



Araştırma/Research

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı Durumlarında Visfatin, Obestatin ve İnsülin Direnci İlişkisinin Araştırılması

Ahmet Onur DERİN¹, Umut UNCU², Mahmut BOZKURT³, Nazan ÇELİK⁴, Fatoş UNCU⁵, İhsan HALİFEOĞLU⁶

¹Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Blood Center, Elazığ, Turkey, ²Elazığ Public Health Laboratory, Elazığ, Turkey, ³Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Biochemistry Laboratory, Elazığ, Turkey, ⁴Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinics, Elazığ, Turkey, ⁵Firat University, Faculty of Health Sciences, Elazığ, Turkey, ⁶Firat University, Faculty of Medicine, Elazığ, Turkey

Öz

Amaç: Gebeler için bir diyabet tarama yöntemi olan Oral Glukoz Tolerans Testi, Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı koymada ve erken teşhiste anne ve bebek için çok önemlidir. Bu çalışmada da Gestasyonel Diabetes Mellitus'lu bireylerde "Visfatin ve Obestatin" parametreleri ile insülin direnci ile ilgili parametreler karşılaştırılarak aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 41 sağlıklı (kontrol grubu) ve 34 Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı alan bireyler dahil edilmiştir. Gönüllü katılım belgesi dolduran gebelerden rutin tahlilleri sırasında bir defaya mahsus aprotinin içeren tüplere kan örnekleri alınarak gerekli parametreler çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında yaş dağılımı anlamlı bulunmuştur. Gestasyonel Diabetes Mellitus ve kontrol grupları serum lipit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında trigliserid değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). İnsülin direnci gelişen ve insülin direnci gelişmemiş olan Gestasyonel Diabetes Mellitus'lu gebelerde obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark varken ($p < 0.05$), visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Sonuç: Çalışmada obestatin ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). Gestasyonel Diabetes Mellitus grubunun obestatin düzeyleri, kontrol grubunun obestatin düzeylerine göre anlamlı şekilde yüksek bulunması obestatin parametresinin Gestasyonel Diabetes Mellitus tanı parametresi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür ($p < 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabet; visfatin; obestatin; insülin.

Bu Çalışma "Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı Durumlarında Visfatin, Obestatin ve İnsülin Direnci İlişkisinin Araştırılması" başlıklı, Yüksek lisans Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi 2016 Tarihinde Sunulan tez çalışması verilerinden üretilmiştir.

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Ahmet Onur DERİN

Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Blood Center,
Elazığ, Turkey
Tel : +90 05323629194

Email: aoderin@myynet.com

Doi:10.30569.adiyamansaglik.488678

Geliş Tarihi: 27.11.2018

Kabul Tarihi: 07.01.2019

Research of the Relation Between Visfatin, Obestatin And Insulin Resistance in Gestational Diabetes Mellitus Diagnosis Situations

Aim: Oral Glucose Tolerance Test, a diabetes screening method for pregnant women, is very important for the diagnosis of Gestasyonel Diabetes Mellitus and for early diagnosis in mother and baby. In this study, it was aimed to investigate the relationship between Visfatin and Obestatin in parameters with insulin resistance parameters in Gestasyonel Diabetes Mellitus individuals.

Materials and Methods: 41 healthy (control) and 34 Gestasyonel Diabetes Mellitus patients were included in the study. During the routine analysis of voluntary participation certificate, blood samples were taken from the aprotinin-containing tubes.

Results: Age distribution was found to be significant among the groups included in the study. When Gestasyonel Diabetes Mellitus and control groups were compared in terms of serum lipid levels, triglyceride value was found statistically significant ($p < 0.05$). While there was a significant difference between obestatin levels in Gestasyonel Diabetes Mellitus pregnant women who did not develop insulin resistance and insulin resistance ($p < 0.05$), there was no significant difference between visfatin levels ($p > 0.05$).

Conclusion: There was no statistically significant relationship between visfatin and obestatin ($p > 0.05$). Although there was a significant difference ($p < 0.05$) between obestatin and insulin resistance, there was no significant difference in visfatin ($p > 0.05$).

Keywords: Gestational diabetes; visfatin; obestatin; insulin.

Giriş

Bilinen en eski hastalıklardan birisi Diabetes Mellitus (DM) dir. DM, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) en önemli sağlık sorunu olarak kabul etmektedir. WHO' nun verilerine göre dünyadaki yıllık ölüm oranlarının %5'inin nedeni diyabet olduğunu belirtmektedir. İlk kez gebelik sırasında tespit edilen hiperglisemi gestasyonel diyabet olarak tanımlanır ve gebelikte en fazla görülen metabolik bozukluktur. Amerikan Diyabet Cemiyeti verilerine göre görülme insidansı yaklaşık % 4 olan GDM için, Türkiye'de de % 3-5 arasında olduğu söylenmektedir (1). GDM fizyopatolojisinde gelişen insülin direnci ve bozulan β hücre fonksiyonu rol oynamaktadır. Bu durum gebelik sürecinde değişen hormonların etkisiyle olduğu düşünülmektedir (2). Amerikan diyabet cemiyeti 2013 yılı kılavuzuna göre tüm gebelere 24-28. haftalarda 75 gr OGTT yapılmasını önermektedir. (1). Gebelikle beraber fetüse gerekli enerjiyi sağlamak için maternal metabolizmasında değişiklikler görülmeye başlar. Gebeliğin ilk trimesterinde glikozun periferdeki kullanımını arttırdığından dolayı açlık kan glukoz seviyesi daha düşüktür. Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişmektedir. İnsülin direncinden sorumlu olan Human Placental Lactogen (HPL), progesteron, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler, bununla beraber maternalde ki artan insülin direncini karşılayamayan gebelerde GDM oluşur (3-6).

Visfatin ilk olarak 1994 yılında Samal ve çalışma ark. tarafından insan periferik kan lenfositlerinde DNA çalışmaları sırasında tespit edilmiştir. Bu çalışmalar sırasında "Pre B-cellEnhancing Faktör 1 (PBEF1)" ismi verilmiştir (7-9). Visfatin ile adipoz doku ilişkisi üzerine Fukuhara ve çalışma arkadaşları tarafından 2005 yılında bir araştırma yapılmıştır. Yapılan bu araştırmanın sonucunda "PBEF1" olarak bilinen proteinin fare ve insanlarda visseraladipoz dokudan daha fazla salındığını tespit etmişlerdir. Visseral yağ dokusu ile olan bu ilişki PBEF1 olarak bilinen proteine "Visfatin" adının konulmasına neden olmuştur (10-12). Visfatinin insüline duyarlı hücrelerde insülin reseptörüne bağlanarak insüline benzer etki gösterdiği ileri sürülmüştür. 3T3-L1 Adipositlerde ve L6 myositlerde glukoz alımını artırıp, hepatositlerden de glukoz salınımını azalttığı görülmüştür (11).

Obestatin 2005 yılında Zhang ve çalışma arkadaşları tarafından rat midesinden izole edilen 23 aminoasitli bir peptid olduğu söylenmiştir. Ghrelin geni ile kodlanan 117 aminoasit libre proghrelin peptidinin post-translasyonel modifikasyonu sonucunda obestatin oluşmuştur (13-15).

İnsülin direnci, periferik dolaşımında normal olarak bulunan veya artmış insülin düzeylerine karşı olarak hedef dokuların insüline vermiş olduğu yanıtta azalma olması olarak tanımlanmaktadır. Bir başka tanımda ise insülin direnci, pankreasın beta hücresinde üretilen insülinin salınması ile hedef hücrelerde beklenen etkilerin oluşturulması olarak da tanımlanmaktadır (16).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma materyali bireyler, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 2015 yılında başvuran gebe kadınlardan oluşmaktadır. Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran bu gebe kadınlardan 41'i sağlıklı, 34'ü GDM'li olmak üzere iki grup oluşturuldu. Araştırmamıza katılan bireylere çalışmanın amacı anlatılarak sözlü ve yazılı onayları alındı. Her iki grupta da Visfatin, Obestatin, İnsülin Direnci ile ilişkisi araştırıldı. Bu çalışma SPSS 12 paket programı ile hesaplandı.

Dışlama kriteri olarak; “çalışmaya katılmaya gönüllü onam formu vermemek, gebelerden Tip 1 ve Tip 2 diyabetli olmak, çoğul gebelikler, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar, 18 yaş altı gebeler ile insülin metabolizması üzerinde etkili olabilecek ilaç kullananlar” olarak alınmıştır. Bu olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Olgularda İnsülin direnci olup olmadığı HOMA-IR indeksine göre belirlenmiştir.

HOMA-IR = Açlık İnsülini ($\mu\text{U/mL}$) x Açlık Glukozu (mg/dL) /405 kullanılarak hesaplanmıştır. Bu formüle göre çıkan sonuçlar ≥ 2.5 ve üzeri ise insülin direnci pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = Vücut Ağırlığı (kg.) / Boy uzunluğunun karesi (m.)

BULGULAR

GDM grubunun yaş ortalaması (33.2 ± 5.9) ve kontrol grubunun yaş ortalaması (26.8 ± 4.9) karşılaştırıldığında ilerleyen yaşlarda GDM görülme olasılığı daha fazladır ($p<0.05$). Vücut Kitle İndeksi (VKİ) GDM grubunda 28.9 ± 4.9 kontrol grubunda 25.9 ± 3.8 olarak bulundu. VKİ arttıkça GDM görülme olasılığı daha fazladır ($p<0.05$). Ailesinde diyabet öyküsü olan 17 gebenin 13 tanesinde GDM görülürken 4 tanesinde GDM görülmedi ve ailede DM öyküsü olanlarda GDM görülme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). DM kalıtsal bir hastalık olduğu bilinmekle beraber ailesinde GDM olan gebelerle ilgili yapılmış bir çalışmaya

rastlamadık. GDM grubundaki gebelerin trigliserid düzeyleri 231.4 ± 83.9 mg/dL iken kontrol grubu gebelerin trigliserid düzeyleri 190.8 ± 73.9 mg/dLdir. GDM grubundaki trigliserid düzeylerinin daha yüksek olması istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). İnsülin direnci pozitif GDM'li gebelerin obestatin ölçümleri 6.9 ± 4.4 ng/mL iken insülin direnci negatif olan GDM'li gebelerin obestatin ölçümleri 3.3 ± 0.8 ng/mLdir. İnsülin direnci pozitif olan GDM'li gebeler ile insülin direnci negatif olan GDM'li gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p < 0.05$). Buna karşın kontrol grubunun insülin direnci pozitif olan gebelerin obestatin düzeyleri 4.0 ± 2.0 ng/mL insülin direnci negatif olan gebelerin obestatin düzeyleri 3.2 ± 1.4 ng/mL istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo1. Obestatin parametresinin GDM grubundaki insülin direnci pozitif ve insülin direnci negatif gebeler ile arasındaki ilişki analizi.

Çalışma Parametresi	İnsülin Direnci Pozitif GDM'liler		İnsülin Direnci Negatif GDM'liler		
	N	Ort±S	N	Ort ± S	P
Obestatin	22	6.9 ± 4.4 ng/mL	12	3.3 ± 0.8 ng/mL	0.008

Tablo2. Obestatin parametresinin kontrol grubundaki insülin direnci pozitif ve insülin direnci negatif gebeler ile arasındaki ilişki analizi.

Çalışma Parametresi	İnsülin Direnci Pozitif Kontrol Grubu		İnsülin Direnci Negatif Kontrol Grubu		
	N	Ort±S	N	Ort ± S	P
Obestatin	19	4.0 ± 2.0 ng/mL	22	3.2 ± 1.4 ng/mL	0.165

GDM ve kontrol grubundaki gebelerin visfatin ve obestatin düzeyleri karşılaştırıldığında visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yokken ($p > 0.05$), obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0.05$) (tablo3).

Tablo 3.Kontrol ve GDM Gruplarının Visfatin ve Obestatin Düzeylerine Göre Dağılımı

Çalışma Parametreleri	GDM Grubu (N=34)	Kontrol Grubu (N=41)	P
Visfatin	8.3±3.7 ng/mL	8.6±4.8 ng/mL	0.631
Obestatin	5.6±3.9 ng/mL	3.6±1.8 ng/mL	0.004

TARTIŞMA

Yapılan çalışma verileri ile literatürde yapılan diğer çalışmalar karşılaştırıldığında; GDM ve kontrol grubunun yaş ortalaması karşılaştırıldığında ilerleyen yaşlarda GDM görülme olasılığı daha fazladır ($p<0.05$). O'Sullivan ve ark. yapmış olduğu çalışmada ilerlemiş yaşlardaki gebeliklerin GDM için bir risk etkeni olduğu bildirmiştir (17). Yapılan diğer çalışmalar GDM görülen gebelerin % 80'inin 25 yaşından büyük olduğunu göstermekle beraber hangi yaştan sonra risk etkeninin daha büyük olduğuna dair kesin bir karar söz konusu değildir. Vücut kitle indeksi arttıkça GDM görülme olasılığı daha fazladır ($p<0.05$). O'Sullivan ve ark. yapmış olduğu bir başka çalışmada da VKİ'nin artması ile GDM görülmesi arasında yüksek bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (18). Buchanan ve arkadaşları obez olan gebelerdeki artan insülin salınımına karşı gelişen insülin direncinin tolere edilmemesi sonucunda GDM görüldüğünü bildirmişlerdir (19). Ailesinde diyabet öyküsü olan hastalarda GDM görülme olasılığı daha fazladır ($p<0.05$). Ailede DM geçmişi olan gebeler ile eski gebeliklerinde GDM tanısı almış olanlar için GDM bilinen bir risk etmeni olarak bilinmektedir (1). GDM grubundaki gebelerin trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksektir ($p<0.05$). Gebelik boyunca maternal ve fetal metabolizmayı düzenleyen en önemli organ "Plasenta"dır. Plasentadan salınan HPL'nin artmasıyla gebede yağ dokuda lipoliz artar. Lipolizin artmasıyla kandaki serbest yağ asitlerinin, trigliseridin ve VLDL'nin artışı hipergliseminin artması için etkindir (20-22). İnsülin direnci pozitif GDM'li gebeler ile insülin direnci negatif olan GDM'li gebeler arasında obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark varken ($p<0.05$), visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Baykuş'un yaptığı tez çalışmasında obestatin düzeyleri, GDM grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna göre daha yüksek bulunduğunu, ancak obestatin değerleri GDM grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir (13). Bozkurt'un çalışmasında tip 2 diyabetli hastalarda HOMA-IR ile obestatin arasında ise negatif bir ilişki rapor edilmiştir (14). GDM ve kontrol grubundaki gebelerin visfatin ve obestatin düzeyleri karşılaştırıldığında visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki

yokken ($p>0.05$), obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). GDM'li bireylerde obestatin düzeyleri daha yüksek bulundu. Fukuhara ve ark. 2005 yılında yaptığı bir çalışmada, akut damar içi visfatin uygulamaları ile plazma glukoz seviyelerinin düştüğü ancak insülin seviyelerinin etkilenmediği görülmüştür (12). Kronik visfatin yüksekliğinin de hayvan modellerinde kan şekerinde kalıcı düşme sağladığı gösterilmiştir (7). Baykuş'un yaptığı tez çalışmasında gebelik döneminde ortalama obestatin düzeyleri, GDM grubunda sağlıklı kontrol gebe grubuna göre daha yüksek bulunduğunu, ancak obestatin değerleri GDM grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir (13).

Sonuç olarak son zamanlarda, yağ dokusundan salgılanan peptidler ile GDM arasındaki ilişki üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Yaptığımız çalışmamızda, GDM ve kontrol gurubundaki gebelerin obestatin düzeyleri ile arasındaki ilişki karşılaştırıldığında GDM grubundaki insülin direnci pozitif olan gebelerin obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki varken ($p<0.01$) kontrol grubundaki insülin direnci pozitif olan gebelerin obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamamız obestatin ile insülin direnci arasında bir ilişkinin olmadığını düşündürdü. GDM grubunun obestatin değerleri kontrol grubunun obestatin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmamız ise obestatinin GDM tanısında kullanılabileceğini düşündürmekle beraber, daha fazla örnek ve daha kapsamlı bir şekilde bu konu üzerinde çalışılması gerektiği kanısı uyandırdı. Kontrol ve GDM grubunda Visfatin ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulamamıza rağmen literatürde bizim sonucumuzun aksine sonuçlarda bulunmuştur. Visfatin de obestatin gibi daha fazla örnek ile daha kapsamlı bir şekilde araştırılarak çalışılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(1):14-80.
2. Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A: Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009;373:1789-97.
3. Işıkkent NT: Anne Serum Resistin ve Visfatin Düzeylerinin Gestasyonel Diabetes Mellitus İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi, 2013.
4. Dumanlı G.Y. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan gebelerde glikolize hemoglobin a1c düzeyleri ile bebek doğum ağırlığı ilişkisinin retrospektif değerlendirilmesi Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2018.
5. Mecdi M. Gebelikte Gestasyonel Diyabetes Mellitus Gelişen Gebelerin Post partum Süreçte Diyabet Taramasına Gitmelerini Etkileyen Faktörler. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
6. Aladağ H. Gebelik Diyabeti Erken Gebelik Haftalarında Saptanabilir mi? Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2008.
7. Çamlıbel H. Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda Serum Visfatin, HbA1c, İnsülin, C Peptid ve Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2014.
8. Yavuz MC. Metabolik Kontrolleri İyi ve Kötü Diabetik Periodontitisli Hastaların ve Nondiabetik Periodontitisli Hastaların Dos Tükürük ve Serum Örneklerinde Visfatin Seviyelerinin Araştırılması ve Periodontitisin Klinik ve Biyokimyasal Parametreleri İle İlişkisinin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013
9. Taşkesen D. Obez Çocuklarda Açlık ve Postprandial Serum Visfatin Düzeyleri; Antropometrik Ölçüler, Karbonhidrat ve Lipid Metabolizmasıyla İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Eskişehir; Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2010.
10. Uçgun T. Yavaş Koroner Akımda Serum Lipokin (Omentin ve Visfatin) Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2013.
11. Gönen C. Polikistik Over Sendrom'lu Hastalarda İnsülin Rezistansını Gösteren Adiponektin Ghrelin, Resistin ve Visfatin Düzeylerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2012.
12. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426-30
13. Baykuş Y. Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Hastalarda Ghrelin, Obestatin ve Preptin Düzeylerinin ve Aralarındaki İlişkinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2010.
14. Bozkurt M. Tıp 2 Diyabetli Hastalarda İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonu ile Leptin Ghrelin Obestatin ve Resistin İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2009.
15. Memi G. Obezite İle İndüklenen Kardiyak Hemodinamik Değişimler Üzerine Egzersiz ve Obestatinin Koruyucu Rolü. Doktora Tezi, Edirne; Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
16. Kösenli V. Obezite ve İnsülin Direnci. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2014.

-
17. O'Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes*40(2):131-5,1991.
 18. O'Sullivan JB, Mahan CB: Criteriafort he oral glucose tolrance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-285.
 19. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and beta-cell.
 20. Retnakaran R, et al. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:799-800.
 21. Sheffield JS. Maternal diabetes mellitus and infantsmal formations. *Obstet Gynecol* 2002;100:925-930
 22. Ghoshal I., Suryakanth, V. B., Belle V. S., Prabhu K. Role of Maternal Serum Human Placental Lactogen in First Trimester Screening *Indian Journal of Clinical Biochemistry* pp:1-6, 2017.