



Gestasyonel Diabetes Mellitusta Bazı Biyokimyasal Parametreler, Eser Element Düzeyleri Ve Lipid Peroksidasyonu Arasındaki İlişkiler

Relationships Among Some Biochemical Parameters, Trace Elements and Lipid Peroxidation Levels in Women With Gestational Diabetes Mellitus

Ali Rıza Kızılar¹, Birsen Aydemir², F.Behice Cinemre³, Hakan Cinemre⁴, Tevfik Gülyaşar⁵, Abdullah Tüten⁶, Mahmut Öncül⁶, A. Serdar Açıkgöz⁶, Nermin Akdemir⁷, Ünal Erkorkmaz⁸, Gülcan Güntaş Korkmaz⁹, Hafize Uzun¹⁰

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Tekirdağ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Biyofizik AD, ³Biyokimya AD, ⁴İç Hastalıkları AD, ⁵Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ⁶Biyostatistik AD, Sakarya
⁷Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Edirne
⁸İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ⁹Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ¹⁰Tıbbi Biyokimya, İstanbul
⁹Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Kırklareli

Özet

Amaç

Çalışmamızın amacı gestasyonel diabetes mellituslu (GDM) gebelerde ve sağlıklı gebelerde serum bakır (Cu), çinko (Zn), demir (Fe), rutin biyokimyasal parametreler ve plazma malondialdehit konsantrasyonlarının ölçümü ve bu parametreler arasındaki olası ilişkileri her iki grupta karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod

GDM olan 56 gebeden hasta grubu ile 60 sağlıklı gebeden oluşturulan kontrol grubunda plazma malondialdehit, kan şekeri, insülin, HbA1c, total kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol biyokimyasal yöntemlerle ölçüldü. Serum Fe, Cu ve Zn alev atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçüldü.

Bulgular

Kan şekeri, insülin, HOMA-IR, HbA1c, total kolesterol, LDL-kolesterol, plazma malondialdehit, serum Fe ve Cu konsantrasyonlarının GDM'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Ancak serum Zn konsantrasyonları GDM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü. GDM hasta grubunda LDL-kolesterol ile serum Cu ve plazma malondialdehit arasında negatif bir korelasyon saptandı. Ancak serum Fe ile plazma malondialdehit arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu görüldü.

Sonuç

Bulgularımız GDM'li hasta grubunda anlamlı olarak Zn düzeylerinin yetersizliğini, hiperglisemi, hiperlipidemi ve malondialdehitin artışı göstermektedir. Zn elementi takviyesi antioksidatif sistemi desteklemesi ile antioksidatif enzim aktivitesini artırılarak fetal ve maternal komplikasyonlarda iyileşme beklenebilir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel Diabetes Mellitus, bakır, çinko, demir, malondialdehit, biyokimyasal parametre

Abstract

Aim

The aim of the present study was to determine levels of copper (Cu), zinc (Zn), iron (Fe), malondialdehyde and some biochemical parameters in women with gestational diabetes mellitus (GDM) compared with healthy pregnant women, and to evaluate the relationships among these parameters.

Materials and Methods

The patients consisted of 56 pregnant with GDM. The control group consisted of 60 healthy pregnant women. Plasma malondialdehyde, blood glucose, insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol, triacylglycerol and LDL-cholesterol were measured by biochemical methods. The concentrations of serum Fe, Cu and Zn were determined by flame atomic absorption spectrophotometer.

Results

The levels of blood glucose, insulin, HOMA-IR, glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol, triacylglycerol and LDL-cholesterol, levels of plasma malondialdehyde, levels of serum Fe and Cu in women with GDM group were found higher than those in healthy pregnant women. However, levels of serum Zn were significantly lower in GDM pregnant than those in the healthy pregnant women. There were significant negative correlations between LDL-cholesterol and Cu levels of GDM subjects. Additionally, there were significant negative correlation between LDL-cholesterol and plasma malondialdehyde levels. However, there were significant positive correlations between serum Fe and plasma malondialdehyde levels.

Conclusion

Our findings emphasize the significant deficiencies of Zn levels and the significant elevation of malondialdehyde, hyperglycemia and hyperlipidemia in women with GDM. Therefore, supplementation with Zn element involved in the antioxidative system may increase antioxidative enzyme activities, and consequently, an improvement in fetal and maternal complications may be expected.

Key words: Gestational Diabetes Mellitus, copper, zinc, iron, malondialdehyde, biochemical parameters

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Doç. Dr. Ali Rıza Kızılar
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyofizik Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Telefon: (+90) 282 2505531-32
E-posta: arkiziler@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 06.11.2013
Date Accepted / Kabul Tarihi: 28.11.2013

Giriş

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk olarak gebelik sırasında ortaya çıkan diabetes mellitus (DM) tipidir¹. Popülasyonlara göre tüm gebelerin %1'den %14'e kadar değişebilen oranlarda görülmektedir². Gebelik esnasında anne karnındaki fetüsün gelişmesini sağlamaya yönelik olarak glikoz metabolizmasında çeşitli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Hastalığın etiolojisini birçok faktör etkilemektedir. Bu faktörler arasında yaş, genetik, çevresel, yaşam tarzı, yaş, yüksek vücut kütle indeksinin yer aldığı hiperglisemi ile karakterize edilen kronik metabolik bir hastalıktır². İnsülin salımını ve etkisinin mutlak veya göreceli olarak yetersizliği karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarının bozulmasına neden olmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda GDM'de fetüs ve anneye ait komplikasyonların patogenezinde fetal hiperglisemi, maternal hiperlipidemi ve hiperinsülinemi ile plasenta endotel disfonksiyonu ile birlikte oksidatif stresin artışının olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hem DM'ta ve GDM'de bu metabolik süreçlerde eser elementlerin normal fizyolojik değerlerinin ve oksidan/antioksidan sistem dengesinin değiştiği gösterilmiş olup, bu bulguların arasında çelişkili sonuçların varlığı ileri sürülmüştür³⁻⁷.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, artan reaktif oksijen türleri (ROT) ve lipid peroksidasyonunun, birçok hastalığın patogenezinde ve komplikasyonlarında rol oynadığı gösterilmiştir. Oksidatif hasarın diabetes mellitus, kalp damar, kanser gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir⁸. Yapılan çeşitli çalışmalarda DM'de, ROT'ların yüksek miktarda üretildiği ve oksidatif hasara maruz kaldıkları gösterilmiştir⁹⁻¹¹. Oksidatif stres serbest radikallerin ve ROT'un üretiminin artması sonucu oluşur ve biyolojik

makromoleküllerde şiddetli hasar oluşturarak metabolizmalarında ve fizyolojilerinde bozukluklar meydana getirir. ROT'un hücre fonksiyonu için zararlı olan malondialdehit (MDA) oluşumuna ve membran lipid peroksidasyonuna neden oldukları bilinmektedir. Lipid peroksidasyonu membran geçirgenliğini artırır. Aynı zamanda MDA moleküller içinde ve arasında çapraz bağlantılar oluşturarak membran transportunu inaktive eder. Eser element homeostazının değişmesi oksidan/antioksidan sistemine ve ROT üretimine etkilerinin olduğu bilinmektedir. Eser elementler normal fizyolojik sınırlar içinde çeşitli metabolik ve sinyal ileti süreçlerinde önemli roller üstlenmişlerdir. Bakır (Cu), çinko (Zn) ve demir (Fe) çeşitli metalloenzimlerin yapısında bulunan bileşenlerdir. Bu enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) antioksidan savunma sisteminde yer almaktadır. Organizmada üretilen aşırı hidrojen peroksit ile birleşen Fe ve Cu gibi geçiş elementleri Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil radikali oluşumunu arttırmaktadırlar. Hidroksil radikali de aşırı okside edici bir reaktif radikal olup DNA hidroksilasyonuna, protein agregasyonuna, membran lipid peroksidasyonuna neden olmakta ve çoğu biyomolekülle reaksiyona girebilmektedir¹²⁻¹⁵.

Literatürde gestasyonel diabette serum demir, bakır, çinko düzeylerinin plazma MDA düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerin birlikte değerlendirildiği çalışmalara rastlanamamıştır. Bu çalışmada gestasyonel diyabetik gebelerden oluşan hasta grubu ile sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubunda serum eser element (Fe, Cu, Zn) konsantrasyonları, plazma lipid peroksidasyon belirteci olan MDA ve rutin biyokimyasal parametreler arasındaki olası ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Kan örnekleri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran fizik muayene ve rutin biyokimyasal tetkikleri sonucunda gestasyonel diyabet tanısı konan gebelerden hasta grubu ile sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubundan temin edildi. Kontrol grubu herhangi bir kronik hastalığı olmayan, normal fizik muayene ve rutin tetkikleri olan sağlıklı gönüllü gebeden oluşturuldu. Gebelik haftaları, son adet tarihine göre hesaplandı, şüpheli durumlarda 20. Gebelik haftasından önce gebelik haftaları ultrasonografi ile doğrulandı. GDM tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün gebelerde Oral Glukoz Tolerans Testine (OGTT) göre gebe olmayan erişkinlerdeki gibi yapılmasını önermesine karşın, Ulusal Diyabet Bilgi Grubu (National Diabetes Data Group) (NDDG) ise O'Sullivan ve Mahan tanımına göre GDM tanısında altın standart olan 100 gram glikoz ile 3 saatlik OGTT yapılarak bu tetkikin sonucu doğrultusunda ve fiziksel bulgulara göre konuldu. GDM'li hasta grubu 56 gebeden ve kontrol grubu 60 gebeden oluşturuldu. Çalışmaya alınan tüm bireylerde sigara ve alkol kullanılmaması, son üç aydın vitamin ve mineral takviyesi almamasına dikkat edildi. Çalışma ile ilgili olarak, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma gruplarını oluşturan tüm bireylerden 8-10 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde, antikoagulan olarak K3EDTA içeren ve herhangi bir antikoagulan içermeyen vakumlu tüplere venöz kan örnekleri iki ayrı tüpe alındı. Kan örnekleri 400xg'de 20 dakika 2-8 °C de santrifüj edildi. Antikoagulansız tüpteki üst fazdan serum alınarak kan şekeri, insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HbA1c ve eser element düzeyleri ölçümleri yapıldı. Tokluk kan şekeri ve tokluk

insülin değerleri tüm bireylerde 100 gr glukoz verildikten 2 saat sonra alınan serumda ölçüldü. EDTA'lı kanın üst fazından plazma ayrılarak MDA ölçümü için -20 °C deki derin dondurucuya kaldırıldı.

Kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile Roche Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). HbA1c düzeyleri HPLC yöntemiyle BIO-RAD Variant II cihazında çalışıldı (Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, France). İnsülin düzeyleri immunoassay Architect i2000SR otoanalizöründe ölçüldü (Abbott Diagnostics, Illinois, USA). İnsülin direnci Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi ile hesaplandı¹⁶.

Plazma MDA konsantrasyonu spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü¹⁷. Yöntemin prensibi MDA ile tiyobarbitürikasit (TBA) reaksiyonu sonucu oluşan pembe renk absorbansının spektrofotometrik ölçümüne dayanır. Konsantrasyonlar absorbans değerleri okunduktan sonra MDA-TBA kompleksinin absorbans sabiti ($1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) kullanılarak hesaplandı.

Serum örneklerinden Shimadzu Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AA-6800, Tokyo, Japan) ile Zn, Cu ve Fe eser element düzeyleri ölçüldü. Element ölçümleri için Titrisol 1000±0.002 gr (Merck) standart stok solüsyondan çinko için 0.5 ve 1, bakır için 1 ve 2, demir için 1 ve 2 mg/l'lik standart çözeltiler hazırlandı. Blank olarak distile su kullanıldı. Her elemente ait özel dalga boyunda ışık veren HCL (Hallow Cathod Lamp) lambaları, hava-asetilen gaz karışımı, slit aralığı ve BGC (Back Ground Correction) modları cihaz üzerinde seçildi. Blank ve standart çözeltiler cihaza verilerek kalibrasyon grafikleri çizdirildi. Sonuçlar µg/dl olarak hesaplandı.

Tablo 1: Gruplara ait bazı demografik özelliklerin ve rutin biyokimyasal parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri

Parametre	Kontrol Grubu (n=60)	GDM Grubu (n=56)	P
Yaş (yıl)	35.87±5.86	36.09±5.05	0.422
Sistolik Basınç (mmHg)	110.88±10.26	112.09±11.09	0.475
Diyastolik Basınç (mmHg)	76.56±8.76	78.83±7.93	0.689
VKİ(kg/m ²)	27.6±2.35	28.9±3.66	0.766
Açlık şekeri (mg/dl)	82.36±6.52	89.96±12.76	0.001
Açlık İnsülin (nmol/l)	5.12±1.12	6.78±2.39	0.001
HOMA-IR	0.99±0.12	1.62±0.36	0.001
HbA1c (%)	4.58±0.51	5.26±0.73	0.001
Total Kolesterol (mg/dl)	182.66±22.87	208.82±31.74	0.001
Trigliserid (mg/dl)	196.46±27.65	210.52±52.45	0.055
LDL-Kolesterol (mg/dl)	110.46±9.56	122.49±18.37	0.001
Plazma MDA (nmol/l)	2.42±0.33	3.09±0.35	0.001

VKİ:Vücut Kitle İndeksi, HOMA-IR:Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance, HbA1c:Hemoglobin A1c, LDL; Düşük Dansiteli Lipoprotein, MDA: Malondialdehit

Verilerin analizi SPSS 15.0 for Windows bilgisayar paket programı ile yapıldı. Ortalamalar arasındaki farkın önem kontrolü, student's t test ile yapıldı ve $p<0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Rutin biyokimyasal parametreler, MDA, Fe, Cu ve Zn arasındaki ilişkilerin varlığı Pearson korelasyon testleri ile kontrol edildi.

Bulgular

Tablo 1 ve 2'de gruplara ait biyokimyasal parametreler, eser elementler ve MDA değerleri verilmektedir. Gestasyonel diyabetik hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak serum Fe, Cu ve plazma MDA düzeylerinin arttığı ($p<0.05$, $p<0.001$ ve $p<0.001$, sırasıyla), serum Zn düzeylerinin ise azaldığı saptandı ($p<0.001$). Hasta grubunda rutin biyokimyasal parametrelerden insülin, glikoz, HbA1c, total kolesterol, LDL-kolesterol ve HOMA-IR arttığı tespit edildi ($p<0.001$).

Gestasyonel diyabetik hasta grubunda serum bakır düzeyleri ile LDL-kolesterol arasında negatif bir korelasyon ($r=-0.303$, $p<0.05$), plazma MDA ve serum LDL-kolesterol arasında da negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0.266$, $p<0.05$). Serum demir düzeyleri ile plazma MDA arasında ise pozitif bir korelasyon tespit edildi ($r=0.287$, $p<0.05$).

Tartışma

Çalışmamızda gestasyonel diyabetik gebelerde MDA, Fe, Cu, Zn ve rutin biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ölçülerek aralarındaki ilişkiler araştırıldı. Literatürde gestasyonel diyabette oksidatif stres ve bazı eser element düzeyleriyle ilişkili çalışmaların sınırlı sayıda olup, çelişkili sonuçları mevcuttur²⁻⁷. Çok çeşitli faktörlerin bu çelişkili bulguların kaynağı olabileceği ileri sürülmektedir. Çevresel, beslenme alışkanlıkları, metabolik, hormonal ve genetik faktörlerle birlikte seçilen popülasyonlar da önem taşımaktadır. Çalışmamızda yer alan tüm bireyler aynı bölgelerden seçilerek kan

örneklerinde MDA, Fe, Cu, Zn ve rutin biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ölçülmüştür.

Tablo 2: Gruplara ait serum eser element konsantrasyonlarının ortalama ve standart sapma değerleri

Parametre	Kontrol Grubu (n=60)	GDM Grubu (n=56)	p
Demir (µg/dl)	133.55±10.86	137.70±7.00	0.043
Bakır (µg/dl)	112.96±18.29	126.96±15.52	0.001
Çinko (µg/dl)	108.21±17.99	93.59±12.03	0.001

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Oksidatif hasar, çeşitli hastalıklarda ve kanser türlerinde birçok patofizyolojik sürecin erken evrelerinde önemli rol oynamaktadır. DM insülin eksikliği yada insüline duyarsızlığın sonucu dokuların uzun sürelerde hiperglisemiye maruz kaldığı bir kronik metabolik hastalıktır.⁸ Hipergliseminin oksidatif stres ile ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{8,10-11} Uzamış oksidatif stresin ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı durumda diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.^{6,7,11,14} GDM'ta fetüs gelişimi esnasında karbonhidrat metabolizmasında ortaya çıkan değişiklikler sonucu hipergliseminin komplikasyonlarına maruz kalmaktadır. Hipergliseminin patolojik etkileri sonucu serbest radikallerin üretimi artar. Bu radikaller çeşitli hücrel strese duyarlı hücre içi sinyal ileti yollarının (NF-kB, p38 MAP kinaz, NH₂-terminal jun kinaz/stresle akvite olan protein kinaz) etkilenmesi suretiyle doğrudan doku hasarına neden olurlar.¹⁰ Artan ROT üretimi ve antioksidan sistem dengesinin bozulması sonucu hastalık şiddetinin arttığı belirtilmiştir. GDM insülin duyarlılığında azalma ve glukoz konsantrasyonunun artması oksidatif hasarı tetiklediği ileri sürülmektedir.

GDM'li gebelerde oksidatif stres ile ilişkili çalışmalar sınırlı sayıda yapılmış olup, oksidatif stres ile ilişkili mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.^{5,6,9,13,14} ROT protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomoleküller ile etkileşerek yapı, fonksiyon bozukluklarına ve mutasyona neden olabilir. Lipid peroksidasyonu ROT tarafından başlatılan ve membran yapısında yer alan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu kapsayan biyokimyasal bir olaydır. Lipid peroksidasyonuna bağlı doku hasar yıkım ürünlerinin ölçümümü ile belirlenebilmektedir. Çünkü ROT kısa ömürlü olması ve dedeksiyonu çok zordur. Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan MDA, protein molekülleri ile de çapraz bağlar kurarak fonksiyonel bozukluklara neden olur.¹²⁻¹⁵

Diyabet ile ilgili yapılan birçok çalışmada oksidatif stres artışına bağlı olarak lipid peroksidasyonunun arttığı, bazısında ise herhangi bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir.^{10,13,14,18} Çalışmamızda serum MDA düzeylerinin, GDM tanısı konan gebeler ile sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında GDM grubunda anlamlı olarak arttığı tespit edildi. Öncül ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda GDM hastalarda normal sağlıklı gebelere göre serum MDA konsantrasyonu artışının olduğunu göstermişlerdir.¹⁸ Yapılan başka bir çalışmada Kharb ve ark.'nın GDM'li gebelerde maternal MDA yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹³ Peuchant ve ark.'nın çalışmasında ise GDM'li gebelerde hem plazma hemde eritrosit MDA düzeylerinin arttığını saptamışlardır.¹⁴ Bu bulgularda bizim çalışmalarımızı doğrular niteliktedir. Artan oksidatif stresin GDM'un fetal ve maternal komplikasyonlarının patofizyolojinde rol alabileceği söylenebilir.

Zn, Cu ve Fe biyolojik sistemlerde enzim bileşenleri ya da biyokimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak görev alırlar.¹⁹ DM'ta çeşitli

eser element mekanizmalarının homeostazının değiştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır^{7,11,14,19-22}. Bu eser elementlerin hastalık patogenezinde ve progresyonunda spesifik roller üstlendikleri düşünülmektedir. Çinko insülinin fizyolojik mekanizması ile doğrudan ilişkilidir²⁰. İnsülinin yapısında, aktivasyonunda, depolanmasında ve salgılanmasında bu elementin önemi oldukça fazladır. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda çinkonun kandaki değerlerinin normal fizyolojik sınırların altında olduğu tespit edilmiştir. Sircar ve ark. Tip II DM plazmada, kas ve adipoz dokusunda çinkonun kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi²³. Ugwuja ve ark.'ları diyabetik gebelerde diyabetik olmayan gebelere göre plazmada ölçülen Cu konsantrasyonlarının değişmediği, Zn konsantrasyonlarının diyabet grubunda anlamlı olarak azaldığını saptadılar⁷. Wang ve ark. yaptıkları çalışmada GDM grupta sağlıklı gebe gruba göre serum Cu konsantrasyonlarının arttığı, serum Zn konsantrasyonlarının azaldığı bulundu³. Halaçoğlu ve Suher yaptıkları çalışmada kötü kontrollü diyabetiklerde iyi kontrollü diyabetiklere göre serum Zn azaldığını, serum Fe düzeylerinin değişmediğini, Cu düzeylerinin kötü kontrollü diyabetiklerde hem iyi kontrollü diyabetik grubu hem de diyabetik olmayan gruba göre arttığını tespit ettiler¹⁹. Yapılan çalışmada GDM hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre serum Zn düzeyinin azaldığı, Fe ve Cu düzeylerinin arttığı gözlemlendi. Diyabetik hastalarda serum/plazma çinko konsantrasyonunun düşük olmasının moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, bu eksikliğin renal çinko atılımında artma, gastrointestinal sistemden çinko absorpsiyonunda azalma ve çinkoyu bağlayan bir protein olan metallothionein sentezinin down regülasyonundan dolayı olabileceği düşünülebilir. Artan Fe depoları

ROT üretimini arttırarak serbest yağ asitlerinin lipid peroksidasyonuna neden olur¹¹. Metallerin katalizlediği reaksiyonlarda oluşan ROT'lar, ilerlemiş glikasyon son ürünleri oluşumunu tetikler. İlerlemiş glikasyon son ürünleri geçiş elementlerine bağlanarak insülin direncinin gelişmesine neden olur. Cu ve Fe hidroksil radikali oluşumunu arttırarak lipid peroksidasyonuna neden olurken, Zn lipid peroksidasyonunu engelleyen bir metal olarak görev almaktadır^{7,8,10-12}. Bakır ve demir düzeylerinin yüksekliğinin ise hücre ve organel membranlarında lipid peroksidasyon artışı ile açıklanabilir.

GDM'de fetüs ve maternal komplikasyonlarının patogenezinin artışında hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperinsülinemi plansental endotel disfonksiyonu ile birlikte artan oksidatif stresin rolü önem taşır^{2,5,6}. Diyabette oksidatif stres ROT'un üretimini artışı ve antioksidan savunma sisteminin yetersizliği ile ilişkilidir. Artan ROT protein glikozilasyonu veya hiperglisemide ortamda glukozun otooksidasyonuna neden olur. Kundu ve ark. serum Fe, ferritin ve HbA1c değerlerinin tip2 diyabetik grupta sağlıklı kontrol grubuna göre arttığını tespit etmişlerdir¹¹. Yapılan diğer bir çalışmada Öncül ve ark. plazma MDA ile HbA1c'nin GDM gebelerde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir¹⁸. Bu bulgular yapılan çalışmalarda belirtilen artmış oksidatif strese eser element ve hastalık patogenezi ile ilişkili biyokimyasal parametreleri üzerine olan etkileri göstererek bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Çalışmamızda yüksek plazma MDA düzeylerinin oksidatif hasar artışına bağlı olarak GDM gebelerin erken dönemden itibaren hastalığın patogenezinde hem anne, hemde fetüsü etkileyerek hastalığın komplikasyonlarının görülme sıklığı artmaktadır. Okutur ve ark. tip2 DM hastalarda serum ferritin düzeyleri ile açlık kan şekeri,

HbA1c, insülin ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır²¹. Yerlikaya ve ark. ise diyabetik ve diyabetik olmayan obez kadınlarda yaptıkları başka bir çalışmada vücut kitle indeksi ile Zn değerlerinin negatif, Cu değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir²². Yapılan çalışmada GDM hastalarda açlık kan şekeri, açlık kan insülini, HbA1c, HOMA-IR, total kolesterol, LDL kolesterol düzeylerinin sağlıklı gebelere göre arttığı saptandı. Ayrıca serum LDL kolesterol ile serum bakır ve plazma MDA düzeyleri arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. Serum demir ve plazma MDA arasında ise pozitif bir korelasyon saptandı. Bulgularımız GDM gebelerde Cu, Fe düzeylerinde bu değişikliklerin artan oksidatif stresten kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca sağlıklı gebelerde eser element düzeyleri, oksidatif hasar belirteci olan MDA düzeyleri ve biyokimyasal parametrelerin konsantrasyonları arasındaki ilişki ele alındığında; GDM gebelere göre hem fetüsün hem de annenin oksidatif strese maruz kalmamaları, rutin biyokimyasal parametreleri değerlerinin normal aralıklarda, eser element konsantrasyonlarının normal fizyolojik sınırlarda ve MDA düzeylerinin daha düşük bulunmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgular ışığında artan oksidatif stres ve buna bağlı olarak gelişen eser element konsantrasyon dengesindeki değişikliklerde GDM'li gebelerde komplikasyonlarının önlenmesinde özellikle azalan eser element miktarının takviyesi ile katkıda bulunabileceği ileri sürülebilir. GDM'li gebelerde hastalığın süresi ve klinik semptomları ile ilişkili olarak fetüs gelişimi üzerindeki etkilerinin moleküler mekanizmalarının açıklanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769-72.
2. Lappas M, Hiden U, Desoye G et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:3061-3100.
3. Wang Y, Tan M, Huang Z et al. Elemental contents in serum of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2002; 88:113-8.
4. Akhlaghi F, Bagheri SM, Rajabi O. A comparative study of relationship between micronutrients and gestational diabetes. *ISRN Obstetrics and Gynecol* 2012;ID 470419, doi:10.5402/2012/470419.
5. Clapes S, Fernandez T, Suarez G. Oxidative stress and birth defects in infants of women with pregestational diabetes. *MEDICC Review*. 2013;15:37-40.
6. Lopez-Tonico C, Roca M, Garcia-Valero A et al. Oxidative stress and antioxidant status in patients with late-onset gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2013;50:201-8.
7. Ugwuja EI, Akubugwo EI, Ejikeme BN. Plasma copper and zinc in pregnancy complicated with diabetes mellitus. *Pakis J Nutri*. 2010;9:861-4.
8. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2006;31:51-6.
9. Çavuşoğlu C. Gestasyonel diabetes mellitus olgularında oksidatif stres durumu, TNF- α ve IL-6 düzeyleri, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul, 2009.
10. Koca C, Altan N, Dinçel AS et al. Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hasta serumlarında oksidatif stres ve leptin düzeylerinin incelenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2008;6:99-107.
11. Kundu D, Roy A, Mandal T et al. Relation of iron stores to oxidative stress in type 2 diabetes. *Niger J Clin Pract*. 2013;16:100-3.
12. Kıziler AR, Aydemir B, Kurtoğlu E, Uğur A. Beta talasemi minörlü hastalarda eser element ve oksidatif hasar ilişkisi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2009;14:28-32.
13. Kharb S, Singh V, Singh GP. Lipid peroxidation in Gestational Diabetes. *J Obstet Gynecol Ind*. 2001;51:51-2.
14. Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V et al. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clin Biochem*. 2004;37:293-8.
15. Gutteridge JMC. Iron promoters of Fenton reaction and lipid peroxidation can be released from haemoglobin by peroxidase. *FEBS Lett*. 1986;201:291-5.
16. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
17. Buege JA, Aust STD. Microsomal lipid peroxidation. *Method Enzymol*. 1978;52:302-10.
18. Öncül M, Uludağ S, Şen C et al. Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve taramasında maternal serum leptin ve malondialdehitin yeri. *Perinatoloji Dergisi*. 2009;17:18-27.
19. Halaçoğlu A, Suher M. Diyabetes mellitus regülasyonunun serum eser elementleri ile ilişkisi. *Yeni Tıp Dergisi*. 2012;29: 47-9.
20. Kurtul N, Pençe S, Çil MY, Aksoy H, Erman F. Tip 2 Diabetes melluslularda serum çinko ve bakır değerleri ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki. *Gaziantep Tıp Dergisi*. 2007;7:12.

21. Okutur SK, Bes C, Erkal AY, Erol G, Borlu F. Tip2 diabetes mellituslu hastalarda vücut demir depolarının metabolik kontrol, insülin rezistansı ve mikroalbuminüri üzerine etkisi. Adnan Menderes Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;9:23-30.
22. Yerlikaya FH, Toker A, Arıbaş A. Serum trace elements in obese women with or without diabetes . Indian J Med Res. 2013;137:339-45.
23. Sircar AR, Yadav SK, Mittal A, Kamboj VP, Chowdhury AR. Plasma and tissue zinc in type 2 DM. Ind J Physiol Pharmacol. 1985;4:259-62.