

Gestasyonel diyabetli hastalarda lipit düzeylerinin incelenmesi

Investigation of lipid levels in patients with gestational diabetes

Faruk Yıldız¹, Aykut Turhan¹, İdris Baydar¹, Şenay Durmaz Ceylan², Mehmet Öztürk¹, Aydın Çifci³, Betül Güzel¹, Ayşe Çarlıoğlu⁴

¹Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

⁴Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Anormal lipit profilleri gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ile ilişkilendirilmiştir. Biz gestasyonel diyabette lipit profilini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 127 GDM'li ve kontrol grubu olarak benzer beden kitle indeksi (BKİ), gebelik haftası ve yaş grubundan 30 sağlıklı gebe dahil edildi. Kan örnekleri 12 saat açlıktan sonra alındı. Trigliserit, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) plazma konsantrasyonları kolesterol enzimatik testlerle ölçüldü. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) Friedewald'ın formülü ile hesaplandı.

Bulgular: Trigliserit, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri gebelikte artmış olarak bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL-K GDM grubunda kontrol ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Logistik regresyon yapıldığında HDL'nin GDM'de kontrole göre düşük olması yaş, BKİ, gebelik haftasından bağımsız olarak bulundu. ROC analiz yapıldığında HDL < 70 mg/dl GDM'yi %83 spesifite, %64 sensitivite ile predikte ettiği görüldü.

Sonuç: Düşük HDL-K konsantrasyonları, GDM riskinde artış ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Total kolesterol, LDL-K, TG değerlerinde anlamlı yükselmeler görülmedi.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, GDM, lipit düzeyleri, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit

ABSTRACT

Aim: Abnormal lipid profiles have been associated with gestational diabetes mellitus (GDM). We aimed to investigate the lipid profile in gestational diabetes.

Material and Method: This study was included 127 GDM and 30 healthy pregnant women to control group, similar body mass indeks (BMI), gestational week and age group. Total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL-C) plasma concentrations were measured by cholesterol enzymatic tests. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated using Friedewald's formula.

Results: Triglyceride, total cholesterol, and LDL-C levels were found to be increased in pregnancy. However, it was not statistically significant. GDM compared with the control group in HDL-C were statistically significantly lower. When logistic regression was performed, HDL was lower than GDM control, regardless of age, BMI, gestational week. When Roc analysis was performed, it was seen that HDL <70 mg / dL GDM was predicted with 83% specificity and 64% sensitivity.

Conclusion: Low HDL-C concentrations were significantly associated with an increased risk of GDM. Total cholesterol, LDL-C, TG values were not significantly elevated.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, GDM, lipid levels, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceride

Sorumlu Yazar: Fatih Sönmez, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Atatürk Mah. Çat Yolu Cad. 25240, Yakutiye, Erzurum, Türkiye

E posta: fatihsonmez1989@gmail.com

Geliş Tarihi: 17.04.2018 **Kabul Tarihi:** 23.06.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.410857

Yıldız F, Turhan A, Sönmez F, Baydar İ, Durmaz Ceylan Ş, Öztürk M, Çifci A, Güzel B, Çarlıoğlu A. Gestasyonel diyabetli hastalarda lipit düzeylerinin incelenmesi. J Health Sci Med 2019; 2(3): 88-91.

GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransı olarak tanımlanan, gebelik sırasında en yaygın görülen metabolik durumdur (1). Tüm gebeliklerin yaklaşık % 9'unu komplike hale getirmektedir ve prevalansı gittikçe artmaktadır (2-4). GDM, hem anne için hem de fetus için kısa ve uzun vadeli olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Annenin lipit metabolizması değişiklikleri olumsuzlukların temel nedeni olabilir (5). Sağlıklı gebelikte lipit metabolizması gebeliğin 3. trimesterinden itibaren trigliserit düzeyleri 2 kat, total ve LDL kolesterol düzeyleri %30-50 artar. Trigliserit artışı ↑ hepatik lipaz ve ↓ lipoprotein lipaz aktivitesi ile ilişkilidir. HDL kolesterol düzeyleri başlangıçta artarken, 3. trimesterde azalır (2,3).

Anormal lipit profili endotel disfonksiyonuna sebep olduğundan aterosklerotik kardiyovasküler sistem hastalıkları ile arasında kuvvetli bir ilişkili mevcuttur. GDM'de dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obesite (metabolik sendrom) ile ilişkili olarak kardiyovasküler komplikasyonlar açısından da risk taşırlar. GDM kardiyovasküler riskin artması ve ateroskleroz ile kolerasyon gösteren lipit metabolizma bozuklukları ile birlikte görülür (3-5). GDM'li kadınların plazmalarında normal gebelere göre daha yüksek düzeyde trigliserit, serbest yağ asidi ve hidroksibütirat ve daha düşük düzeyde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol saptanmıştır (4). Seifer ve ark. (6) GDM tanısı alan anneleri doğumdan 5-6 yıl sonra incelediklerinde daha yüksek kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein ve yüksek sistolik kan basıncının olduğunu saptamışlardır.

Dislipidemi lipoproteinlerin fazla üretimi veya eksikliğinden kaynaklanan bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur ve sık rastlanılan bir metabolik bozukluk olup ateroskleroz için risk faktörüdür. Gestasyonel diyabet, muhtemelen lipit peroksidasyonunu azaltıp kan lipitlerini artırarak ateroskleroza yol açabilmektedir. Bu hastalarda, kolesterol metabolizması ve lipit değerleri gebeliğin sonlanması ile düzeler, dolayısıyla hiperlipideminin olumsuz etkisi ortadan kalkar (3).

Bu çalışmanın amacı, kardiyovasküler mortalitede önemli bir yeri olan dislipidemiyi, lipit değişikliklerini gestasyonel diyabette araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma endokrinoloji ve iç hastalıkları polikliniklerine başvuran gebelerin alındığı vaka-kontrol çalışmasıdır.

Gebeliğin 2. ve 3. trimesterindeki gebeler araştırmaya dahil edildi. Tüm gebelere 24-28 hafta arasında 50 gram glukoz tarama testi uygulanmıştır

(3). 50 gram glukoz tarama testinde 1. saat değeri ≥ 140 mg/dl olan olgulara, 100 gram glukoz tolerans testi yapılmıştır. GDM tanısı, 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası Carpenter ve Coustan kriterlerine göre 2 veya daha fazla anormal değer (0. Saat 95, 1. saat 180, 2. saat 155, 3. saat 140 mg/dl) saptanmasıyla konulmuştur (7).

Kan glukoz seviyeleri, insülin düzeyleri, trigliserit, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein kolestreol (HDL-K), ALT, AST (Olympus AU 2700, ABD) ölçülmüştür. İnsülin sensitivitesini gösteren "homeostasis model assessment-insulin resistance" (HOMA-IR), açlık glukoz (mmol) X açlık insülin mU/L/22,5 formülüne göre hesaplanmıştır (8).

LDL-K = total kolesterol - HDL-K - trigliserit / 5. formülü ile hesaplanmıştır. Plazma lipit düzeylerinin tüm değerleri mg/dl olarak ifade edilir (9).

Dışlanma Kriterleri: Olgular tekil gebelik olup, çoğul gebelik, gebelik öncesi diyabet, tiroid disfonksiyonu, önceden belirgin hiperlipidemisi olanlar ve başka sistemik hastalığı olan olgular ile bilgileri eksik olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Bağımsız Örneklem t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama ise Ki-kare testi ve Fisher's exact test ile yapıldı. İki sürekli değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson; sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Kategorik dikotom bağımlı değişkenle bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ise lojistik regresyon analizi ile bakıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Etik Durum: Tüm katılımcılardan (127 gebe kadın) yazılı bilgilendirilmiş onamlar imzalanarak alındı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubunun parametre değerleri ve özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Çalışmamıza 127 GDM'li ve kontrol grubu olarak benzer BKİ, gebelik haftası ve yaş grubundan 30 sağlıklı gebe dahil edildi.

Trigliserit, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri gebelikte artmış olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL-K değerleri GDM gru-

Tablo 1. Çalışma grubunun parametre değerlerini ve özellikleri

	GDM	Kontrol Grubu	P
N	127	30	
Yaş (yıl)	29,59±4,95	27,59±5,84	0,06
BKİ (kg/m ²)	30,45±5,2	28,03±4,23	0,051
Trigliserit (mg/dL)	203,74±221,42	181,83±57,93	0,6
Glukoz (mg/dL)	94,01±34,55*	76,6±7,8*	0,000
HDL-K (mg/dL)	48,57±9,99*	50,02±13,1*	0,000
LDL-K (mg/dL)	117,7±41,1	121,2±36,2	0,78
Total-K (mg/dL)	192,7±46,9	193,3±44,4	0,09
ALT (U/L)	20,6±10,1	23,6±14,3	0,12
AST (U/L)	4,87±7,07	3,83±4,98	0,34

*P<0,05

bunda kontrol ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu (p=0,000).

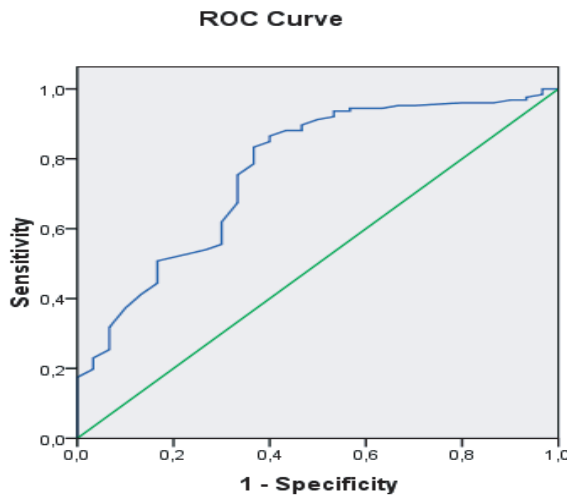
Lojistik regresyon yapıldığında HDL-K'ün GDM'de kontrole göre düşük olması yaş, BKİ, gebelik haftasından bağımsız olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. GDM'de HDL-K'yi etkileyen faktörlerin regresyon analizi

	Beta	P
HDL-K	-0,080	0,001*
Yaş	0,093	0,097
BKİ	0,116	0,124
Gebelik haftası	-0,047	0,798

*P<0,05

Roc analiz yapıldığında HDL < 70 mg/dl GDM'yi %83 spesifite, %64 sensivite ile predikte ettiği görüldü (AUC %76; p=0,000, Şekil 1).

**Şekil 1.** GDM'yi predikte eden HDL-K'ün ROC eğrisi

TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda GDM olan bayanlarda lipit profillerini değerlendirdik. Bu çalışmadaki ana bulgumuz, trigliserit, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri GDM'de artmış olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL-K GDM grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu.

HDL'nin GDM'de kontrole göre düşük olması yaş, BMI, gebelik haftasından bağımsız olarak bulundu. HDL < 70 mg/dl GDM'yi %83 spesifite, %64 sensivite ile predikte ettiği görüldü. Kontrole göre düşük HDL-C konsantrasyonları ile GDM riskinde artışa rastlandı.

Kızılar ve ark. (10) çalışmalarında Kan şekeri, insülin, HOMA-IR, HbA1c, total kolesterol, LDL-K, plazma malondialdehit, serum Fe ve Cu konsantrasyonlarının GDM'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır.

GDM anne ve bebek için mortalite ve morbiditede artış, gebelik boyunca gebelik hipertansiyonu, preeklamsi için bir risk faktörüdür. Anormal lipit profilleri GDM ile ilişkilendirilmiştir. Lipit seviyeleri kalp ve damar hastalığıyla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde pozitif korelasyon göstermekte ve düzeltilebilen risk faktörleri arasında anahtar rol oynamaktadır (8,12).

Normal gebelikte gestasyonel yaşla birlikte, plazma LDL ve VLDL düzeyleri progresif olarak artar. Bu artış total kolesterol ve TG'deki artışla gösterilir. 16. gebelik haftasından itibaren başlayan serum lipit artışı terme kadar sürer ve term gebelikte TG düzeyinde %250, kolesterol düzeyinde %25 oranında artış izlenir. Artan lipit düzeyleri doğumdan sonra eski düzeylerine geri döner. Gebelerde görülen bu lipoprotein düzeylerindeki değişikliklerin oluşmasında östrojenin büyük rol oynadığı, LDL-K'nın ise

artan östrojen ve progesteronun kombine etkisinden etkilendiği düşünülmektedir. Ayrıca, term gebelerde plasental lipoprotein lipaz aktivitesindeki artış, fizyolojik adaptasyonla maternal yağların fetusa transferini hızlandırmaktadır (12,13).

Wiznitzer ve ark. (14) çalışmalarının sonucuna göre, lipit seviyelerinin gebelik sırasında büyük ölçüde değiştiğini ve anormal TG düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Normal gebelik süresince, serum lipit ve lipoprotein düzeylerinde değişiklikler olur. Serum TG, kolesterol ve az oranda fosfolipit miktarı aratarak fizyolojik hiperlipidemiye yol açar. Lipit düzeylerindeki bu değişiklikler anne organizmasındaki artmış metabolik gereksinimi yansıtır. Bu değişikliklerin nedeni tam olarak bilinmemektedir, fakat gestasyonel hormonlar sorumlu tutulmaktadır (15,16). Bizim hastalarımızda lipit düzeyleri herhangi bir medikal tedaviye ihtiyaç duyulacak kadar yüksek değildi.

Oluşan hipertrigliserideminin lipit peroksidasyonunu ve serbest radikal oluşumunu artırdığı bilinmektedir. Artan lipit peroksidasyonu ve serbest radikal oluşumunun vasküler disfonksiyona neden olduğu ve bunun da preeklampsinin fizyopatolojik mekanizmasına katkıda bulunduğu kabul edilmektedir (17).

Bizim çalışmamızda total kolesterol, trigliserit ve LDL-K düzeyleri GDM'de istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde artmış olarak bulduk. HDL-K GDM'de kontrole göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu. HDL-K'un kontrole göre düşüklüğünün GDM oluşumunu predikte ettiği görüldü.

Çalışma benzer çalışmalarla kıyaslanmamış

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 88-90.
2. Wang Q, Würtz P, Auro K, et al. M. Metabolic profiling of pregnancy: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC Med* 2016; 14: 205.
3. Brizzi P1, Tonolo G, Esposito F, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 430-4.
4. Goode GK, Miller JP, Heagerty AM. Hyperlipidemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 362-4.
5. Stewart DJ, Monge JC. Hyperlipidemia and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4: 319-24.
6. Meyers-Seifer CH, Vohr BR. Lipid levels in former gestational diabetic mothers. *Diabetes Care* 1996; 19: 1351-6.

7. Carpenter MW, Couston DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768.
8. Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990; 77: 1219-28.
9. Tremblay AJ, Morrisette H, Gagne JM, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with β -quantification in a large population. *Clin Biochem* 2004; 37: 785-90.
10. Kızıl AR, Aydemir B, Cinemre FB ve ark. Gestasyonel diabetes mellitusta bazı biyokimyasal parametreler, eser element düzeyleri ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiler. *Int J Basic Clin Med* 2013; 1: 3.
11. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, et al. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 541-9.
12. Lippi G, Albiero A, Montagnana M, et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab* 2007; 53: 173-7.
13. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Safflas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015; 122: 643-51.
14. Klingel R, Gohlen B, Schwarting A, Himmelsbach F, Straube R. Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society Dialysis Ther* 2003; 7: 359-64.
15. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 482-e1.
16. Knopp RH, Bergelin RO, Whal PW, et al. Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 626-37.
17. Jimenez SM, Pocovi M, Ramon-Caja J, et al. Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1988; 25: 158-64.
18. Chirico S, Smith C, Merchant C, et al. Lipid peroxidation in hiperlipidemic patients; a study of plasma using an HdLC-based thiobarbituric acid test. *Free Radic Res Commun* 1993; 19: 51-7.