

Gebelik döneminde HbA1c ve fruktozaminin glisemik kontrol belirteci olarak önemi ve bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

[Importance of HbA1c And fructosamine as a marker of glycemic control and evaluation of some biochemical parameters during pregnancy]

Rabia Şeker¹,
Elif Didem Özdemir²,
Gamze Sinem Çağlar³,
Selda Demirtaş⁴

¹Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Biyokimya Anabilim Dalı

²Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

³Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

⁴Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Biyokimya Anabilim Dalı

Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Rabia Şeker

Adres: Beypazarı Devlet Hastanesi,
Beypazarı, Ankara, Türkiye
Telefon: +90 312 7630775
E-posta: rabiatakinseker@hotmail.com

Kayıt Tarihi: 19 Nisan 2013; Kabul Tarihi: 13 Mart 2013
[Registered: 19 April 2013; Accepted: 13 March 2013]

ÖZET

Amaç: Diyabetin kontrol ve monitorizasyonu fetal malformasyon, makrozomi ve diğer komplikasyonlar nedeniyle gebelikte özellikle önemlidir. Çalışmamız, monitorizasyonda en sık kullanılan iki parametre olan hemoglobin A1c (HbA1c) ve fruktozaminin gebelik döneminde güvenilirliğinin araştırılması amacıyla tasarlanmıştır; ayrıca çalışma gruplarımızda serum total protein, albümin, vitamin B12, folat, glukoz, insülin, ferritin ve hemoglobin verileri de değerlendirilmiştir.

Metod: Çalışma grupları; ek sağlık problemi olmayan gebeler (n=252; ort. yaş: 27,761± 5/ yıl) ve kontrol grubu (n=28; ort. yaş: 28,61± 5,38/yıl)'ndan oluşmuştur. Diyabetik gebe grubu 124 (10'u ilk, 62'si ikinci ve 52'si üçüncü trimesterde); nondiyabetik gebe grubu ise 138 kişiden (24'ü ilk, 32'si ikinci ve 82'si üçüncü trimesterde) oluşmuştur. Bütün ölçüm verileri hastane bilgi sisteminden sağlanmıştır.

Bulgular: Grupların hiçbirinde HbA1c için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Fruktozamin için bulunan anlamlı farkların da albümine bağlı olarak oluştuğu net olarak görülmüş ve fruktozamin düzeyleri trimesterler boyunca progresif olarak azalmıştır. Diyabetik gebe grubumuzda elde ettiğimiz ortalama kan şekeri değeri diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak fark yaratsa da beklentimizin altında kalmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda gestasyonel diyabet tanı ve takibinde HbA1c ve fruktozaminin yeterli bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak fruktozamin ve HbA1c düzeylerinde gruplar arasında fark bulunmaması ve diyabetik gebe grubumuzda beklentimizin altında kalan kan şekeri düzeylerinin iyi diyabet kontrolüne bağlı olabileceği de olasılıklar arasındadır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, fruktozamin, HbA1c, glisemik kontrol

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

ABSTRACT

Objective: Controlling and monitoring the diabetes during pregnancy, because of the malformation, macrosomia and other complications is especially important. Our study is designed to investigate the reliability of the two most commonly used parameter is the hemoglobin A1c (HbA1c) and fructosamine during pregnancy. Also among our study group, serum total protein, albumin, vitamin B12, folic acid, glucose, insulin, ferritin and hemoglobin data were evaluated.

Methods: The study groups are pregnant women (n=252; age mean: 27,761± 5/year) and control group (n=28; age mean: 28,61± 5,38/year) who are no additional health problems. Diabetic pregnant women number is 124 (consisted of 10 first trimester, 62 second trimester and 52 third trimester) and nondiabetic pregnant women number is 138 (consisted of 24 first trimester, 32 second trimester and 82 third trimester). All measurement data are obtained from hospital information system.

Results: No statistically significant difference in any of the groups for HbA1c. It's clearly observed that all the significant differences found for fructosamine occur depending on the level of albumin and fructosamine levels decreased progressively during the three trimesters. In our diabetic pregnant women group; although statistically make a difference; mean blood glucose values were below our expectations.

Conclusion: Our study is support that fructosamine and HbA1c are unavailable for diagnosis and monitoring the gestational diabetes. However the lack of difference between the groups for levels of fructosamine and HbA1c; and blood glucose levels below our expectations in diabetic pregnant women group can be connected good diabetes control.

Key Words: Pregnancy, fructosamine, HbA1c, glycemic control

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Giriş

Diyabetik hastalarda değişik proteinlerin glikasyonunda artış olduğu bilinmektedir [1]. Bu glikozile proteinler arasında hemoglobin A1c (HbA1c) sıklıkla glisemik kontrolün altın standart indeksi olarak kullanılır [2,3]. Eritrosit ömrü yaklaşık 120 gün olduğu için HbA1c geçmiş 2–3 aylık plazma glukoz düzeylerini yansıtır [4]. Bu nedenle kısa süreli değerlendirmelerde yetersizdir ve ölçüm sırasındaki glisemik durumu tam olarak göstermez. Ayrıca HbA1c ölçümleri varyant hemoglobin ve eritrosit ömrünü kısaltan hemolitik anemi, renal anemi gibi bazı hastalıklardan etkilenmektedir [5-7].

Fruktozamin, anemi veya varyant hemoglobinlerden etkilenmeyen bir glikozile proteindir. Metabolik yıkımı hemoglobinden (Hb) daha hızlıdır. Böylece kısa zamanlı glisemik kontrolü yansıtmak açısından HbA1c'e üstündür. Ancak seviyesi serum protein konsantrasyonu ve plazmadaki bilirubin, hemoglobin, ürik asit gibi düşük ağırlıklı moleküllerin varlığından çok etkilenir [8].

Diyabetin kontrol ve monitorizasyonu fetal malformasyon, intrauterin ölüm, makrozomi ve diğer komplikasyonlar nedeniyle gebelikte özellikle önemlidir [9]. Yirmi dördüncü haftada en düşük olmak üzere gebelik süresince HbA1c'nin bifazik değişim gösterdiği bilinmektedir [10,11]. Sanaka ve arkadaşları non diyabetik gebelerde 2. trimestrden 3. trimestre doğru HbA1c'deki artışı tanımlamış ve bu seviyenin plazma glukoz düzeyinden bağımsız olduğunu göstermişlerdir [12]. Oysaki 3. trimestrde gebelerin çoğunda demir eksikliği anemisi gelişmektedir. Bu nedenlerle HbA1c gebelikte glisemik kontrol indeksi olarak istenen özelliklere sahip değildir [13].

Çalışmamız, gestasyonel diyabet takibinde glisemi belirteci olarak fruktozamin ve HbA1c parametrelerinin güvenilirliğinin araştırılması amacıyla tasarlanmış; ayrıca çalışma gruplarımızda serum total protein, albümin, vitamin B12, folik asit, glukoz, insülin, ferritin ve hemoglobin düzeyleri de değerlendirilmiştir. Çalışmaya, ek sağlık problemi olmayan gebe ve kontrol grubu alınmış ve bu kişilerin verileri hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir

Gereç ve Yöntem

Çalışma, 2008–2011 yıllarında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi bilgi sistemine kayıtlı hastaların verileri kullanılarak yapılmıştır. Takip için Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 252 gebe ve 28 gebe olmayan kontrol olgusunun verileri çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların seçimi

Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine 2008-2011 yılları arasında rutin takip için başvuran gebelerden elde edilen veriler değerlendirildi. Yaklaşık 500 gebe dosyası incelendi ve bunlardan çalışma için önemli parametrelerin çoğunun eş zamanlı olarak bulunduğu gebelerin verileri çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların, herhangi bir sis-

temik (gebelik öncesi diyabet, hipertansiyon, astım), akut veya kronik enfektif enflamatuvar hastalığı olmamasına ve gebelik ile ilgili rutinlerin dışında sürekli ilaç kullanım öyküsü olmamasına özen gösterildi. Bu özelliklere sahip 252 gebe ve 28 kontrol olgusunun verileri çalışmaya dahil edildi. Gebeler önce diyabetik ve nondiyabetik olarak ayrılmış sonra bu gebelere ait veriler hangi gebelik haftasında ölçüldüğüne göre trimestrlere ayrılmıştır. Aynı kişiye ait tüm verilerin eş zamanlı alınan örneklerden çalışılmış olmasına özen gösterilmiştir. Gebelerin 124'ü diyabetik ve 138'i nondiyabetik grupta idi. Diyabetik gebe grubunda ilk trimestre ait 10, ikinci trimestre ait 62 ve üçüncü trimestre ait 52; nondiyabetik gebe grubunda ise ilk trimestre ait 24, ikinci trimestre ait 32 ve üçüncü trimestre ait 82 gebeye ait veriler yer aldı. Gebelerin yaş ortalaması 27,76± 5/yıl (min:18; maks:39) ve kontrol grubunda ise yaş ortalaması 28,61± 5,38/yıl (min:20;maks:38) idi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin hemoglobin (g/dL), kan şekeri (mg/dL), vitamin B12 (pg/mL), folat (ng/mL), total protein (g/dL), albümin (g/dL), demir (ug/dL), ferritin (ng/mL), insülin (uIU/mL), HbA1c (%) ve fruktozamin (umol/L) sonuçları kaydedildi.

Hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde gestasyonel diyabet (GDM) taraması için ADA kriterlerinin iki aşamalı yaklaşımına benzer şekilde [14] gebelere rutin olarak 24–28. haftalarda 50 gr. OGTT yapılmakta ve elde edilen 1. saat kan şekeri değeri 140 mg/dL'nin üstünde ise 100 gr. OGTT yapılmaktadır. Bu testte de iki ve daha fazla 200 mg/dL üzeri kan şekeri değeri saptanırsa GDM tanısı konmaktadır. Bu kriterlere göre; çalışma popülasyonu GDM tanısı alan ve almayan gebeler olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup da kendi içinde trimestrlere göre üçer gruba ayrıldı. Ayrıca hastanemizde rutin olarak her gebeye ilk muayenede ve gebelik planlayan her kadına mümkünse 3 ay önceden folik asit desteği verilmektedir. Vitamin B12 değeri 190 pg/mL'nin altında bulunan her gebeye oral vitamin B12 preparatı ve ikinci trimestrde demir içeren bir multivitamin preparatı reçetelenmektedir.

İstatistik

Elde edilen tüm veriler SPSS 16 programına aktarıldı. Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile verilerin normal dağılımı olduğu sonucuna varıldı. Gruplar arası farklılığı saptamak amacıyla ikili gruplar için bağımsız t testi kullanıldı ve <0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi. Grup içi ve gruplar arası ilişki düzeyini saptamak için Pearson korelasyon testi kullanıldı ve p<0,01 değeri anlamlı olarak kabul edildi. İki den fazla grup arasındaki farklılıklar ise tek yönlü varyans analizi ile incelendi ve farkın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenebilmesi için ikili karşılaştırma testleri yapıldı. Gruplar arasında homojen dağılım göstermeyen parametreler için bu karşılaştırma Dunnett T3 testi ile yapıldı.

Sonuçlar

Ölçülen parametreler arasında Pearson korelasyon katsa-

Tablo 1. Gebe grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gösteren ve önemli görülen parametrelerin dağılımı tablosu

Parametre	Tüm gebeler grubu			Diyabetik gebe grubu			Nondiyabetik gebe grubu			Kontrol grubu		
	Ortalama	SD	n	ortalama	SD	n	ortalama	SD	n	Ortalama±	SD	n
Fruktozamin ^a (umol/L)	185.88	21.49	230	184.86	20.07	103	189.71	22.62	127	226.5	23.86	28
HbA1c (%)	5.05	0.74	250	5.09	0.85	114	5.02	0.64	136	5.08	0.47	26
AKŞ+ ^a (mg/dL)	85.61*	18.78	218	89.9*	23.49	94	82.36	13.44	124	89.23	6.5	27
Hb+ ^a (g/dL)	12.32	1.21	235	12.17	1.04	103	12.45*	1.32	132	13.19	1.1	27
B12 ^a (pg/mL)	242.63	107.1	120	231.56	83.92	46	249.51	119.3	74	303.44	106.96	28
Demir (ug/dL)	64.9*	33.87	27	63.3	28.48	12	66.19*	38.59	15	68.26	23.02	27
Folat ^a (ng/mL)	14.08*	5.18	112	16.09	5	42	12.88*	4.95	70	9.19	4.33	28
Protein (g/dL)	6.63*	0.68	154	6.59	0.65	97	6.71*	0.73	57	6.8	0.46	25
Albümin+ ^a (g/dL)	3.74*	0.44	157	3.69	0.41	97	3.82*	0.48	60	4.35	0.26	25

* işaretli, işaretin bulunduğu grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunan parametreleri göstermektedir; + işaretli, diyabetik ile nondiyabetik gebe grupları arasında fark bulunan parametreleri göstermektedir; ^a işaretli ise, diyabetik gebe, nondiyabetik gebe ve kontrol grupları arasında tek yönlü varyans analizi sonucunda fark bulunan parametreleri göstermektedir.

yıları hesaplandığında fruktozamin ile vitamin B12, total protein ve albümin (sırasıyla $r=0,37$; $0,25$; $0,54$ ve hepsi için $p<0,001$); HbA1c ile açlık kan şekeri (AKŞ), folat (sırasıyla $r=0,25$; $r=-0,25$ ve hepsi için $p<0,01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca AKŞ ile folat ($r=-0,25$; $p=0,005$); Hb ile albümin ($r=0,3$; $p<0,01$) arasında korelasyon tespit edilmiştir.

Yapılan t test sonuçlarına göre tüm gebeler (diyabetik ve nondiyabetik) ile kontrol grubu arasında AKŞ, folat, total protein ve albümin değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur (sırası ile $p=0,045$; $0,002$; $0,033$; $0,016$) (Tablo 1).

Diyabetik gebe grubu ile kontrol grubu arasında t test uygulandığında sadece AKŞ parametresinde anlamlı fark bulunmuş ($p=0,004$); ancak fruktozamin ($p=0,194$) ve HbA1c ($p=0,072$) için anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Nondiyabetik gebe grubu ile kontrol grubu arasındaki t test sonucunda ise Hb, folat, total protein ve albümin parametreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırası ile $p=0,034$; $0,041$; $0,007$ ve $<0,001$). Fruktozamin ($p=0,575$) ve HbA1c ($p=0,118$) için anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Diyabetik ve nondiyabetik gebe grupları arasında da t test ile AKŞ, Hb ve albümin değerleri açısından anlamlı fark bulunurken (sırası ile $p<0,001$; $0,003$; $0,019$); fruktozamin ($p=0,277$) ve HbA1c ($p=0,146$) değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Diyabetik gebe, nondiyabetik gebe ve kontrol grupları arasında tek yönlü varyans analizi uygulandığında; fruktozamin ($p<0,001$), AKŞ ($p=0,005$), Hb ($p=0,001$), vitamin B12 ($p=0,019$), folat ($p<0,001$) ve albümin ($p<0,001$) parametrelerinde anlamlı fark bulunmuştur (Bu testlerden AKŞ, Hb ve albümin için gruplar arasındaki dağılımın homojen olmadığı anlaşıldığından Dunnett T3 testi uygulanmıştır). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını araştır-

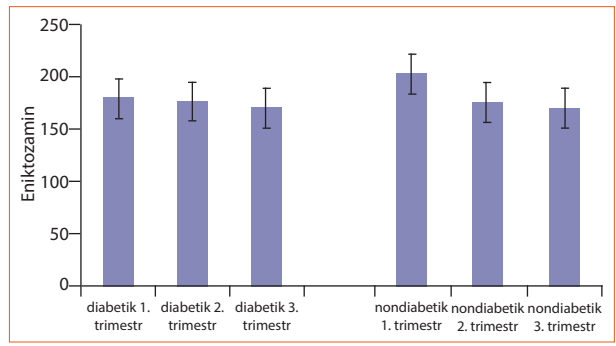
mak için yapılan ikili karşılaştırma testinde fruktozamin farkının kontrol (ort:226,51 umol/L) grubundaki [diyabetik gebe grup ortalaması:184,86 umol/L ve nondiyabetik gebe grup ortalaması:189,71 umol/L] yüksek değerlerden kaynaklandığı bulunmuştur. AKŞ farkının; nondiyabetik gebe grubundaki düşük değerlerden (ortalama:82,36 mg/dL) kaynaklandığı [diyabetik gebe grubunda ortalama: 89,9 mg/dL ve kontrol grubu ortalaması: 89,23 mg/dL] bulunmuştur. Hb farkı; diğer iki gruba göre kontrol grubundaki (ortalama:13,19 g/dL) daha yüksek değerlere bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Vitamin B12 farkı diyabetik gebe grubunda (ortalama:231,56 pg/mL); kontrol grubuna (ort:303,44 pg/mL) kıyasla düşüklükten kaynaklanmıştır. Folat testindeki farkın ise her iki gebe grubunda (diyabetik gebelerde:16,09 ng/mL ve nondiyabetik gebelerde:12,88 ng/mL ortalama değerleri) kontrol grubuna (ortalama:9,2 ng/mL) göre yüksek değerlerden kaynaklandığı bulunmuştur. Albüminde gebe gruplarında (sırası ile diyabetiklerde ve nondiyabetiklerde ortalama:3,69 g/dL ve 3,82 g/dL) kontrol grubuna (ort:4,35 g/dL) göre düşük değerler bulunması istatistiksel farkın kaynağıdır. Total proteinde fark tespit edilmese de gebelerde kontrol grubuna göre düşük değerler gözlenmektedir (Tablo 1).

Her iki gebe grubu kendi içinde trimestrlere ayrılıp; kontrol grubu da dahil edilerek değerlendirildiğinde ise tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre fruktozamin, Hb, vitamin B12, folat, total protein ve albümin (hepsi için $p<0,001$), parametrelerinde anlamlı fark bulunmuş (Hb için gruplar arasındaki dağılımın homojen olmadığı anlaşıldığından Dunnett T3 testi uygulanmıştır) ve ikili karşılaştırma testi ile farkın nedeni; fruktozamin testi için kontrol grubunda (ortalama:226,51 umol/L) daha belirgin olmak üzere nondiyabetik 1. trimestr gebe grubundaki (ortalama:209,37 umol/L) ortalama yüksekliği olarak bulunmuştur (şekil 1). Hb testi için bu fark; diyabetik ve nondiyabetik ilk trimestr gebe grupları dışında bütün trimestr gruplarında kontrol grubuna kıyasla düşük

Tablo 2. Diabetik ve nondiabetik gebeler arasında trimestrlere göre anlamlı fark gösteren ve önemli bazı parametrelerin dağılımı

	1. trimestr						2. trimestr						3. trimestr						Kontrol grubu		
	DM			NonDM			DM			NonDM			DM			NonDM			Ort.	SD	n
	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n			
AKŞ (mg/dL)	91.48	12.04	8	82.13	7.55	23	90.34	29.1	45	85.87	19.02	29	89.1	18	41	81.02	12.07	72	89.23	6.5	27
HbA1c (%)	5.4	1.02	10	5.21	0.66	24	5.1	0.96	52	4.76	0.58	32	5.01	0.68	52	5.05	0.63	80	5.08	0.47	26
Famina (umol/L)*	191.2	25.44	8	209.37	23.66	24	187.8	21.35	47	186.06	14.98	32	180.9	17.3	48	179.33	20.1	71	226.5	23.86	28
B12a (pg/mL)	258.8	97.8	6	347.6	148.6	16	228	76.28	25	240	94.56	21	226.6	94.2	15	212.44	94.7	37	303.4	107	28
Folata (ng/mL)	9.08	5.84	5	14.69	5.25	17	17.5	3.72	22	13.2	5.03	20	16.3	4.68	15	11.77	4.57	33	9.19	4.33	28
Proteina (g/dL)	7.19	0.58	10	7.23	0.77	16	6.6	0.69	36	6.81	0.57	12	6.45	0.57	51	6.38	0.57	29	6.8	0.46	25
Albumina (g/dL)	4.26	0.2	10	4.4	0.22	15	3.7	0.4	36	3.73	0.41	14	3.57	0.36	51	3.57	0.36	31	4.34	0.26	25
Ferritin (ng/mL)	51.2	42.1	5	21.09	11.74	17	24.3	14.79	22	21.0	14.69	18	27.6	9.41	12	23.75	20.3	33	23.66	16.76	27
Hba (g/dL)	12.9	1.37	9	13	1.11	24	11.9	1.01	49	12.2	1.18	32	12.3	0.91	45	12.38	1.4	76	13.2	1.1	27

a; gruplar arasında tek yönlü varyans analizi ile anlamlı fark bulunan parametreleri göstermektedir; *F. amin; fruktozamin.



Şekil 1. Diabetik ve nondiabetik gebe gruplarında trimestrlere göre fruktozamin ortalama değerlerinin dağılımı.

değerlerden kaynaklanmaktadır. Vitamin B12 parametresinde farkın kaynağı; diyabetik ilk trimestr gebe grubu ve kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda nondiyabetik ilk trimestr gebe grubuna göre düşük değerlerden ve nondiyabetik üçüncü trimestr gebe grubu ile kontrol grubu arasındaki fark olarak bulunmuştur. Folat farkı; diyabetik 2. ve 3. trimestr gebe gruplarına oranla diyabetik ilk trimestr gebe ve kontrol grubundaki düşüklükten; diyabetik 2. trimestr gebe grubuna kıyasla nondiyabetik 2. ve 3. trimestr gebe gruplarındaki düşüklükten ve ayrıca nondiyabetik 1. trimestr gebe grubuna kıyasla kontrol grubundaki düşüklükten kaynaklanmaktadır. Total protein farkının ise; her iki gebe grubunda da ilk trimestrde diğer trimestr gruplarına ve kontrol grubuna göre yüksek değerlerden kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır. Albüminde de durum total protein ile aynı şekildedir ancak farklı olarak kontrol grubunda da yüksek albümin düzeyleri bulunmaktadır (Tablo 2).

Tüm gebeler (diyabetik veya nondiyabetik olarak ayrılmaksızın) trimestrlere ayrılıp kontrol grubu ile birlikte tek yönlü varyans analizi yapıldığında da yine fruktozamin, Hb, vitamin B12, folat, total protein ve albümin (hepsi için $p < 0,001$) parametrelerinde anlamlı fark bulunmuştur (bunlardan sadece folat için gruplar arasındaki dağılımın homojen olmadığı anlaşıldığından Dunnett T3 testi uygulanmıştır). İkili karşılaştırma testi sonuçlarına göre ise fruktozamin, hemoglobin, vitamin B12, total protein ve albümin farkının; 1. trimestr gebe ve kontrol grubundaki yükseklikten kaynaklandığı bulunmuştur. Folat farkının ise kontrol grubundaki belirgin düşüklüğe bağlı olduğu bulunmuştur (Tablo 3).

Demir, ferritin ve insülin düzeylerinde bulunan anlamlı farklar veri yetersizliği nedeniyle dikkate alınmamıştır.

Tartışma

Gestasyonel diyabete bağlı komplikasyonların tam olarak önlenmesinin ancak tam diyabet kontrolü ile mümkün olduğu bilinmektedir. Yüksek HbA1c düzeyi ile konjenital malformasyon oranının arttığını bulan çalışmalar mevcuttur [15,16]. Ancak Evers ve arkadaşları ilk trimestr HbA1c düzeyi normal bile olsa diyabeti olan gebelerde

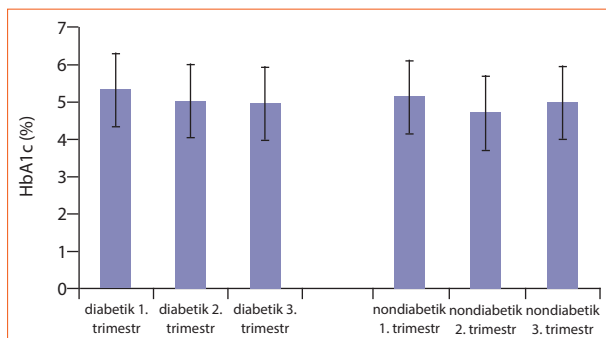
Tablo 3. Tüm gebelerde trimestrlere göre kontrol grubundan anlamlı fark gösteren ve bazı önemli parametrelerin dağılımı tablosu

Parametre	Tüm 1. trimestr			Tüm 2. trimestr			Tüm 3. trimestr			Kontrol		
	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n
AKŞ (mg/dL)	84.54	9.63	31	88.59	25.58	74	83.95	14.94	113	89.23	6.5	27
HbA1c (%)	5.26	0.77	34	4.97	0.85	84	5.04	0.65	132	5.08	0.47	26
Fruktozamina (umol/L)	204.83	25.01	32	187.1	18.94	79	179.97	19	119	226.5	23.86	28
B12a (pg/mL)	323.38	140.35	22	233.53	84.35	46	216.52	93.84	52	303.44	106.96	28
Folat a (ng/mL)	13.41	5.76	21	15.44	4.86	42	13.19	5.02	48	9.19	4.33	28
T. proteina (g/dL)	7.22	0.69	26	6.65	0.66	48	6.42	0.57	80	6.8	0.46	25
Albümina (g/dL)	4.34	0.22	25	3.71	0.39	50	3.57	0.36	82	4.34	0.26	25
Hemoglobina (g/dL)	12.97	1.16	33	12.01	1.08	81	12.36	1.24	121	13.19	1.1	27

a; Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre gruplar arasında fark bulunan parametreler.

konjenital malformasyon oranının genel popülasyondan yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu raporlamışlar ve normal HbA1c düzeyinin gestasyonel diyabet takibi için yeterli olmadığı sonucuna varmışlardır [17].

Diyabetik gebelerde optimal glisemik kontrol henüz çözülememiştir. HbA1c'nin sağlıklı gebelerde gebelik öncesi duruma göre azaldığı bilinmektedir ancak yüksek, düşük ve anlamsız fark bulan çalışmalar da mevcuttur [18-24]. Gebeliğin ilk trimestrindeki düşük HbA1c düzeyi; düşük ortalama açlık ve tokluk kan şekeri değerleri ve genç eritrositlerdeki artış ile açıklanabilir [25]. Gebeliğin üçüncü trimestrindeki artış ise yüksek ortalama tokluk kan şekeri değerleri ile açıklanabilir [26]. Bizim çalışmamızda HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı fark diyabetik gebe, nondiyabetik gebe, kontrol grubu veya trimestrlere göre incelemelerin hiçbirinde bulunmamıştır. İkinci trimesterde en düşük olmak üzere gözlemlendiği belirtilen bifazik HbA1c değişimi [10,11] ise anlamlı fark bulunmasa da nondiyabetik gebe grubunda izlenirken diyabetik gebe grubunda izlenmemiştir (şekil 2). Bu durum, her iki gebe grubunda trimestrlere göre izlenen hemoglobin değişimlerine bağlanmıştır. Ancak hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı HbA1c farkının bulunmaması HbA1c'nin gebelik boyunca düzey değişikliği olsun ya da olmasın hiçbir durumda yeterli glisemik gösterge sağlamadığını düşündürmüştür. Nitekim diyabetik gebelerde



Şekil 2. Diabetik ve nondiyabetik gebe gruplarında trimestrlere göre HbA1c ortalama değerlerinin dağılımı.

yüksek HbA1c düzeyleri ile uyumsuz olarak hipoglisemi görülebildiğini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur [27].

Gebelikte geniş aralıkta kan glukoz değişimleri mümkündür ve bu durum sürekli glukoz takibi ile net olarak gösterilmiştir [28]. Halbuki Derr ve arkadaşları HbA1c'nin glisemik değişimden etkilenmediğini raporlamışlardır [29]. Çalışmamızdaki HbA1c verileri (tek gebenin üç trimestr boyunca izlenmesi şeklinde değil, farklı trimestrlerdeki farklı gebelerin verileri alındığı için) tek değerlidir ve her hasta için tek kan şekeri değeri vardır. Bu nedenle hba1c ve kan glukoz düzeyi ilişkisi irdelenememiştir. Ayrıca diyabetik gebe grubumuzda elde ettiğimiz ortalama kan şekeri değeri diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak fark yaratsa da beklentimizin altında kalmıştır. Bu durum, kan örneklerimizin her bir gebe için tek değerli olmasından, kan glukoz düzeyinin gün içinde ve günler arasındaki geniş aralıklı değişiminden ya da uygulanan diyabet kontrol programının yeterliliğinden kaynaklanmış olabilir.

Son zamanlarda demir eksikliği olan premenapozal kadınlarda anemi yokken bile HbA1c seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [30]. İnsülin bağımlı diyabetik hastalarda (gebe ve gebe olmayan grupları içermektedir) ve kontrol grubunda yapılan bir çalışmada 24 saatlik glukoz profili ile HbA1c, gliko albümin ve fruktozamin değerleri karşılaştırılmış ve en az fruktozaminde olmak üzere bütün parametrelerde kontrol grubuna göre yükseklik bulunmuştur. Yine bütün parametreler gebe olmayan diyabetiklerde, gebe diyabetiklere göre yüksek bulunmuştur ($p<0,005$) [31]. Bu çalışmada gebe olmayan kontrol grubu yer almamıştır ve çalışma sadece insülin bağımlı diyabeti olanlarda yapılmıştır. Oysa gestasyonel diyabet önceden diyabet tanısı olmayan kişilerin gebeliğinde diyabet tanısı alması olarak tanımlanır. Çalışmamız gestasyonel diyabeti olan hastalara yöneliktir. Diyabetik gebe, nondiyabetik gebe ve kontrol grupları arasında hiçbir şekilde HbA1c açısından anlamlı fark bulunmazken, tek yönlü varyans analizinde fruktozamin açısından anlamlı fark tespit edilmiştir; tüm gebelerin trimestrlere ayrılması ile oluşturulan gruplar arasında da HbA1c ve fruktozamin açısından aynı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak saptanan

bütün fruktozamin farklarının diyabetik gruptaki yükseklikten değil; kontrol grubundaki yükseklikten kaynaklandığı görülmüştür. Bu da bize fruktozamin testinin, glisemik durumdan çok daha fazla olarak albümin düzeyinden etkilendiğini düşündürmüştür.

Serum fruktozamin seviyesinin gebelikte albümine paralellik gösterir şekilde progresif olarak azaldığını belirten çok sayıda çalışma vardır [32-35]. Çalışmamızda fruktozamin açısından bulunan bütün anlamlı farkların albümin düzeyine bağlı olarak oluştuğu net olarak gözlemlenmiş ve fruktozamin düzeyleri trimestrlar boyunca progresif olarak azalmıştır (şekil 1). Bu sonuç da önceki çalışmaları ve özellikle gebelik döneminde glisemik durum takibinde fruktozaminin de yetersiz olduğunu destekler niteliktedir.

Glike albümin; glukozun albümine nonenzimatik oksidasyon reaksiyonu ile bağlanması sonucu oluşan bir başka glikozile proteindir. Fruktozamine benzer olarak hemoglobin metabolizması bozukluklarından etkilenmeyen ve kısa dönemli glisemik kontrol durumunu gösteren bir indekstir. Serum albüminine oranlanarak hesaplandığı için serum albümin konsantrasyonundan da direkt olarak etkilenmediği belirtilmektedir. HPLC ve biyokimya otoanalizörlerinde kullanılabilen enzimatik bir ölçüm yöntemi bulunmaktadır [36,37]. GDM tanı ve monitorizasyonu için glike albümin testinin değerlendirilmesi gereken bir test olabileceğini düşünmemize rağmen kullanım kısıtlılığı ve verilerimizin retrospektif olması nedeni ile çalışmamızda yer almamıştır.

Fruktozamin ile albümin arasındaki ilişki ve glike albümin çalışmalarında elde edildiği belirtilen iyi sonuçlar nedeniyle, düzeltilmiş kalsiyum formülünü (düzeltilmiş $Ca = \text{hastanın } Ca \text{ değeri} + 0,8 * (4,5 - \text{albümin})$) fruktozamin için uyarladık ve düzeltilmiş fruktozamin değerleri için yeniden t test ve tek yönlü varyans analizi uyguladık. Ancak bu şekilde de farklı sonuç elde edemedik.

Çalışmada yer alan bütün gebelerden elde edilen değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Tablo 1) 252 gebenin 114'ü diyabetik grupta ve 102 verinin 2. ve 3. trimestre ait veriler olmasına rağmen gebelerde daha düşük ortalama ile AKŞ parametresinde bulunan anlamlı fark; gebelik dönemi boyunca yaşanan çok sayıda ve hızlı glukoz değişimlerine bağlanmıştır. Yine aynı gruplar arasında bulunan total protein ve albümin farkı da gebeliğin oluşturduğu hemodilüsyon sebebi ile beklediğimiz bir durumdur. Fruktozaminde gebe grubundaki istatistiksel önemi olmayan düşüklük de albümindeki düşüklük ile açıklanabilir. Hemoglobin düzeylerinde gebe grubunda düşüklük bulunmuş ancak istatistiksel anlam tespit edilmemiştir. HbA1c ortalama düzeyleri de her iki grupta neredeyse aynı bulunmuştur. Bu da HbA1c düzeyinin gebelik süresince sadece hemoglobin ve kan şekeri ile açıklanamayacağını doğrulamaktadır. Folat seviyesinde gebe grubundaki anlamlı yükseklik, gebelikte rutin olarak uygulanan folik asit desteği nedeni ile beklenen durumdur. Gebe grubunda vitamin B12'deki düşüklük istatistiksel

olarak anlamsız olsa da rakamsal olarak ciddi boyutlardadır. Bu durum, B12 düzeylerindeki dağılım genişliği ve hemodilüsyon olarak yorumlanmıştır.

Sadece diyabetik gebe grubu alınıp kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise (Tablo 1) istatistiksel anlam sadece AKŞ'de bulunmuştur. AKŞ'deki bu fark beklenen durumdur ve protein, albümin, folat, vitamin B12 ve hemoglobin düzeylerindeki ortalama farkları da dikkat çekicidir.

Sadece nondiyabetik gebe grubu alınıp kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Tablo 1) hemoglobin, folat, total protein ve albümin farkı istatistiksel anlam kazanmıştır. Beklenen şekilde, AKŞ farkı tespit edilmemiştir. Yine vitamin B12 düzeyindeki farka dikkat edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Diyabetik gebe grubu, nondiyabetik gebe grubu ile karşılaştırıldığında (Tablo 1); AKŞ farkı tespit edilmiş; ancak ek olarak hemoglobin ve albümin farkı da bulunmuştur. Hemoglobin ve albümin düzeyleri diyabetik gebelerde daha düşük bulunmuştur. Vitamin B12 düzeyi de istatistiksel önemi olmamakla birlikte diyabetiklerde daha düşük seviyelerdedir. Bu iki grup trimestrlere ayrılıp tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırma yapıldığında ise (Tablo 2); fruktozamin, vitamin B12, folat, Hb, total protein ve albümin farkı tespit edilmiştir. Fruktozamin farkı albümin düzeylerindeki dilüsyonel düşüş ile uyumludur. Folat düzeyleri verilen folik asit desteği ile uyumlu olarak gebelerde ilk trimesterde bile kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olmak üzere ikinci trimesterde daha da yükselmekte ve sonra tedavinin kesilmesi nedeniyle kontrol grubu seviyelerine inmeksizin bir miktar düşmektedir. Vitamin B12 düzeyleri de her zaman diyabetiklerde daha düşük seyretmekte; trimester ile orantılı olarak azalmakta ve 190 pg/mL'nin altındaki kişilere rutin olarak tedavi verilmesine rağmen kontrol grubundan anlamlı olarak düşük kalmaktadır. Vitamin B12'nin vücutta üstlendiği görevler dikkate alındığında bu farkın hemodilüsyon ile açıklanamayacak kadar önemli olduğu düşüncesindeyiz. Hemoglobin farkı da hem diyabetiklerde daha fazla bir düşüşü destekler gibi görünmektedir; hem de total protein ve albüminde olduğu gibi trimester ilerledikçe artan dilüsyonun sonucu olarak yine beklenen durumdur. Verilen demir tedavisi ile uygun olarak da 3. trimesterde hemoglobin düzeylerinde bir artış gözlenmiştir (Tablo 2).

Bütün gebeler birlikte ve ayrı ayrı trimestrlere ayrılıp kontrol grubu ile kıyaslandığında (Tablo 2 ve 3); yine aynı parametrelerde fark tespit edilmiştir.

Yaptığımız korelasyon çalışmasında fruktozamin ile albümin için en yüksek olmak üzere total protein ve B12 arasında da korelasyon bulunmuştur. HbA1c ile ise AKŞ arasındaki güçlü korelasyon beklenen durumdur ancak bulunan folat korelasyonu şaşırtıcıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda gestasyonel diyabet takibi ve tanısı için fruktozamin ve HbA1c yetersiz kalmıştır. Ancak fruktozamin ve HbA1c düzeylerinde gruplar arasında fark bulunmaması ve diyabetik gebe grubunda beklen-

timizin altında kalan kan şekeri düzeylerinin iyi diyabet kontrolüne bağlı olabileceği de olasılıklar arasındadır. Gebeliğin ayrı ve çok önemli bir dönem olduğu düşünülürse; bu konuda daha çok çalışmaya, daha güvenilir takip testlerine ve belki de var olan testler için gebelik dönemine özel referans aralıklarının belirlenmesine duyulan ihtiyaç açıktır.

Çalışmanın Sınırlamaları:

Çalışmamızda bütün parametreler için her hasta ve kontrol olgusuna ait tek değer vardır. Halbuki; monitorizasyon değerlendirmesi için seri ölçümler gereklidir. Ayrıca glikoalbumin verileri bulunmadığı için değerlendirme yapılamamıştır.

Tarafsızlık Beyanı:

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- [1] Taniguchi N. Initial reaction of protein glycation. In: Shigeta Y, Taniguchi N (eds) Significance of protein glycation reaction in a living body. IgakuShoin 1997; 2-8.
- [2] Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. N Engl J Med 1976; 295(8):417-20.
- [3] Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. Science 1978; 200(4337):21-7.
- [4] Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. Diabetes Care 1995; 18(4):440-7.
- [5] Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, et al. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. Blood 1982; 59(6):1348-50.
- [6] Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycosylated haemoglobin, 25 years on. Diabet Med 2004; 21(7):657-65.
- [7] Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. Clin Chem 2001; 47(2):153-63.
- [8] Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. Clin Chem 1987; 33(12):2153-63.
- [9] Blumenthal SA, Abdul-Karim RW. Diagnosis, classification, and metabolic management of diabetes in pregnancy: therapeutic impact of self-monitoring of blood glucose and of newer methods of insulin delivery. Obstet Gynecol Surv 1987; 42(10):593-604.
- [10] Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, et al. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1983; 147(6):651-3.
- [11] Worth R, Potter JM, Drury J, Fraser RB, Cullen DR. Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. Diabetologia 1985; 28(2):76-9.
- [12] Sanaka M. Management of pregnant patients with diabetes mellitus. Diabetes J 2006; 34: 127-35.
- [13] Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, et al. A1C but not serum glycosylated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. Diabetes Care 2010; 33:509-11.
- [14] American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27(1):88-90.
- [15] Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First trimester HbA and the risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. Teratology 1989; 39:225-31.
- [16] The Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care 2003; 26:2990-3.
- [16] Boulout P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, Floriot M, Fontaine P, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care 2003; 26(11):2990-3.
- [17] Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. BMJ 2004; 328(7445):915.
- [18] Parentoni LS, de Faria EC, Bartelega MJ, Moda VM, Facin AC, et al. Glycated hemoglobin reference limits obtained by high performance liquid chromatography in adults and pregnant women. Clin Chim Acta 1998; 274(1):105-9.
- [19] Hartland AJ, Smith JM, Clark PM, Webber J, Chowdhury T, et al. Establishing trimester- and ethnic group-related reference ranges for fructosamine and HbA1c in non-diabetic pregnant women. Ann Clin Biochem 1999; 36 (Pt 2):235-7.
- [20] O'Kane MJ, Lynch PLM, Moles KW, Magee SE. Determination of a diabetes control and complications trial-aligned HbA1c reference range in pregnancy. Clinica Chimica Acta 2001; 311:157-9.
- [21] Nielsen LR, Ekbohm P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. Diabetes Care 2004; 27(5):1200-1.
- [22] Lind T, Cheyne GA. Effect of normal pregnancy upon the glycosylated haemoglobins. Br J Obstet Gynaecol 1979; 86:210-3.
- [23] Hanson U, Hagenfeldt L, Hagenfeldt K. Glycosylated hemoglobins in normal pregnancy: sequential changes and relation to birth weight. Obstet Gynecol 1983; 62:741-4.
- [24] Günter HH, Ritter C, Reinhardt W, Strahl B, Niesert S, et al. Influence of non-diabetic pregnancy on fructosamine and HbA1c concentration. Z Geburtshilfe Neonatol 1995; 199(4):148-55.
- [25] Steegers EAP, Thomas CMG, de Boo ThM, Knapen LFCM, Merkus JMWM. Hematologische parameters: reticulocyt. In: Klinisch-chemische referentiewaarden in de zwangerschap. Maarssen: Elsevier/Bunge; 1999; p. 60.
- [26] Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, et al. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1980; 136:483-8.
- [27] Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. BMJ 2004; 328:915-8.
- [28] Kerssen A, Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Poor glucose control in women with type 1 diabetes mellitus and 'safe' hemoglobin A1c values in the first trimester of pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2003; 13:309-13.
- [29] Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA(1c) affected by glycemic instability? Diabetes Care 2003; 26(10):2728-33.
- [30] Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Association of erythrocyte indices with glycosylated hemoglobin in pre-menopausal women. Diabet Med 2007; 24(8):843-7.
- [31] Suhonen L, Stenman UH, Koivisto V, Teramo K. Correlation of HbA1C, glycosylated serum proteins and albumin, and fructosamine with the 24-h glucose profile of insulin-dependent pregnant diabetics. Clin Chem 1989; 35(6):922-5.
- [32] Roberts AB, Baker JR. Serum fructosamine: a screening test for diabetes in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1986; 154(5):1027-30.
- [33] Kurishita M, Nakashima K, Kozu H. Glycated hemoglobin of fractionated erythrocytes, glycosylated albumin, and plasma fructosamine during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992; 167(5):1372-8.

- [34] van Diejen-Visser MP, Salemans T, van Wersch JW, Schellekens LA, Brombacher PJ. Glycosylated serum proteins and glycosylated haemoglobin in normal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1986; 23(Pt 6):661-6.
- [35] Li K, Yang HX. Value of fructosamine measurement in pregnant women with abnormal glucose tolerance. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119(22):1861-5.
- [36] Kouzuma T, Usami T, Yamakoshi M, Takahashi M, Imamura S. An enzymatic method for the measurement of glycosylated albumin in biological samples. *Clin Chim Acta* 2002; 324(1-2):61-71.
- [37] Kouzuma T, Uemastu Y, Usami T, Imamura S. Study of glycosylated amino acid elimination reaction for an improved enzymatic glycosylated albumin measurement method. *Clin Chim Acta* 2004; 346(2):135-43.