

# Gestasyonel diyabetli gebelerde maternal serum anti-Müllerian hormon düzeyleri

Begüm Aydoğan Mathyk<sup>1</sup>, Berna Aslan Çetin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Şişli Etfal Hamidiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul  
<sup>2</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Serum anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyleri over rezervinin belirteci olmasının dışında polikistik over sendromu ve obezite gibi durumlarla da ilişkilidir. Çalışmamızın amacı gestasyonel diyabet (GD) tanısı olan gebelerle sağlıklı gebeler arasında üçüncü trimester AMH düzeyleri arasında fark olup olmadığını ortaya koymaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya gebeliğinin 24. ve 28. haftaları arasında yeni tanı konulmuş GD'li gebeler dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri, gebelik haftası, doğum haftası, yenidoğan ağırlıkları kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametreleri, gebelik sonuçları ve serum AMH değerleri benzer özelliklere sahip kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Maternal vücut-kitle indeksi (VKİ), açlık kan şekeri (AKŞ) ve tokluk kan şekeri (TKŞ) düzeyleri GD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. GD ve kontrol gruplarının ortalama serum AMH değerleri benzerdi (1.37±0.80 ng/ml ve 1.52±0.99 ng/ml). Serum AMH değerleri, VKİ, AKŞ ve TKŞ değerleri arasında anlamlı bağlantı yoktu (sırasıyla r=-0.04, p=0.72; r=-0.03, p=0.75; r=-0.10, p=0.40). AMH düzeyine etki edebilecek yaş, VKİ ve gestasyonel hafta parametrelerini içeren çoklu doğrusal regresyon analizinde anlamlı etkileri gözlenmedi.

**Sonuç:** Üçüncü trimester serum AMH düzeyleri, GD tanısı alan ve almayan gebelerde benzer görünmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Gestasyonel diyabet, anti-Müllerian hormon.

## Abstract: Maternal serum anti-Müllerian hormone levels in pregnant women with gestational diabetes

**Objective:** Serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels are associated with conditions such as polycystic ovarian syndrome and obesity as well as being the marker of ovarian reserve. The aim of our study is to reveal if there is any difference between pregnant women diagnosed with gestational diabetes (GD) and healthy pregnant women in terms of third trimester AMH levels or not.

**Methods:** Pregnant women with GD who were newly diagnosed during between 24 and 28 weeks of gestation were included in the study. The demographic characteristics, weeks of gestation, delivery week and newborn weights of all patients included in the study were recorded. The demographic characteristics, clinical and laboratory parameters, gestational outcomes and serum AMH values of the patients were compared with the control group which had similar characteristics.

**Results:** Maternal body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG) and postprandial blood glucose (PBG) levels were significantly higher in the GD group than the control group. Mean serum AMH levels were similar in GD and control groups (1.37±0.80 ng/ml and 1.52±0.99 ng/ml). There was no significant correlation among serum AMH values, BMI, and FBG levels (r=-0.04, p=0.72; r=-0.03, p=0.75; r=-0.10, p=0.40, respectively). No significant impact was observed in the multiple linear regression analysis including the parameters such as age, BMI and week of gestation which may affect AMH level.

**Conclusion:** Third trimester serum AMH levels seem similar in pregnant women with and without the diagnosis of GD.

**Keywords:** Gestational diabetes, anti-Müllerian hormone.

## Giriş

Anti-Müllerian hormon (AMH), aynı zamanda Müllerian inhibiting substance (MIS) olarak da adlandırılan, transforming growth factor beta (TGF-β) ailesinin

üyeleri bir glikoproteindir.<sup>[1]</sup> AMH, overlerde granuloza hücrelerinde preantral ve antral foliküllerden sentezlenir.<sup>[2]</sup> AMH, klinikte over rezervinin değerlendirilmesi için önemli bir belirteçtir, menstrüel siklusun farklı dö-



nemlerinde düzeyi değişmez. Son yıllarda yapılan çalışmalarda serum AMH düzeylerinin over rezervi dışında metabolizma ile ilgili polikistik over sendromu (PKOS) ve obezite gibi durumlarla da ilişkisi olabileceği gösterilmiştir.<sup>[3,4]</sup>

Literatürde AMH düzeylerinin gebeliğin 20. haftasından sonra azaldığı gösterilmekle beraber bu düşüş bazı çalışmalarda anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni AMH üretiminin gonadotropinlerden bağımsız olmasıdır. Gebelikte menstrüel siklus geri bildirim etkisiyle inaktive olur ve yeni folikül gelişimi engellenir. Gebelikte AMH düzeylerindeki azalma da foliküllerin baskılanmasının bir sonucudur. Doğumdan kısa süre sonra ise AMH düzeyleri artmaya başlar.<sup>[5]</sup> Diyabet gebelikte sık görülen bir komplikasyondur, ikinci trimesterdeki insülin direnci ve beraberindeki hiperinsülinemi gebelikte diyabetojenik bir durum ortaya çıkarır. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz intoleransdır ve sıklığı %2 ile %5 arasındadır.<sup>[6,7]</sup>

Literatürde serum AMH düzeyleri ile insülin direnci parametresi olan HOMA-IR düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir.<sup>[3]</sup> Gestasyonel diyabette de insülin direnci oluştuğu için çalışmamızın amacı GDM tanısı olan gebelerle sağlıklı gebeler arasında üçüncü trimester AMH düzeyleri arasında fark olup olmadığını ortaya koymaktır.

## Yöntem

Bu kesitsel çalışmaya gebeliğinin 24. ve 28. haftaları arasında yeni tanı konulmuş GDM'li gebeler ve benzer özelliklerdeki sağlıklı gebeler dahil edildi. Çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra Şişli Etfal Hamidiye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Haziran 2014 – Haziran 2015 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya alınan tüm hastaların onamı alındı.

Otuz iki haftanın üzerinde GDM tanısı olan gebeler ve kontrol grubu olarak da bilinen veya gebelikte tanı konulan hastalığı olmayan sağlıklı gebeler çalışmaya dahil edildi. Verilerine tam olarak ulaşılamayan gebeler, ikiz gebelikler, 32 haftanın altındaki gebelikler, pregestasyonel diyabeti olan hastalar, preeklampsi tanısı konulanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca endometrioma/endometriosis cerrahi hikayesi ve polikistik over sendromu hikayesi olan kişiler de çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan tüm gebelere 24. ve 28. gebelik haftaları arasında iki aşamalı oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. 50 gram glukoz yüklemesinden sonra işlemin birinci saatinde periferik kan örneğinden plazma glukoz düzeyleri saptandı. Ölçülen 1. saat plazma glukoz düzeyleri 140 mg/dl ve üzerinde olan hastalara Carpenter ve Coustan kriterlerine göre GDM tanısını koymak için ayrı bir günde üç saatlik 100 gramlık OGTT uygulandı. Açlık kan şekeri için plazma glukoz değeri 95 mg/dl, 1. saat için 180 mg/dl, 2. saat için 155 mg/dl, 3. saat için 140 mg/dl idi. Bu değerlerden en az iki tanesi yüksek bulunan olgular GDM olarak kabul edildi.<sup>[8]</sup>

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri, gebelik haftası, doğum haftası, yenidoğan ağırlıkları kaydedildi. Hastaların yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, klinik ve laboratuvar parametreleri, gebelik sonuçları ve serum AMH değerleri karşılaştırıldı. Serum AMH düzeyi lityum-heparinli tüplerde toplandıktan sonra elektrokemilüminesans immünojenik testi olan 'ECLIA' yöntemi ile Elecsys reaktif kiti (Elecsys Corporation, Lenexa, KS, ABD) kullanılarak Cobas cihazı (Roche Diagnostics, Risch-Rotkreuz, İsviçre) ile ölçüldü.

Çalışmaya alınan olguların verilerinin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 20.0) (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak analiz edildi. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edildi. Çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklılığı analiz etmek için normal dağılımı tespit edilen sayısal parametrelerde bağımsız t testi kullanıldı. Kategorik veriler için ise ki-kare testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyonun saptanması için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Serum AMH düzeyine etki edebilecek faktörler için çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamıza GDM grubunda 35, kontrol grubunda 37 olmak üzere toplam 72 hasta dahil edildi. Maternal yaş, gravida, parite, sigara kullanımı, AMH alındığı zamandaki gebelik haftası açısından fark saptanmadı. Ayrıca doğum zamanındaki gebelik haftası, 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 1**).

Maternal VKİ, açlık kan şekeri (AKŞ) ve tokluk kan şekeri (TKŞ) düzeyleri GDM grubunda kontrol grubu-

na göre anlamlı olarak daha yüksekti. Yenidoğan ağırlığı da GDM grubunda daha yüksek saptandı. Yenidoğan ağırlığı ile maternal VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.25$ ,  $p=0.03$ ). Yenidoğan ağırlığı ile AKŞ ve TKŞ arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi (AKŞ için  $r=0.03$ ,  $p=0.76$ ; TKŞ için  $r=0.21$ ,  $p=0.06$ ).

AMH değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serum AMH değerleri GDM grubunda  $1.37\pm 0.80$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $1.52\pm 0.99$  ng/ml olarak saptandı. Serum AMH değerleri ve VKİ arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ( $r=-0.04$ ,  $p=0.72$ ). Yine serum AMH değerleri ve 2. trimesterde bakılan AKŞ ve TKŞ arasında da anlamlı korelasyon tespit edilmedi (AKŞ için  $r=-0.03$ ,  $p=0.75$ ; TKŞ için  $r=-0.1$ ,  $p=0.4$ ). AMH düzeyine etki edebilecek yaş, VKİ ve gestasyonel hafta parametrelerini içeren çoklu doğrusal regresyon analizinde anlamlı etkileri gözlenmedi. Serum AMH düzeyi bağımlı değişken olan çoklu doğrusal regresyon analiz sonuçlarında; VKİ regresyon katsayısı  $0.94$  olup %95 güven aralığı  $-0.06 - 0.13$  ( $p=0.45$ ); maternal yaş katsayısı  $-0.10$  %95 güven aralığı  $-0.06 - 0.02$  ( $p=0.41$ ); gebelik haftası katsayısı  $0.11$  %95 güven aralığı  $-0.09 - 0.26$  ( $p=0.34$ ) olarak saptandı.

**Tablo 1.** GDM ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin, laboratuvar verilerinin ve doğum sonuçlarının karşılaştırılması.

	GDM (n=35)	Kontrol (n=37)	p değeri
Yaş (yıl)	29.46±5.59	27.27±4.06	0.061
Gravida	2.17±0.98	1.76±0.98	0.078
Parite	1.00±0.87	0.85±0.82	0.084
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.20±1.88	27.67±2.48	<b>0.004*</b>
Sigara kullanımı	6 (%17.1)	9 (%24.3)	0.453
Gebelik haftası	35.77±1.21	35.14±0.97	0.568
Doğum haftası	38.82±1.15	38.56±1.25	0.364
Doğum şekli			
Vajinal doğum	24 (%68.6)	28 (%75.7)	0.501
Sezaryen ile doğum	11 (%31.4)	9 (%24.3)	
Yenidoğan ağırlığı (g)	3533.48±448.74	3337.83±330.10	<b>0.038*</b>
1. dakika Apgar skoru	8.06±0.72	8.38±0.79	0.078
5. dakika Apgar skoru	8.77±0.54	8.92±0.59	0.278
Açlık kan şekeri (mg/dl)	86.94±8.67	80.97±5.17	<b>0.001*</b>
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	120.40±20.50	104.00±10.05	<b>0.001*</b>
AMH (ng/ml)	1.37±0.80	1.52±0.99	0.464

AMH: Anti-Müllerian hormon; GDM: Gestasyonel diabetes mellitus; VKİ: Vücut kitle indeksi. \* $p<0.05$  istatistiksel anlamlı.

## Tartışma

Çalışmamızda GDM ve sağlıklı gebeler arasında üçüncü trimesterde ölçülen serum AMH düzeyleri arasında fark saptamadık. AMH, preantral ve antral foliküllerin granülosa hücrelerinden fetal hayattan menopoza dönemine kadar salgılanır.<sup>[9-12]</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalarda serum AMH düzeylerinin over rezervi dışında metabolizma ile ilgili PKOS ve obezite gibi durumlarla da ilişkisi olabileceği gösterilmiştir.<sup>[3,4]</sup>

Gebelikte AMH düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar üçüncü trimesterde AMH düzeylerinin azaldığını göstermiştir, bu azalma bazı çalışmalarda anlamsız olsa da bazı çalışmalarda anlamlı bulunmuştur. Azalmanın nedeni gonadotropin düzeyinin düşmesine bağlı menstrüel siklusun inhibe olması ve foliküler gelişimin baskılanmasıdır. Doğumdan sonra ise foliküler baskılanmanın ortadan kalkmasıyla birlikte AMH düzeyleri yükselmektedir.<sup>[5,13]</sup> GDM, gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz intoleransı, metabolik ve hormonal değişikliklerle karakterize klinik bir durumdur.<sup>[6]</sup> Diyabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetal açıdan riskli gebeliklerdir.<sup>[7]</sup>

GDM olan hastalarda AMH düzeyini araştıran literatürde iki çalışma vardır. Villarroel ve ark. yaptıkları çalışmada Tip 2 DM ve GDM tanısı olan gebelerde sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında üçüncü trimesterde iki grupta da AMH değerlerinin azaldığını fakat iki grup arasında anlamlı fark olmadığını saptamışlardır.<sup>[14]</sup> Gerli ve ark. ise yaptıkları çalışmada ise AMH değerlerinin gebelikte de maternal yaş ile korele olduğunu, fakat GDM, VKİ, fetal doğum ağırlığı ve plasental ağırlıktan etkilenmediğini göstermişlerdir.<sup>[15]</sup> Biz de çalışmamızda AMH ile fetal doğum ağırlığı, AKŞ ve TKŞ arasında korelasyon saptamadık.

Literatürde serum AMH düzeyleri ile insülin direnci parametresi olan HOMA-IR düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>[3]</sup> Gebelik fizyolojik bir insülin direnci ile karakterizedir. Nelson ve ark. gebelerde AMH düzeyleri ile ilgili yaptıkları çalışmada insülin değerleri ve insülin direncinin AMH düzeylerini etkileyebileceğini düşünerek çalışmalarında GDM'yi dışlama kriteri olarak kabul etmişlerdir. Bazı yazarlar ise insülin ve androjen değerlerindeki artışın serum AMH değerlerini etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir, fakat çalışmalarda insülin ve AMH değerleri arasında bağlantı olmadığı gösterilmiştir.<sup>[16,17]</sup> Bizim çalışmamızda da AKŞ, TKŞ, VKİ GDM grubunda daha yüksek ol-

masına rağmen serum AMH değerleri açısından anlamlı fark saptamadık. Bu da AMH düzeylerinin gebelerde insülin ve glukoz düzeylerinden etkilenmediğini desteklemektedir.

Lambert-Messerlian ve ark. yaptıkları çalışmada gebelerde AMH düzeylerinin glukoz artışından veya besin alımından etkilenmediğini saptamışlardır.<sup>[18]</sup> Freeman ve ark. ise obez ve obez olmayan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, obez olanlarda AMH seviyesini obez olmayanlara göre düşük bulmuşlardır.<sup>[19]</sup> Çalışmamızda GDM grubunda VKİ, kontrol grubuna göre daha yüksekti fakat çoklu doğrusal regresyon analizinde VKİ'nin serum AMH değerlerine etkisi olmadığını bulduk.

### Sonuç

Sonuç olarak 3. trimester AMH düzeylerinde GDM tanısı alan ve olmayan gebeler arasında fark saptamadık. AMH değerleri üçüncü trimesterde azalmasına rağmen serum insülin ve glukoz düzeylerindeki artış AMH düzeylerini etkilememektedir. AMH düzeylerinin insülin direnci olan vakalarda yüksek olduğunu gösteren çalışmaların olmasından dolayı GDM ilişkisini ortaya koyacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

### Kaynaklar

- Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003;52:218–23.
- Picon P. Action of the fetal testis on the development in vitro at Müllerian duct in the rat. [Article in French] *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 1983;58:1–19.
- Wiweko B, Indra I, Susanto C, Natadisastra M, Hestiantoro A. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes* 2018;11:114.
- Buyukinan M, Atar M, Pirgon O, Kurku H, Erdem SS, Deniz I. Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels in obese boys; relations with cardiovascular risk factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;126:528–33.
- la Marca A, Giulini R, Orvieto R, Volpe A. Anti Müllerian Hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum Reprod* 2005;20:1569–72.
- Colberg SR, Castorino K, Jovanovic L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World J Diabetes* 2013;4:256–62.
- Lawrence JM. Women with diabetes in pregnancy: different perceptions and expectations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:15–24.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S88–90.
- Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131:1–9.
- Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014;20:688–701.
- Dayal M, Sagar S, Chaurasia A, Singh U. Anti-müllerian hormone: a new marker of ovarian function. *J Obstet Gynaecol India* 2014;64:130–3.
- Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323–7.
- Köninger A, Schmidt B, Mach P, Damaske D, Nießen S, Kimmig R, et al. Anti-Müllerian-hormone during pregnancy and peripartum using the new Beckman Coulter AMH Gen II Assay. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:86.
- Nelson SM, Stewart F, Fleming R, Freeman DJ. Longitudinal assessment of antimüllerian hormone during pregnancy-relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin. *Fertil Steril* 2010;93:1356–8.
- Lutterodt M, Byskov AG, Skouby SO, Tabor A, Yding Andersen C. Anti-Müllerian hormone in pregnant women in relation to other hormones, fetal sex and in circulation of second trimester fetuses. *Reprod Biomed Online* 2009;18:694–9.
- Villarroel C, Salinas A, López P, Kohen P, Rencoret G, Devoto L, et al. Anti-Müllerian hormone in type 2 and gestational diabetes during the second half of pregnancy: relationship with sexual steroid levels and metabolic parameters. *Gynecol Endocrinol* 2018;34:120–4.
- Gerli S, Favilli A, Brozzetti A, Torlone E, Pugliese B, Pericoli S, et al. Anti-müllerian hormone concentration during the third trimester of pregnancy and puerperium: a longitudinal case-control study in normal and diabetic pregnancy. *Endocrine* 2015;50:250–5.
- Lambert-Messerlian GM, Straseski JA, Eklund EE, Palomaki GE, Haddow JE. Antimüllerian hormone levels are not altered by glucose challenge or a meal. *J Appl Lab Med* 2017;2:238–43.
- Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF 3rd. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007;87:101–6.