

Anemik Olmayan Gebelerde Oral Demir Takviyesinin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkisi: Prospektif Vaka-Kontrol Çalışması

Eda A. ÖZYİĞİT, Mustafa UĞUR, Serdar ÜNLÜ, Gülnur ÖZAKŞİT, Filiz AVŞAR

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

ÖZET

Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasında Nisan 2004 ile Kasım 2004 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Antenatal Polikliniği'ne ilk trimesterde başvuran toplam 71 gebe incelenmiştir. En az 2 ay 40 mg/gün oral elementer demir takviyesi yapılan gebeler çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma grubu ile aynı kriterleri taşıyan; yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), ilk trimester hemoglobin ve MCV parametreleri açısından eşleştirilmiş ve oral demir takviyesi almayan gebeler ise kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunda bakılan ferritin seviyesi ortalama 12.5 ± 9.7 ng/ml, çalışma grubunda ise 16.5 ± 6.09 ng/ml olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.018$). Kontrol grubunda 50 gr OGYT sonrası serum glukoz düzeyi ortalama 115.26 ± 27.01 mg/dl, çalışma grubunda 129.77 ± 27.8 mg/dl olarak saptandı ($p=0.04$). 50 gr OGYT çalışma grubunda 17 gebede (%49) bozuk, kontrol grubunda ise 6 gebede (%26) bozuk olarak saptanmıştır ($p=0.05$). Literatürde ilk defa anemik olmayan düşük obstetrik riskli gebelere 2. trimesterden itibaren rutin demir takviyesinin serum ferritin düzeylerinde belirgin bir artışa ve muhtemelen buna bağlı olarak gestasyonel glukoz intoleransında artışa neden olduğu bizim yaptığımız çalışmada ortaya konmuştur. Oral demir takviyesi alan gebelerde 24-28. haftalarda bakılan 50gr OGYT'nin istatistiksel anlamlı olarak daha bozuk olduğunu saptadık. Bu nedenle rutin demir takviyesinin özellikle aile hikayesi olan veya GDM açısından diğer risk faktörlerini taşıyan gebelerde daha dikkatli kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Oral demir takviyesi, Ferritin, Gestasyonel diabetes mellitus

ABSTRACT

The Effect of Oral Iron Supplementation on the Glucose Metabolism in Non-Anemic Pregnant Women: A Prospective Case-Control Study

In this prospective case-control study, we assessed the effect of oral iron supplementation on glucose metabolism of pregnant women who had low risk of gestational diabetes mellitus (GDM). Between April 2004 and November 2004, we analyzed pregnant women that were admitted to our antenatal clinic at their first trimester. Study group was given at least 2 months of oral iron supplementation (40 mg/day) after entering study protocol. Control group was not given any iron supplementation, but matched with study group according to age, gravida, parity, BMI, first trimester Hb. In these two groups, 50 g oral glucose tolerance test (OGTT) at the 24th-28th weeks and iron metabolism parameters were compared.

This study was approved by our institutional review board. Fifty-eight eligible women (35 study, 23 control) were analyzed. Mean ferritin levels at 24-28th weeks were 12.5 ± 9.7 ng/ml in control, and 16.5 ± 6.09 ng/ml in study group ($p=0.018$). The mean serum glucose levels after 50 g OGTT were 115.26 ± 27.01 mg/dl in control group, and 129.77 ± 27.8 mg/dl in study group ($p=0.04$). 50 g OGTT was considered as abnormal in 17 pregnant women (49%) in the study group and 6 (26%) in the control group ($p=0.05$). This is the first prospective trial in the literature that evaluated the relationship between iron supplementation and glucose intolerance in pregnant women. We found that iron overloading might cause glucose intolerance in non-anemic pregnant women who had a low-risk for GDM. Thus, the rationale of routine iron supplementation should be discussed especially in non-anemic women at risk of developing GDM in the absence of any potential benefit to the fetus.

Key Words: Oral iron supplementation, Ferritin, Gestational diabetes mellitus

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2. trimesterden itibaren gebelerde demir eksikliği anemisi insidansının yüksek olduğu toplumlarda 120-180 mg/gün oral demir takviyesi önermektedir. Ancak bu konuda bir görüş birliği yoktur. Bazı kılavuzlarda demir eksikliği mevcut değilse ve demir içeren gıdaların alımı yeterli ise oral demir takviyesi önerilmemektedir. Anemisi olmadığı halde oral demir takviyesinin gastroenterolojik yan etkilerinin haricinde bir diğer sakıncası da demir ile glukoz metabolizması arasındaki ilişkidir. Yapılan çalışmalarda gebe olan veya olmayan popülasyonlarda demir fazlalığının glukoz metabolizmasını olumsuz etkilediği yönünde kanıtlar mevcuttur (1-3).

Gebelik diabetojen bir ortam oluşturduğu için anemisi olmayan gebelerde rutin demir kullanımının faydalarının yanı sıra olası riskleri de dikkate alınmalıdır. Ancak bu konu literatürde yeterince araştırılmamıştır. Nonanemik gebelere verilen demir takviyesi iatrojenik demir fazlalığına bağlı gestasyonel glukoz intoleransı yapabilir. Bu hipotezden yola çıkarak ve mevcut literatürde bu konuda bir çalışma olmaması nedeni ile gebelerde oral demir takviyesinin glukoz metabolizması üzerine etkisini prospektif olarak incelemek üzere bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Çalışmamızda ilk trimester hemoglobin değerleri 10 g/dl üzerinde olan ve oral elementer demir takviyesi yapılan ve yapılmayan Gestasyonel diabetes mellitus açısından düşük riskli gebe popülasyonunda 24-28. haftalarda 50 g OGYT sonuçlarının farklı olup olmadığı araştırılmıştır. Bu iki grup arasında eş zamanlı olarak demir metabolizması ile ilgili olan diğer biyokimyasal parametreler de (serum ferritin,

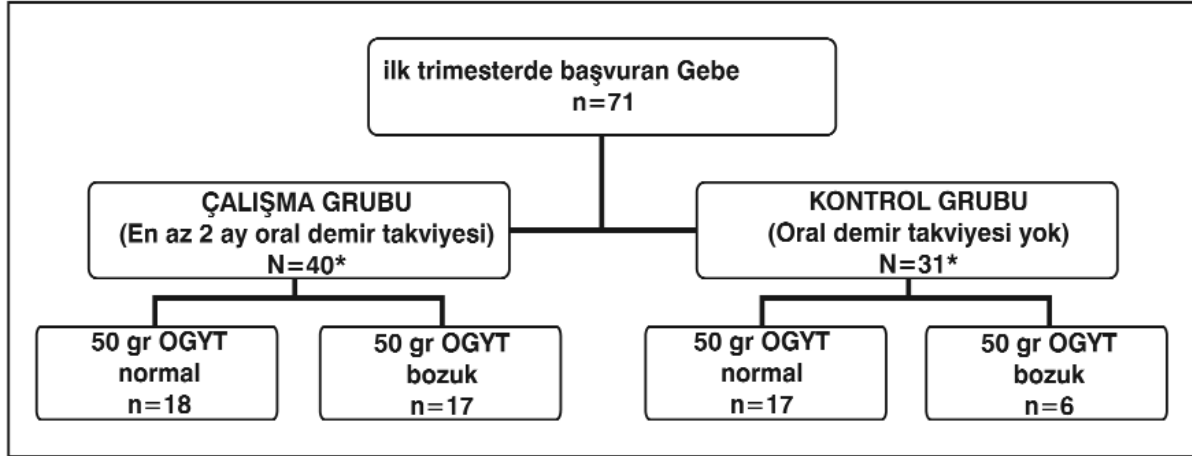
serum demir, serbest ve total demir bağlama kapasiteleri) incelenmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Olgu Özellikleri

Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasında Nisan 2004 ile Kasım 2004 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Antenatal Polikliniği'ne ilk trimesterde başvuran gebeler incelenmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri olarak şu parametreler belirlenmiştir:

- 18-35 yaş arası,
- İlk trimester hemoglobin değeri 10 g/dl ve üzerindeki olan,
- Çoğul gebeliği olmayan,
- Hematolojik hastalığı olmayan (hemoglobinopatiler gibi),
- Tam idrar tetkikinde glukozüri olmayan,
- Fetal ultrasonografide (USG) polihidramnios olmayan,
- C-reaktif protein negatif (CRP) olan,
- Alkol kullanmayan,
- Gestasyonel diyabet açısından aşağıdaki risk faktörlerinden birini taşımayan,
 - i. Ailede DM hikayesi olması
 - ii. Daha önceki gebeliklerde makrozomi, ölü doğum, GDM, izah edilmeyen anomalili bebek ve intrauterin eksitus öyküsü
 - iii. Vücut kitle oranı ≥ 29 kg/m²
 - iv. Polikistik over hastalığı olması



Şekil 1. Çalışma tasarımı

*Çalışma grubunda 5 gebe, kontrol grubunda 8 gebe CRP pozitifliği nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm gebelerin kimlik bilgileri, adres ve telefonları ile birlikte; yaş, gravida, parite, ilk trimester hemoglobin ve 'mean corpuscular volume' (MCV) değerleri kaydedildi. Gebelik haftası son adet tarihi, ilk trimester USG ve muayene sırasındaki USG verilerine göre belirlendi. Obstetrik komplikasyonu (çoğul gebelik, polihidramnios vb.) saptanan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

En az 2 ay 40 mg/gün oral elementer demir takviyesi yapılan gebeler çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma grubu ile aynı kriterleri taşıyan; yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), ilk trimester hemoglobin ve MCV parametreleri açısından eşleştirilmiş ve oral demir takviyesi almayan gebeler ise kontrol grubu olarak seçildi. Prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlanan araştırmamızın tasarımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

50 g Oral Glukoz Yükleme Testi (OGYT) Ölçümü

Çalışmaya alınan tüm gebelerde 24-28. haftalarda açlık durumuna bakılmaksızın serum kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Daha sonra gebelere 50 g %30 dekstroz (1 su bardağı) solüsyonu oral yol ile verilerek 50 g oral glukoz yükleme testi (OGYT) uygulandı. Uygulama sonrası olgular 1 saat hiçbir fiziksel aktivite aktivitede bulunmamaları için oturtularak dinlendirildi ve bu süre içerisinde oral alıma izin verilmedi. İşlemden 1 saat sonra yeniden maternal venöz kan alınarak serum glukoz seviyesi ölçüldü. 50 g OGYT için değerlendirme kriteri olarak

Yalçın ve ark.'nın Türk toplumu için önerdikleri plazma eşik değeri olan 135 mg/dl kullanılmış ve OGYT'de serum glukoz seviyesi bu değerin üzerinde saptanan olgularda 50 g OGYT bozuk olarak değerlendirilmiştir.

Demir Parametreleri ve CRP Ölçümü

Tüm olgulardan (çalışma ve kontrol grupları) 50 g OGYT öncesi alınan kan örneği ile eş zamanlı olarak serum ferritin, demir, total ve serbest demir bağlama kapasitesi, hemoglobin, MCV ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri için de venöz kan alındı.

İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular için SPSS 11.0 programı (Statistical package for Social Sciences, Chicago, IL) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, medyan ve standart sapma değerleri bulunmuştur. Verilerin karşılaştırılmasında student t testi, chi square testi, Fisher Exact testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, p değeri 0.05 ve altı anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

SONUÇLAR

Bu çalışmada Nisan 2004 ile Kasım 2004 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Antenatal Polikliniği'ne ilk trimesterde başvuran toplam 71 gebe ince-

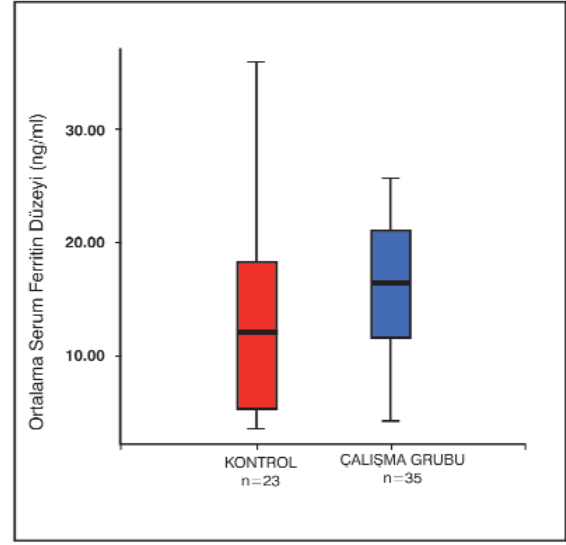
Tablo 1. Oral demir takviyesi almış (çalışma grubu) ve almamış (kontrol grubu) gebelerin klinik özellikleri

	Çalışma grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=23)	P
Yaş		27	25
0.15			
Gravida	2	2	0.5
Parite	1	1	0.18
Vücut-kitle oranı (kg/m ²)	24.7	24.4	0.7
İlk trimester Hb (g/dl)	12.3	12.7	0.23
İlk trimester MCV	86.9	88.8	0.49

lenmiştir. Bu olgulardan 24-28. haftalarda CRP pozitifliği saptanması nedeni ile 13 gebe çalışma dışı bırakılmış ve protokolümüze uygun kriterleri taşıyan toplam 58 gebe değerlendirilmiştir. Tüm olgularda medyan yaş 26 (18-35 yaş) olarak bulundu. Medyan gebelik sayısı 2 olup (1-5 gebelik), parite sayısı 0 ile 4 arasında değişmektedir (medyan 1).

Olguların vücut-kitle oranı 18.2-27.9 kg/m² arasındadır (medyan 25 kg/m²). İlk trimester medyan Hb ve MCV değerleri sırası ile 12.6 g/dl (10.1-15 g/dl) ve 88 (68-97) olarak bulundu. En az 2 ay oral demir takviyesi alan 35 gebe (çalışma grubu), almayan ise 23 gebe (kontrol grubu) bulunmaktadır. İki grup arasında yaş, gravida, parite, vücut-kitle oranı, ilk trimester hemoglobin ve MCV değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1). Tüm olgularda 24-28. haftada bakılan ferritin seviyesi medyan 15.6±7.9 (3.7-35.8) olarak saptandı. Tüm gebelerde 24-28. hafta medyan serum demir, serbest demir ve TDBK'leri sırasıyla 86.5±36.9 µg/dl, 312±92.2 ve 404.5±72.6 olarak bulundu. Aynı haftalarda bakılan medyan hemoglobin ve MCV değerleri ise 12.3±1.2 g/dl ve 90.8±5.45 olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunda bakılan ferritin seviyesi ortalama 12.5±9.7 ng/ml, çalışma grubunda ise 16.5±6.09

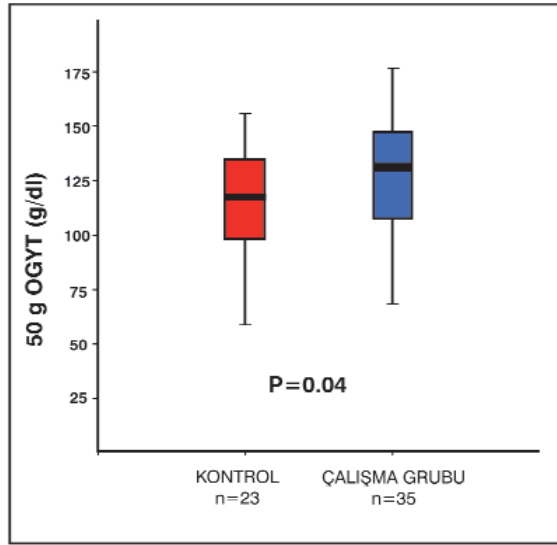


Şekil 2. Kontrol grubu ve çalışma grubu (oral demir takviyesi almış) gebelerde serum ferritin düzeyleri.

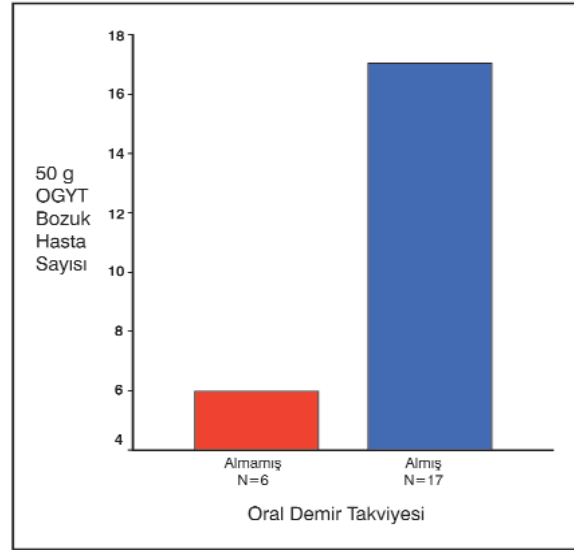
ng/ml olarak saptandı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.018) (Şekil 2).

Kontrol grubunda 50 g OGYT'i bozuk olan hastalarda ferritin düzeyi ortalama 13.7 ng/ml, 50 g OGYT'i normal olan hastalarda ise 8.8 ng/ml olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.2). Kontrol grubunda 50 g OGYT sonrası serum glukoz düzeyi ortalama 115.26±27.01 mg/dl, çalışma grubunda 129.77±27.8 mg/dl olarak saptandı (Şekil 3). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.04).

50 g OGYT çalışma grubunda 17 gebede (%49) bozuk, kontrol grubunda ise 6 gebede (%26) bozuk olarak saptanmıştır (p=0.05) (Şekil 4). Kontrol grubunda 24-28. haftalarda bakılan ortalama serum demir, serbest ve total demir bağlama kapasitesi sırası ile 78.9±38.76 µg/dl, 362.7±8.38 ve 441.5±57.67 olarak bulundu. Çalışma grubunda ise aynı parametreler 97.7±34.16 µg/dl, 293.88±86.7 ve 390.48±75.02 olarak saptandı. Her iki grup arasında serum demir (p=0.02), serbest demir bağlama kapasitesi (p=0.003) ve total demir bağlama kapasitesi (p=0.005) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.



Şekil 3. Kontrol grubu ve çalışma grubu gebelerde 24-28. hafta 50 g OGYT sonrası serum glukoz düzeyleri.



Şekil 4. 50 g OGYT bozuk olan olgularda oral demir takviyesi alan ve almayan gebelerin sayısı.

Kontrol grubu 24-28. hafta ortalama hemoglobin ve MCV değerleri sırası ile 12.1 ± 1.04 g/dl ve 88.96 ± 5.15 ; çalışma grubunda ise 12.3 ± 1.3 g/dl ve 91.1 ± 5.54 olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı.

TARTIŞMA

DSÖ demir eksikliği anemi prevalansının düşük olduğu toplumlarda 60 mg/gün, yüksek olduğu toplumlarda ise 120-180 mg/gün elemental demiri 2.trimesterden sonra tüm gebelere önermektedir (4). Ancak demir takviyesi anemik olmayan gebelerde iatrojenik demir fazlalığını indükleyebilmektedir. Demir büyüme ve gelişme için esansiyel bir madde olsa da vücut içerisinde fazla olması birçok patolojik durumlara yol açmaktadır. Demir fazlalığının göstergesi olan ferritin seviyesi ile DM veya GDM arasındaki ilişki gerek gebe popülasyonunda gerekse gebe olmayan popülasyonda incelenmiştir. Ancak literatürde gebelere demir takviyesinin gestasyonel glukoz intoleransına neden olup olmadığına dair bir veri veya çalışma bulunmamaktadır. Nonanemik gebelere verilen demir takviyesi iatrojenik demir fazlalığına bağlı gestasyonel glukoz intoleransı yapabilir. Bu hipotezden yola çıkarak ve literatürde bu konuda bir çalışma olmaması nedeni ile gebelerde oral demir takviyesinin glukoz metabolizması üzerine etkisini prospektif olarak inceledik.

GDM'da olduğu gibi diyet kısıtlaması demir eksikliği şiddetini daha da arttırabilir. Demir eksikliğinin bulguları diabetik anne bebeklerinde azalmış kord serum ferritini, karaciğer, kalp ve beyinde azalmış demir stokları ve artmış plasental transferin reseptörleri şeklinde kendini gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (5-8). Benzer şekilde azalmış transferrin ve serum demir konsantrasyonları insüline bağımlı DM'li hastalarda ve diabetik ratlarda rapor edilmiştir (9). Bu gözlemlere dayanarak demir tedavisinin GDM'li hastalarda çok önemli olduğu söylenebilir.

Bununla beraber 3. trimesterde maternal demir durumunu araştıran bir çalışmada glukoz toleransı bozulmuş olan gebelerde maternal serum ferritin konsantrasyonlarının beklenen aksine diabetik olmayan kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2). Lao ve ark. tarafından yapılan bu prospektif vaka-kontrol çalışmasında anemi ve GDM için yapılan rutin taramalar sırasında 60 gebede 28-30. hafta serum ferritin, demir ve total demir bağlama kapasiteleri incelenmiştir. Kontrol grubu olarak maternal yaş ve parite açısından birebir eşleştirilmiş gebeler seçilmiş ve çalışma grubundaki olgularla vücut demir durumları ile hematolojik parametreleri karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında hematolojik parametreler veya serum demiri arasında bir fark bulunmaz-

ken serum ferritin düzeyleri glukoz toleransı bozuk gebelerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma gestasyonel glukoz tolerans bozukluğunda serum ferritin düzeylerinin arttığını gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda ilk trimesterde antenatal polikliniğimize başvuran ve protokol kriterlerine uyan 35 gebeye 40 mg oral elementer demir takviyesi başlandı. Aynı dönemde protokol kriterlerine taşıyan ve çalışma grubu ile klinik özellikleri eşleştirilmiş oral elementer demir takviyesi almayan 23 gebe kontrol grubunu oluşturdu. Oral demir takviyesi alan gebelerde 24-28. haftalarda bakılan 50 g OGYT'nin istatistiksel anlamlı olarak daha bozuk olduğunu saptadık.

Bu konu ile ilgili gebe olmayan diabetik olguları inceleyen çalışmalara bakıldığında zaman da artmış vücut demir stoku ile diabet arasında bir ilişki göze çarpmaktadır. Saudek ve ark. transfüzyon ile tedavi edilebilen beta talasemili hastaların %50'sinde anormal glukoz intoleransı saptamışlardır (10). Benzer şekilde Adams ve ark. herediter hemakromatozisli olguların %65'inde diabet geliştiğini bildirmiştir (11). Ancak artmış serum ferritin konsantrasyonu hemakromatozis veya çoklu kan transfüzyonu öyküsü olmayan diabetik olgularda da bulunabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (12-16). Tuomainen ve ark. Finlandiya'da 1000 orta yaşlı erkek üzerinde yaptıkları bir gözlemsel çalışmada demir depolarının bir göstergesi olan ferritin düzeyi ile açlık serum insülin konsantrasyonu ve kan şekeri arasında pozitif bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (17). Demir depoları ile diyabet insidansı arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma ise yine aynı grup tarafından rapor edilmiştir. Salonen ve ark. bu çalışmada yaşları 42 ile 60 arasında değişen açlık glukoz konsantrasyonu 6 mmol/L altında olan 1038 Finlandiyalı erkek olguyu 4 yıl boyunca takip etmiştir (18). Açlık kan şekeri seviyesi prediyabetik veya diyabet potansiyeli taşıyan olası bireyleri çalışma dışı bırakmak ve böylelikle duyarlılığı arttırmak amacıyla böyle düşük bir sınır seçilmiştir. 41 olguda izlem sırasında diyabet gelişmiş ve bu bireylerin sonuçları 82 kontrol vakası ile karşılaştırılmıştır. Lojistik regresyon analizi sonucunda yüksek demir deposu olan erkeklerde diabet riskinin düşük demir deposu olan erkeklere kıyasla 2.4 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Odds Ratio 1.03- 5.5, p=0.04, %95 CI).

Serum ferritin düzeyleri ile diyabet riskini inceleyen en geniş seri Ford ve ark tarafından bildirilmiştir (19). 9486 Amerikalı kişi üzerinde yapılan bu kesitsel analizde olgular yaş, cinsiyet, etnik grup, eğitim, vücut kitle indeksi, alkol tüketimi, CRP seviyesi gibi faktörler göz önünde bulundurularak birbir eşleştirilmiş ve ferritin düzeyi 300 µg/L ve üzerinde olan erkeklerde odds ratio 4.94 (%95 CI, 3.05-8.01) ve kadınlarda 3.61 (2.01-6.48) olarak bulunmuştur. Çoklu değişken analizlerinde de ferritin konsantrasyonu ile insülin, glukoz ve glukozile hemoglobin düzeyleri arasında hem erkeklerde hem de kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda artmış ferritin konsantrasyonu aynı zamanda akut faz reaktanı olduğundan dolayı olgularımızda diğer bir akut faz reaktanı olan CRP değerlerine bakılarak pozitif olan olgular da çalışma dışı bırakılmıştır. Bunun sonucunda artmış ferritin konsantrasyonu ile glukoz metabolizmasındaki ilişkinin daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi amaçlanmıştır.

Fernandez-Real ve ark. artmış ferritin konsantrasyonunun insülin direnci ile ilgili olabileceğini bildirmiştir (1). Bu çalışmada 76 insüline bağımlı olmayan DM hastasının serum ferritin düzeyleri ile hemoglobin A1c seviyeleri (metabolik kontrol) arasındaki ilişki incelenmiştir. Ferritin düzeyi ile vücut kitle indeksi insülin direnci açısından bağımsız belirleyici faktör olarak saptanmıştır. Ayrıca serum glukozu ve ferritin düzeylerinin hemoglobin A1c değerlerini belirleyici bir rolü olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda vücut kitle indeksi 29 ve üzeri olan gebeler protokol dışı kabul edilerek obezitenin glukoz intoleransındaki potansiyel etkisi minimale indirilmeye çalışılmıştır. Yine aynı çalışmada yazarlar artmış demir depolarının özellikle serbest yağ asitleri başta olmak üzere lipid oksidasyonuna yol açabileceğini ve ferröz demir potent katalizör olduğu için serbest radikallerin üretimini hızlandıracağını bildirmişlerdir (17). Ancak insülin direncini indüklemek için gerekli demir yükleme derecesi bilinmemektedir. Demir yüklemesi ile indüklenen hastaların en erken ve en sık sebeplerinden biri karaciğer insülin direncidir (1). Bu direnç hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Ayrıca karaciğerde demir depolanması da hepatik glukoz üretimini baskılayan insülin ile etkileşime girerek insülin direncine sebep olabilir (20). Eğer serum ferritini insülin direnci gelişiminde önemli bir faktör ise yüksek ferritin

seviyelerinin DM insidansını arttıracakı düşünülebilir. Bu hipotezi doğrudan test eden bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuyla ilgili gözlemler genel olarak epidemiyolojik ve vaka kontrol çalışmaları na dayanmaktadır.

Lao ve ark. GDM tanılı 97 anemik olmayan 3. trimester gebelerde artmış demir depoları ile ilgili parametreleri incelemiş ve yaş ve parite açısından birebir eşleştirilmiş 194 kontrol gebe ile bu parametreleri karşılaştırmıştır (3). Bu çalışmada artmış demir depoları ile (serum ferritin, demir, transferrin saturasyonu ve postnatal hemoglobin seviyeleri) glukoz intoleransı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Çoklu regresyon analizinde de maternal vücut kitle indeksi ve ferritin konsantrasyonu 2 saatlik 75 gram OGYT'nin en önemli belirleyicileri olduğunu göstermiştir. Bu çalışma sonrasında Lao ve ark. anemisi olmayan gebelerde GDM riski nedeniyle rutin demir takviyesinin sorgulanması gerektiğini savunmuştur. Benzer şekilde biz de anemik olmayan gebelerde demir takviyesi yapılmış gebelerde ferritin seviyesinin daha yüksek olduğunu ve bu olgularda 50 gram OGYT sonuçlarının kontrol grubuna kıyasla daha bozuk olduğunu saptadık.

Anemik olmayan hastalarda demir takviyesinin GDM oluşumuna etkisi incelenmemekle birlikte Türk toplumunda da konu ile ilgili bazı araştırmalar yapılmıştır. Tarım ve ark tarafınca 253 diyabetik olmayan gebe üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada (21) serum hemoglobin düzeyleri 10 g/dl ve üzerinde, MCV değeri 80 fl üzeri olan gebelerde yüksek hemoglobin değerleri ve ferritin konsantrasyonlarının GDM açısından bir risk oluşturup oluşturmadığını araştırmıştır. 50 persentili oluşturan hemoglobin ve ferritin düzeylerine göre (Hb için 12.2 g/dl üstü ve altı ve ferritin için 19.7 µg/l üstü ve altı) olgular iki gruba ayrılmıştır. Tüm gebeler 24-28. haftalarda GDM açısından 50 g OGYT ile taranmıştır ve 135 mg/dl serum glukoz düzeyi eşik değer olarak alınmıştır. GDM insidansı, serum ferritin ve MCV düzeyleri hemoglobin değerleri 12.2 g/dl üzeri olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca ferritin düzeyi fazla olan grupta da GDM insidansı daha yüksek olarak bildirilmiştir. Ancak çoklu değişken analizlerinde GDM insidansı açısından sadece yaş, 24-28. hafta vücut kilosu ve ailede DM hikayesinin pozitif olması anlamlı değişkenler olarak bulunmuştur. Bu nedenle

Türk kadınlarında gebelik sırasında yüksek Hb ve Ferritin seviyeleri ile GDM arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır. Bizim çalışmamıza GDM risk faktörleri taşıyan gebeler dahil edilmeyerek sadece demir takviyesinin gestasyonel glukoz intoleransına etkisini inceledik.

Bizim çalışmamızda kontrol grubunda 50 g OGYT'i bozuk olan hastalarda ferritin düzeyi 13.7 ng/ml, normal olan hastalarda ise 8.8 ng/ml olarak bulundu. Glukoz toleransı bozuk olan olgularda ferritin düzeyi her ne kadar daha yüksek bulunsada aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum kontrol vakaların sayısının az olması ile açıklanabilir. Oral demir takviyesi alan gebelerde ise demir depoları zaten dolu olacağından, ferritin düzeyleri ile gestasyonel glukoz intoleransı insidansı arasında böyle bir farkı gösterebilmek için çok sayıda olguya ihtiyaç duyulacaktır.

Diğer önemli bir nokta ise gebelik sırasında demir takviyesinin ne zaman verilmesi gerektiğidir. Çünkü literatürde gebelik sırasında aneminin preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, fetal ölümlere yol açabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle oral demir takviyesi annede anemi saptandığı zaman önerilebilir (22-24). Yaptığımız çalışma dizaynının sadece düşük riskli grupları içermesinden dolayı, GDM açısından yüksek risk taşıyan gebelerde oral demir takviyesinin glukoz intoleransına yol açıp açmadığını araştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak literatürde ilk defa anemik olmayan düşük obstetrik riskli gebelere 2. trimesterden itibaren rutin demir takviyesinin serum ferritin düzeylerinde belirgin bir artışa ve muhtemelen buna bağlı olarak gestasyonel glukoz intoleransında artışa neden olduğu bizim yaptığımız çalışmada ortaya konmuştur. Oral demir takviyesi alan gebelerde 24-28. haftalarda bakılan 50g OGYT'nin istatistiksel anlamlı olarak daha bozuk olduğunu saptadık. Bu nedenle rutin demir takviyesinin özellikle aile hikayesi olan veya GDM açısından diğer risk faktörlerini taşıyan gebelerde daha dikkatli kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. GDM veya gestasyonel glukoz intoleransı gelişen hastalarda eğer anemi bulguları yok ise demir takviyesinin kesilmesi önerilebilir. İlk antenatal takibinde anemi saptanmayan hastalara rutin demir takviyesi önermemekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 21:62-68,1998.
2. Lao TT, Tam KF. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 20:1368-1369,1997.
3. Lao TT, Chan PL, Tam KF. Gestational diabetes mellitus in the last trimester - a feature of maternal iron excess? *Diabet Med* 18:218-223,2001.
4. Blot I, Diallo D, Tcherna G. Iron deficiency in pregnancy: effects on the newborn. *Curr Opin Hematol* 6:65-70,1999.
5. Chockalingam UM, Murphy E, Ophoven JC, et al. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. *J Pediatr* 111:283-286,1987.
6. Georgieff MK, Landon MB, Mills MM, et al. Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: spectrum and maternal antecedents. *J Pediatr* 117:455-461,1990.
7. Petry CD, Eaton MA, Wobken JD, et al. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 121:109-114,1992.
8. Petry CD, Wobken JD, McKay H, et al. Placental transferrin receptor in diabetic pregnancies with increased fetal iron demand. *Am J Physiol* 267:E507-514,1994.
9. Fujimoto S, Kawakami N, Ohara A. Nonenzymatic glycation of transferrin: decrease of iron-binding capacity and increase of oxygen radical production. *Biol Pharm Bull* 18:396-400,1995.
10. Saudek CD, Hemm RM, Peterson CM. Abnormal glucose tolerance in beta-thalassemia major. *Metabolism* 26:43-52,1977.
11. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med* 90:445-449,1991.
12. Woo J, Mak YT, Law LK, et al. Plasma ferritin in an elderly population living in the community. *J Med* 20:123-134,1989.
13. Cutler P. Deferoxamine therapy in high-ferritin diabetes. *Diabetes* 38:1207-1210,1989.
14. Redmon JB, Pyzdrowski KL, Robertson RP. No effect of deferoxamine therapy on glucose homeostasis and insulin secretion in individuals with NIDDM and elevated serum ferritin. *Diabetes* 42:544-549,1993.
15. Kaye TB, Guay AT, Simonson DC. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and elevated serum ferritin level. *J Diabetes Complications* 7:246-249,1993.
16. Gallou G, Guilhem I, Poirier JY, et al. Increased serum ferritin in insulin-dependent diabetes mellitus: relation to glycemic control. *Clin Chem* 40:947-948,1994.
17. Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen R, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. Population study in 1,013 eastern Finnish men. *Diabetes Care* 20:426-428,1997.
18. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssonen K, et al. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 317:727,1998.
19. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 22:1978-1983,1999.
20. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 137:959-965,1993.
21. Tarim E, Kilicdag E, Bagis T, et al. High maternal hemoglobin and ferritin values as risk factors for gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 84:259-261,2004.
22. Klebanoff MA, Shiono PH, Selby JV, et al. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 164:59-63,1991.
23. Lu ZM, Goldenberg RL, Cliver SP, et al. The relationship between maternal hematocrit and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 77:190-194,1991.
24. Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, et al. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 55:985-988,1992.

Yazışma Adresi

Dr. Eda Ayarcan Özyiğit

Umut Sokak No: 5-7

Kurtuluş

ANKARA

E-mail: edaayarcan@yahoo.com.tr