım kalınlığı (mm)	34.97±4.88	34.16±7.24	>0.05
Vücut yoğunluğu (g/mL)	1.044±0.002	1.059±0.006	0.006
Vücut Yağ Yüzdesi (%)	21.96±6.14	20.64±4.17	0.007

Değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Bağımsız örnekler t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun laboratuvar bulguları

Değişken	GDM (n=49)	Kontrol (n=37)	P
Serum açlık glukoz (mg/dL)	94.79±21.17	75.82±5.73	<0.001
Serum açlık insülin (μ U/mL)	14.09±10.86	8.68±3.29	0.004
Serum leptin (pg/mL)	37.17±13.29	30.94±9.66	0.044
HOMA-IR	3.29±2.07	1.62±1.07	<0.001
QUICKI-IS	0.31±0.01	0.35±0.02	<0.001

Değişkenler ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Bağımsız örnekler t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi. HOMA: Homeostasis Model Assessment –Insulin Resistance; QUICKI-IS: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index- Insulin Sensitivity

Tablo 3. Vücut yağ oranı ve Serum leptin ile bazı klinik ve laboratuvar değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendiren korelasyon analizi sonuçları

Değişkenler		Vücut yağ oranı	Serum leptin
Serum açlık glukoz (mg/dL)	<i>r</i>	0.24	0.09
	<i>P</i>	0.032	>0.05
Serum açlık insülin (mg/dL)	<i>r</i>	0.21	0.12
	<i>P</i>	0.04	>0.05
VKI	<i>r</i>	0.69	0.56
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
HOMA-IR	<i>r</i>	0.204	0.107
	<i>P</i>	0.04	>0.05
QUICKI-IS	<i>r</i>	-0.381	-0.38
	<i>P</i>	<0.001	<0.001

Pearson'un korelasyon analizi kullanıldı. *P* değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi. *r*: Pearson korelasyon katsayısı

Tartışma

Bu çalışmada gestasyonel diabetik kadınlarda vücut kitle indeksi ve gestasyonel yaş yönünden benzer özelliklere sahip normal glukoz toleranslı gebe kadınlara kıyasla vücut yağ oranı, serum leptin serum açlık glukoz, insülin ve leptin konsantrasyonları ile HOMA-IR daha yüksek saptanın iken; QUICKI daha düşük bulundu. Serum leptin düzeyleri ile HOMA-IR arasında anlamlı ilişki yok iken QUICKI ile ise anlamlı negatif korelasyon vardı.

Tip 2 diabete benzer olarak GDM, insülin direncinin metabolik defektleri ve insülin üretiminin göreceli yetmezliğiyle

bilinir. İnsülin direnci klinik olarak endojen veya eksojen insülinin plazma glukoz seviyelerini azaltıcı etkisinde bozulma olarak tanımlanır. Bu durum insülinin başlıca hedef dokuları olan iskelet kası, yağ ve karaciğer dokularında insülin'e yanıtızlıkla sonuçlanır.¹⁹ Ancak, çalışmamızda kullanılan serum insülin seviyesi ile buradan türetilen HOMA ve QUICKI gibi insülin indeksleri'nin ölçümleri kas, yağ ve karaciğer gibi spesifik dokulardaki insülin direnci hakkında doğrudan bilgi vermemektedir. Çünkü insülin direnci sendromunun belirteci olan insülin rezistansının ideal olarak değerlendirilebilmesi için doku düzeyindeki insülin direnci ölçülmelidir. Fakat böyle bir yöntemin invivo olarak uygulanması zor olduğu gibi, böyle bir yöntem de halen geliştirilememiştir.

Gebelikte fizyolojik olarak artış gösteren maternal serum leptin düzeylerinin insülin duyarlılığı üzerine olan etkisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada vücut kompozisyonu, leptin ve glukoz düzenlenme mekanizmaları üzerinde çalışılarak vücut yağ kompozisyonunun GDM gelişimine olan etkileri üzerinde durulmuştur. Hem leptin hem de insülin konsantrasyonları besin alımıyla artar. Kemirgenlerde leptinin hem insülin duyarlaştırıcı hemde insülininden bağımsız mekanizmalar ile antidiabetik etki yaptığı gösterilmiştir.²⁰ Eğer bu insanlar için doğrulanırsa DM'da artmış olan leptin seviyelerinin, glukoz metabolizmasının prelinik bozulmasında kompensatuar olarak gelişen bir durum olduğu düşünülecektir. Bu hipotez sağlıklı popülasyonda plazma leptin düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında ters korelasyon bulunması ve Tip 2 DM olgularındaki insülin dirençli fenotipin yüksek serum leptin düzeyleri ile birliktelik göstermesi ile de desteklenmektedir.^{21,22}

Bu çalışmada obesitenin temeli olarak düşünülen adipoz doku miktarının değerlendirilmesi için vücut kitle indeksi'nin yeterli olmadığı düşünülerek antropometrik ölçümler yapıp vücut yağ oranı hesaplanmıştır. Temel mantığı vücut total yağının % 50 sinin cilt altında bulunmasına

dayanmaktadır.^{23,24} İnsülin direnci gelişimi üzerine brincil ünite aslında intraabdominal veya visseral yağ dokusu olup; intraabdominal yağ maternal metabolizmayı en çok etkileyen aktif adipoz doku kısmıdır. Kullandığımız antropometrik yöntem total vücut yağının hesaplanmasında uygun bir yöntem olsa da intraabdominal veya visseral yağ dokudaki değişimleri değerlendirememektedir. Bu değerlendirme magnetik rezonans ve dual X-ray absorbsiyometri görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır.²⁵ Bu önemlidir çünkü intraabdominal yağ maternal metabolizmayı en çok etkileyen aktif adipoz doku kısmıdır.²⁶ Bu yöntemler adipoz doku ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterse de çalışmamızda gebelerde uygulanabilirliği , pratik oluşu, maliyet ve sonuçlarının yorumlanmasındaki tahmini güçlüklerden dolayı antropometrik subkutan yağ doku ölçümü kullanılmıştır.

Gebelik boyunca yağ dokudaki artış miktarı da incelenen topluluğa bağlı olarak büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir. Forsum ve arkadaşları, İşveç'li gebe kadınlarda yağ dokularında gebelik boyunca ortalama 5 kg artış bulurlarken²⁷; Lawrence ve arkadaşları ise, Gambiya'lı gebe kadınların yağ depolarında artış saptamamışlardır.²⁸ ABD'de Okereke ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GDM'li ve normal gebe grupları arasında vücut yağ oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.²⁹ Ancak bu çalışmadaki araştırma grubu çok küçüktür (8 sağlıklı; 7 GDM'li); ayrıca gebelikteki yağ kompozisyonunu etkileyen besin alımı değişken olup; çalışmanın yapıldığı topluma da bağlıdır. Vücut yapısı ve kompozisyonu çeşitli etnik populasyonlar arasında da farklılıklar gösterebilir. Sommer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada subskapuler, triseps ve suprailiak bölgelerinde cilt kıvrım kalınlıklarını Ortadoğu, Afrika, Güney Asya ve Avrupa gibi farklı etnik populasyonlar arasında kıyaslamışlardır. Bu çalışmada Türk gebe kadınlar %23.5 lik bölümünü oluşturdukları Ortadoğu kökenli gebe kadınlar grubunun içinde değerlendirilmiştir. Ortadoğu, Afrika ve Güney Asya kökenli gebe kadınların; Avrupalı gebe kadınlara kıyasla daha yüksek subskapuler

bölge cilt kıvrım kalınlığı değerlerine sahip olduğu saptanmıştır.³⁰

İnsülin duyarlılığı ve insülin direncinin değerlendirilmesi birçok çalışmada klinik bulguların şiddeti, hastaların insülin kullanımı gibi kalitatif verilere göre değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ise HOMA-IR ve QUICKI gibi kantitatif ve standart indeksler kullanılmıştır. Çalışmamızda gestasyonel diabetik grupta vücut yağ oranları, leptin düzeyleri ve insülin direnci sağlıklı gruba göre daha yüksek; insülin direnci ise daha düşük bulunmuştur. Bütün bu sonuçlar, adipoz dokuda ki artışın leptin gibi sitokinleri eşzamanlı artırarak; insülin duyarlılığında azalmaya yol açabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda pek çok kısıtlılık mevcut idi. İlk olarak çalışma populasyonunun nisbeten küçük oluşu sonuçların çalışma hipotezini yeterince destekleyememesine yol açtı. İkinci olarak insülin direnci ve duyarlılığı daha kıymetli olan klemp yöntemleri ile değil girişimsel olmayan aritmetiksel klinik indeksler ile tanımlandı. Üçüncü olarak Vücut yağ oranı ise insülin direncine asıl sebep olan visseral yağ dokuyu doğrudan değerlendiren yöntemler ile değil periferik yağ dokuyu ölçen cilt kıvrım kalınlığına dayalı bir yöntem ile değerlendirilmiştir. Bu yöntem her ne kadar ucuz ve gebelikte kullanımı uygun bir yöntem olsada insülin direncine asıl sebep olan visseral yağ doku kitesini doğrudan yansıtmamaktadır.

Sonuç olarak gestasyonel diabet mekanizması halen tam olarak anlaşılamamış, gelişimi üzerinde birçok etmenin rolü olduğu düşünülen ve doğum sonrası dönemde de hem anne hem bebek üzerindeki risklerin devam ettiği bir metabolik bozukluktur. İnsülin duyarlılığındaki azalmanın mekanizması henüz tam olarak bilinmediği için bu çalışmada obesite, vücut yağ oranı ve adipoz dokudan salgılanan peptidlerden biri olan leptin üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada saptadığımız vücut yağ oranı, kantitatif insülin direnci ve insülin duyarlılığı ile hiperleptinemi arasındaki ilişkiler bize artmış vücut yağ oranı ile bu doku tarafından eksprese edilen adipositokinler arasında yer

alan leptinin düzenlenmesindeki bozulmaların, insülin duyarlılığı/direnci üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Adipoz doku ve diğer adipositokinlerle ilgili prospektif daha geniş araştırmalara gereksinim olup bu çalışmalarda insülin direnci ile insülin duyarlılığı kantitatif olarak hesaplanmalı ve incelenen adipositokinlerin düzeyleri adipoz doku oranıyla beraber değerlendirilmelidir. Vücut yağ oranını saptamada kullanılan yöntemler standart, maliyeti düşük, kullanımı kolay ve gebelerde uygulanabilir yöntemler olmalıdır.

Teşekkür

Yazarlar Türkçe ve İngilizce dil bilgisi düzeltmeleri ile istatistiksel analizlerdeki yardımlarından ötürü Uzm. Dr Hasan Taylan Yılmaz ve Uzm. Dr Hakan Çelik'e teşekkür ederler.

Yazar katkıları: Ö.Y.: Sonuçların yorumlanması, Metin yazımı. N.D.:Çalışma tasarımı. T.K: Laboratuar çalışmaları

Çıkar çatışması: Çıkar çatışmasına neden olabilecek mali ya da diğer ilişkiler yoktur.

Mali destek: Bu çalışmada doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum yoktur

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:S13-S28
2. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29(11):743-754.
3. Nielsen KK, O'Reilly S, Wu N, Dasgupta K, Maindal HT. Development of a core outcome set for diabetes after pregnancy prevention interventions (COS-DAP): a study protocol. *Trials* 2018;29:708.
4. Shen Y, Li W, Leng J, Zhang S, Liu H, Li W, Wang L, Tian H, Chen J, Qi L, Yang X, Yu Z, Tuomilehto J, Hu G. High risk of metabolic syndrome after delivery in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;150:219-226.
5. Ryan AS. Improvements in insulin sensitivity after aerobic exercise and weight loss in older women with a history of gestational diabetes and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Res* 2016;41:132-141
6. Beneventi F, Locatelli E, De Amici M, Cavagnoli C, Bellingeri C, De Maggio I, Ruspini B, Spinillo A. Maternal and fetal leptin and interleukin 33 concentrations in pregnancy complicated by obesity and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;27:1-7.
7. Matafome P, Seiça R. Function and dysfunction of adipose tissue. *Adv Neurobiol* 2017;19:3-31
8. Zhang S, Wang L, Zan L. Investigation into the underlying molecular mechanisms of white adipose tissue through comparative transcriptome analysis of multiple tissues. *Mol Med Rep* 2019;19:959-966.
9. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H, Lu CM. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal* 2014;2014:926932.
10. Zhang Y, Zhang HH, Lu JH, Zheng SY, Long T, Li YT, Wu WZ, Wang F. Changes in serum adipocyte fatty acid-binding protein in women with gestational diabetes mellitus and normal pregnant women during mid- and late pregnancy. *J Diabetes Investig* 2016;7:797-804
11. Yang M, Peng S, Li W, Wan Z, Fan L, Du Y. Relationships between plasma leptin levels, leptin G2548A, leptin receptor Gln223Arg polymorphisms and gestational diabetes mellitus in Chinese population. *Sci Rep* 2016 1;6:23948. doi: 10.1038/srep23948.

12. Šimják P, Cinkajzlová A, Anderlová K, Pařízek A, Mráz M, Kršek M, Haluzík M. The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol* 2018;238:R63-R77.
13. Gualdi-Russo E, Toselli S, Squintani L. Remarks on methods for estimating body composition parameters: reliability of skinfold and multiple frequency bioelectric impedance methods. *Z Morphol Anthropol* 1997;81:321-331.
14. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN, Jr. Anthropometry in body composition: an overview. *Ann N Y Acad.Sci* 2000;904:317-326.
15. Lohman TG, Roche, AF, Martorell R, eds. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988 pp. 8-80.
16. American Diabet Association Position Statement. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:88-90.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-419.
18. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402-2410.
19. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. Evaluation of circulating determinants of beta-cell function in women with and without gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2683-2691.
20. da Silva AA, Hall JE, do Carmo JM. Leptin reverses hyperglycemia and hyperphagia in insulin deficient diabetic rats by pituitary-independent central nervous system actions. *PLoS One* 2017;30;12(11):e0184805.
21. Echwald SM, Clausen JO, Hansen T, Urhammer SA, Hansen L, Dinesen B, Borch-Johnsen K. Analysis of the relationship between fasting serum leptin levels and estimates of beta-cell function and insulin sensitivity in a population sample of 380 healthy young Caucasians. *Eur J Endocrinol* 1999;140:180-185.
22. Zheng X, Niu S. Leptin-induced basal Akt phosphorylation and its implication in exercise-mediated improvement of insulin sensitivity. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;496:37-43.
23. Ye Z, Liu G, Guo J, Su Z. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress as a key mediator of obesity-induced leptin resistance. *Obes Rev* 2018;19:770-785.
24. Zhu D, Yan Q, Li Y, Liu J, Liu H, Jiang Z. Effect of konjac mannan oligosaccharides on glucose homeostasis via the improvement of insulin and leptin resistance in vitro and in vivo. *Nutrients* 2019;24;11(8). pii: E1705. doi: 10.3390/nu11081705.
25. Nemeth A, Segrestin B, Leporq B, Seyssel K, Faraz K, Sauvinet V, Disse E, Valette PJ, Laville M, Ratiney H, Beuf O. 3D Chemical shift-encoded mri for volume and composition quantification of abdominal adipose tissue during an overfeeding protocol in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging* 2019;49(6):1587-1599.
26. Tang Y, Qiao P, Qu X, Bao Y, Li Y, Liao Y, Ying H. Comparison of serum vaspin levels and vaspin expression in adipose tissue and smooth muscle tissue in pregnant women with and without gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87:344-349.
27. Forsum E, Sadurskis A, and Wagner J. Resting metabolic rate and body composition in healthy Swedish women during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1988;47:942-947.
28. Lawrence M, Lawrence F, Coward WA, Cole TJ, and Whitehead RG. Energy requirements of pregnancy in the Gambia. *Lancet* 1987 7;2(8567):1072-1076.

29. Okereke NC, Huston-Presley L, Amini SB, Kalhan S, Catalano PM. Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287(3):E472-479.
30. Sommer C, Mørkrid K, Jenum AK, Sletner L, Mosdøl A, Birkeland KI. Weight gain, total fat gain and regional fat gain during pregnancy and the association with gestational diabetes: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)*; 2014 38:76-81.