

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DIABETES MELLITUS
TANILI HASTALARDA APELIN, FETUİN-A
VE D VİTAMİNİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE
İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET ASI OKTAN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEVİNÇ ERASLAN**

İZMİR 2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DIABETES MELLITUS
TANILI HASTALARDA APELİN, FETUİN-A
VE D VİTAMİNİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET ASI OKTAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEVİNÇ ERASLAN

İZMİR 2013

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından
2012.KB.SAG.094 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| İÇİNDEKİLER..... | i |
| TABLOLAR DİZİNİ | iii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | iv |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | v |
| TEŞEKKÜR..... | vi |
| ÖZET..... | vii |
| SUMMARY | ix |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| 2. DIABETES MELLITUS..... | 3 |
| 3. GESTASYONEL DIABETES MELLITUS..... | 10 |
| 3.1. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması..... | 10 |
| 3.2. Gestasyonel Diyabet Fizyopatolojisi..... | 12 |
| 3.2.1. D Vitamini ve İnsülin Duyarlılığı..... | 13 |
| 3.2.2. Apelin ve İnsülin Duyarlılığı..... | 15 |
| 3.2.3. Fetuin-A ve İnsülin Direnci..... | 18 |
| 3.3. Gestasyonel Diyabet Sıklığı..... | 21 |
| 3.4. Tarama Endikasyonları, Tanı Testleri ve İzlem..... | 22 |

| | |
|--|----|
| 3.5. Komplikasyonlar..... | 25 |
| 3.6. Tedavi..... | 27 |
| 4. ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM | 34 |
| 4.1. Araştırma Grubu..... | 34 |
| 4.2. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması..... | 35 |
| 4.3. Laboratuvar Ölçümleri..... | 35 |
| 4.4. İstatistiksel Analiz..... | 36 |
| 5. BULGULAR..... | 37 |
| 6. TARTIŞMA ve SONUÇ..... | 46 |
| 7. KAYNAKÇA..... | 52 |

TABLULAR DİZİNİ

| | Sayfa |
|--|-------|
| Tablo 1. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması..... | 4 |
| Tablo 2. HAPO çalışması- perinatal sonuçlar..... | 23 |
| Tablo 3. Gestasyonel diyabet değerlendirilmesi – IADPSG Protokolü..... | 24 |
| Tablo 4. Gestasyonel diyabet tanı kriterleri | 24 |
| Tablo 5. Gestasyonel diyabetin fetüs üzerine etkileri..... | 25 |
| Tablo 6. ADA ve NICE kılavuzları doğrultusunda gebelikte kullanımı güvenli olan ilaçlar..... | 29 |
| Tablo 7. ADA'ya göre gebelikte kan glukoz hedefleri..... | 30 |
| Tablo 8. Araştırma grubunun demografik özellikleri..... | 37 |
| Tablo 9. Araştırma grubunun laboratuvar sonuçları..... | 38 |
| Tablo 10. Serum apelin, fetuin-A ve 25-OH D vitamini düzeyinin diğer klinik ve laboratuvar verileri ile pearson korelasyon analizi..... | 39 |
| Tablo 11. Serum apelin düzeyinin farklı hasta gruplarında, klinik ve laboratuvar verileri ile pearson korelasyon analizi..... | 40 |
| Tablo 12. Regresyon analizi..... | 41 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa |
|---|--------------|
| Şekil 1. GDM ve sağlıklı gebelerde insülin duyarlılığı ve salgısı ilişkisi..... | 13 |
| Şekil 2. Apelin ve adiposit ilişkisi..... | 16 |
| Şekil 3. Apelin'in kas dokusu üzerine etkileri..... | 17 |
| Şekil 4. Apelin'in obez ve insülin direnci gelişmiş faredeki etkileri..... | 17 |
| Şekil 5. Fetuin- A ve insülin reseptör inhibisyonu..... | 18 |
| Şekil 6. Endoplasmik retikulumda gelişen stressin fetuin-A ve insülin direncine etkisi..... | 19 |
| Şekil 7. Fetuin-A'nın hedef dokulardaki etkisi..... | 20 |
| Şekil 8. GDM sonrası kümülatif diyabet insidansı..... | 33 |
| Şekil 9. Gruplara göre serum apelin düzeyi..... | 41 |
| Şekil 10. Gruplara göre serum fetuin-A düzeyi..... | 42 |
| Şekil 11. Gruplara göre serum 25-OH D vit. Düzeyi..... | 42 |
| Şekil 12. Gruplara göre HOMA-IR seviyesi..... | 43 |
| Şekil 13. Gruplara göre trigliserid/HDL oranı..... | 43 |
| Şekil 14. Gruplara göre C-peptid/AKŞ oranı..... | 44 |
| Şekil 15. Gruplara göre gebelik öncesi BMI..... | 44 |
| Şekil 16. Gruplara göre annede diyabet sıklığı..... | 45 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------------------------------|---|
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| ACE | Anjiotensin dönüştürücü enzim |
| ADA | Amerikan Diyabet Cemiyeti |
| AMPK | AMP-aktive protein kinaz |
| ARB | Anjiotensin reseptör blokleri |
| BMI | Body mass index |
| DEÜTF | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi |
| FDA | Amerikan Gıda ve İlaç Cemiyeti |
| GDM | Gestasyonel diabetes mellitus |
| GFR | Glomeruler filtrasyon hızı |
| GLUT4 | Glukoz taşıyıcısı 4 |
| HAPO Study | Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes study |
| HDL | Yüksek dansiteli (yoğunluklu) lipoprotein (high density lipoprotein) |
| HPLC | High-performance liquid chromatography |
| hs-CRP | High sensitif C-reaktif protein |
| IADPSG | International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups |
| IDF | Uluslararası Diyabet Federasyonu |
| IGF | İnsülin benzeri büyüme faktörü |
| MODY | Maturity onset diabetes of the young |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NHANES | National health and nutrition examination survey |
| NRF1 | Nükleer respiratör faktör 1 |
| OGTT | Oral glukoz tolerans testi |
| PCOS | Polikistik over sendromu |
| PGC1α | Peroksizom proliferatör aktive reseptör γ koaktivatör 1 α |
| TEMĐ | Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği |
| TFAM | Mitokondrial transkripsiyon faktör A |
| TNF | Tümör nekrozis faktör |
| TURDEP | Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi |
| WHO | Dünya Sağlık Örgütü |

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimimin son evresinde tıpta uzmanlık tezimi tamamlarken yüksek tıbbi bilgisi, kapsamlı eleştirileri ve nezaketi ile yalnız tez hazırlama sürecinde değil, hekimlik nosyonumun oluşmasına da önemli katkılar sağlayan tez danışman hocam sevgili Prof. Dr. Sevinç Eraslan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tıpta uzmanlık tezimin gerçekleştirilmesinde verdikleri büyük destek için değerli hocam Prof. Dr. Abdurraman Çömlekçi'ye teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları uzmanlık eğitim ve öğrenimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tıpta uzmanlık tezinin bir ürün olarak ortaya çıkarılmasında, düşünce aşamasından laboratuvar çalışmalarına kadar her konuda deneyimleri ile yol gösteren Uzm. Dr. Mehmet Çalan, Uzm. Dr. Özlem Çalan ve Uzm. Dr. Tuğba Gümüş'e teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmada yer alan olgu gruplarının oluşturulmasına yardım eden Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencileri Dr. Özlen Emekçi, Dr. Ali Cenk Özay, Dr. Ali Taner Anuk'a ve bizzat araştırmaya gönüllü olarak katılan tüm iç hastalıkları uzmanlık öğrencilerine teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez yapım süresince her zaman yanımda olan değerli dostlarım Dr. Ali Şenkaya, Dr. Mehmet Serdar Cengizhan ve Dr. Sinem Burcu Kocaer'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu meşakkatli serüvende sonsuz sabır ve özveri göstererek beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Dr. Bilge Oktan'a ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Ası Oktan

Eylül 2013

ÖZET

GESTASYONEL DIABETES MELLITUS (GDM) TANILI HASTALARDA SERUM APELIN, FETUIN-A VE D VİTAMİNİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Ası OKTAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 35340
İnciraltı/İzmir mehmetasioktan@hotmail.com**

Amaç: GDM'nin fizyopatolojisinde merkezi rol oynayan insülin direnci gelişimine apelin, fetuin-A ve 25-OH D vitamininin etkisi incelenmiştir.

Yöntem: Araştırmamız olgu kontrollü kesitsel bir araştırma olarak tasarlanarak, 01 Eylül 2012-31 Mart 2013 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırma grubunu, gestasyonel diyabeti olan gebeler, benzer yaş ve gebelik haftası aralığındaki sağlıklı gebeler ve benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı kadınlar olmak üzere 40'ar kişilik üç farklı grup oluşturdu. Araştırmada gestasyonel diyabet tarama ve tanısı IADPSG kriterlerine göre yapıldı. Araştırma grubunun demografik verileri, antropometrik ölçümleri, giyim alışkanlıkları, medikal ve reproduktif öyküleri kayıt edildi. Araştırma grubundan en az sekiz saatlik açlık süresi sonrasında elde edilen kan numunesinden araştırmada belirlenen parametreler çalışıldı. Hastaların insülin duyarlılığı QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index)'e, insülin direnci HOMA-IR (Homeostasis model assessment)'a göre ve pankreas insülin sekresyonu HOMA- β (homeostasis model assessment-beta)'ya göre hesaplandı.

Bulgular: Araştırmamıza hasta grubu olarak 38 GDM'li gebe, kontrol grubu olarak 41 sağlıklı gebe ve 39 gebe olmayan sağlıklı kadın dahil edildi. HOMA insülin direnci indeksi GDM'li gebe grubunda en yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (GDM: 2.1 ± 1.62 , Sağlıklı gebe: 1.56 ± 1.75 , Gebe olmayan sağlıklı kadın: 1.3 ± 0.54 , $p=0.024$). Ortalama serum apelin düzeyi GDM'li gebelerde en düşük

saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (GDM: 1.99 ± 1.36 $\mu\text{g/ml}$, Sağlıklı gebe: 2.95 ± 1.36 $\mu\text{g/ml}$, Gebe olmayan sağlıklı kadın: 2.62 ± 1.67 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.017$). Ortalama serum fetuin-A düzeyi bakımından olgu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (GDM: 85.7 ± 27.4 $\mu\text{g/ml}$, Sağlıklı gebe: 85.4 ± 32 $\mu\text{g/ml}$, Gebe olmayan sağlıklı kadın: 94.1 ± 26 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.314$). Ortalama serum 25-OH D vitamini düzeyi bakımından olgu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (GDM: 19.1 ± 9.08 ng/ml , Sağlıklı gebe: 21.5 ± 10.7 ng/ml , Gebe olmayan sağlıklı kadın 20.6 ± 8.4 ng/ml , $p=0.531$). GDM'li gebelerde serum apelin düzeyi ile HOMA insulin direnci indeksi arasında güçlü ve negatif yönde bir korelasyon izlendi ($r=-0.616$, $p<0.001$). Serum apelin düzeyindeki 1 birimlik artışın GDM gelişim riskini % 40 azalttığı saptandı (RR=0.604, $p=0.04$). Her üç grupta serum fetuin-A ve 25-OH D vitamini düzeyleri ile insülin direnci parametreleri arasında bir ilişki gözlenmedi.

Sonuç: Apelinin daha önce yapılan çalışmalarda GDM üzerine etkisi olmadığı bildirilmişken, araştırmamızda GDM gelişiminde etkili olabileceği gözlenmiştir. Bu açıdan araştırmamız ilk olma özelliğini taşımaktadır. Gebelikte yetersiz apelin yapımı, gestasyonel diyabet gelişimini kolaylaştıran bir faktör olabilir. Apelin molekülünün GDM tanısı ve izleminde erken bir gösterge ve GDM açısından tedbir alınmasını öngören bir belirteç olabilmesi için gebeliğin başından itibaren bakıldığı, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, apelin, fetuin-A, 25-OH D vitamini

SUMMARY

CORRELATION OF INSULIN RESISTANCE WITH SERUM APELIN, FETUIN-A AND VITAMIN D CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH GESTATIONAL DIABETES

Mehmet Ası Oktan M.D.

Dokuz Eylul University School of Medicine , Department of Internal Medicine

Dokuz Eylul University School of Medicine , Department of Internal Medicine,

35340 Inciraltı/Izmir, mehmetasioktan@hotmail.com

OBJECTIVE: Insulin resistance plays a central role in the pathophysiology of GDM. The effects of apelin, fetuin-A and 25(OH)D were investigated on the development of insulin resistance in patients with gestational diabetes.

METHODS: Our study was designed as a case-control cross-sectional research and carried out between 1st September 2012 and 31th March 2013. The research groups included 38 pregnant women with gestational diabetes (GDM), 41 healthy pregnant women and 39 non-pregnant healthy women with similar demographic characteristics. IADPSG screening and diagnosis of gestational diabetes criteria was used. The demographic data of the study group, anthropometric measurements, clothing habits, medical and reproductive histories were recorded. After a period of at least eight hours of overnight fasting, blood samples were obtained to study the determined parameters. Insulin sensitivity was calculated according to QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index), insulin resistance was calculated according to HOMA-IR (Homeostasis model assessment) and pancreatic insulin secretion was calculated according to HOMA- β (Homeostasis Model Assessment-beta).

RESULTS: In our study 38 pregnant women with GDM and 41 healthy pregnant women without GDM and 39 healthy non-pregnant women as control groups were included. HOMA insulin resistance index was higher in women with GDM group, and the difference was statistically significant (GDM: 2.01 ± 1.62 , healthy pregnant women: 1.56 ± 1.75 , healthy non-pregnant women: 1.03 ± 0.54 , $p = 0.024$). Average

serum apelin levels were lower in women with GDM, and the difference was statistically significant (GDM: 1.99 ± 1.36 $\mu\text{g/ml}$, healthy pregnant women: 2.95 ± 1.36 $\mu\text{g/ml}$, healthy non-pregnant women: 2.62 ± 1.67 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.017$). The mean serum fetuin-A levels were not statistically different between the groups. (GDM: 85.7 ± 27.4 $\mu\text{g/ml}$, healthy pregnant women: 85.4 ± 32 $\mu\text{g/ml}$, healthy non-pregnant women: 94.1 ± 26 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0.314$). The mean serum 25-OH vitamin D levels were not statistically different between the groups (GDM: 19.1 ± 9.08 ng/ml , healthy pregnant women: 21.5 ± 10.7 ng/ml , non-pregnant healthy women: 20.6 ± 8.4 ng/ml , $p = 0.531$). A strong negative correlation was observed between HOMA insulin resistance index and serum apelin levels in women with GDM ($r = -0.616$, $p = <0.001$). One unit increase in the level of serum apelin induced % 40 decrease in the risk of developing GDM (RR = 0.604, $p = 0.04$). In each of the three group, there was no association between insulin resistance and serum fetuin-A and 25-OH vitamin D levels.

CONCLUSIONS: Although apelin had been declared to be no effect on the development of GDM in earlier studies, our results showed that it may have an important preventive effect. Inadequate production of apelin during pregnancy may be a factor that facilitates the development of insulin resistance and hence gestational diabetes. In conclusion apelin can be an important molecule for the management of insulin resistance and this hypothesis should be examined in well designed controlled studies. Whether it may be an early diagnostic or at least an alarming marker of GDM, prospective studies can be planned in pregnant women to measure apelin levels periodically beginning at the first trimester and continuing until term can give valuable results.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, apelin, fetuin-A, 25-OH vitamin D

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle hiperglisemi ile seyreden, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tüm dünyada diyabet, genetik özelliklerin yanında sedanter yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının değişimi neticesinde pandemi şeklini alan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2012 yılında güncellenmiş verilerine göre tüm Dünyada 371 milyonun üzerinde kişi diyabetlidir. Yaşlı nüfusun gittikçe artması ve obezitenin yaygınlaşması sebebiyle tüm ülkelerde diyabet sıklığı her geçen gün artmaktadır ve 2030 yılında diyabetli insan sayısının 552 milyon düzeyinde olacağı tahmin edilmektedir. Eğitim ve bilinçlendirme çalışmalarına rağmen diyabetlilerin yaklaşık yarısının tanı almadığı düşünülecek olur ise, diyabetli insan sayısının bilinen sayının çok üzerinde olduğu düşünülmektedir. Şüphesiz diyabet 21. yüzyılın en zorlu sağlık sorunlarından biridir. İnsan sağlığı üzerinde son derece olumsuz sonuçları olan diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlar nedeniyle 2012 yılı içerisinde tüm dünyada yaklaşık olarak 4.8 milyon insan hayatını kaybetmiştir. Yine IDF verilerine göre 2012 yılı içerisinde diyabetten korunmak için 471 milyar dolar harcanmıştır (1).

Tüm Dünyada diyabet sıklığının artış göstermesine paralel olarak, anne yaşının yükselmesi ve obezite nedeniyle gestasyonel diabetes mellitus (GDM) sıklığı da artmaktadır. Gebelik esnasında gelişen glukoz intoleransı GDM olarak adlandırılmaktadır (2). Gebelik, fetoplasental ünitenin gelişimi ile birlikte fizyolojik olarak insülin duyarlılığında azalma ile seyreder. Bu değişimlerin temel amacı sürekli devinim içerisinde olan fetusun beslenmesini ve enerji gereksinimlerini karşılamaktır. Gebelik sırasında fizyolojik çerçevede yer alan uyum çabalarının patolojik düzeye evrilmesi durumunda anne ve bebek için arzu edilmeyen sonuçlarla karşılaşmaktadır. Gebelikte hedef organlardaki insülin direnci gelişimine karşılık olarak pankreasın yetersiz insülin salgısı hiperglisemiye neden olmaktadır (3). GDM, anne ve bebekte önemli komplikasyonların nedenidir. Makrozomi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, doğumsal anomaliler ve solunum zorluğu sendromu olumsuz neonatal sonuçlarken, hipertansiyon ve preeklampsi maternal komplikasyonlardan

bazılarıdır. Postpartum dönemde GDM büyük ölçüde kaybolur ancak, GDM'li kadınlar ve bebeklerinde daha sonraki dönemde metabolik sendrom gelişim riski artmıştır. Bu doğrultuda GDM'li kadınların diyabet gelişimi açısından riskli popülasyonu oluşturduğu düşünülmektedir (4).

Son yirmi yılda tıp alanındaki gelişmeler, insülin direnci fizyopatolojisinin moleküler düzeyde incelenmesine olanak sağlamış, insülin direncine neden olan faktörlerin ortaya çıkarılmasını ve bu faktörleri hedef alan yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini amaçlamıştır. Son yıllarda yapılan hücre kültürü çalışmalarında bir adipositokin olan apelin peptidinin, büyük ölçüde karaciğerden sentezlenen fetuin-A'nın ve hücre düzeyinde bir çok etkisi ortaya çıkarılan D vitamininin insülin direnci gelişiminde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. İnsülin direncini oluşturan etkenlerin tanınması, hedef alınması, yalnız GDM'nin erken tanısına ve tedavisine olanak sağlamamakta, aynı zamanda diyabet, metabolik sendrom ve komplikasyonlarının tedavisinde yeni bir eşik oluşturmaktadır.

Çalışmamızda GDM'nin fizyopatolojisinde önemli olan insülin direnci gelişimine fetuin-A, 25-OH D vitamini ve apelinin etkisi araştırıldı. Araştırmamızda GDM'li gebeler, GDM olmayan sağlıklı gebeler ve benzer yaş gurubundaki kadınlarda serum fetuin-A, apelin, 25-OH D vitamini, açlık kan şekeri ve insülin düzeyi ölçülerek, belirlenen parametrelerin insülin direnci ile olan ilişkileri incelendi.

2. DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus insülin salgısında, etkisinde veya her ikisindeki yetersizliklerden kaynaklanan ve klinikte hiperglisemi ile seyreden kronik bir metabolik bozukluktur (2). Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması anormallikleri insülinin hedef organ ve dokulardaki eksik etkisi nedeniyledir. İnsülin etkisindeki eksiklik, yetersiz insülin sekresyonu ve/veya insüline azalmış doku cevabı sonucunda gelişir. Aynı hastada insülin salgısındaki bozukluk veya insülin etkisindeki yetersizlik bir arada bulunabilir.

Diyabette yükselen plazma glukoz düzeyleri glukozüri ve osmotik diürez yolu ile dehidratasyona neden olduğunda poliüri, polidipsi ve kilo kaybı meydana gelir. Hiperglisemi bulanık görme, yorgunluk durumuna neden olabilir, çeşitli bakteri ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık yaratabilir. Kronik hiperglisemi durumu uzun vadede mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları beraberinde getirir. Geç dönemde sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan bazıları retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropatidir. Aterosklerotik koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı makrovasküler komplikasyonlar arasında sayılır. Diyabetik ayak ülserleri ve eklem sorunları önemli morbidite nedenleridir.

Diabetes mellitusun tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet (GDM) ve diğer diyabet tipleri olmak üzere dört ana formu vardır (Tablo 1) (2). Tip 1 diyabette insülin sekresyonunda mutlak eksiklik vardır. Prevelansı çok daha yüksek olan tip 2 diyabette ise neden insülin etkisine direnç gelişimi ve beta hücrelerinin yetersiz salgı yanıtının kombinasyonudur. GDM ise gebelikte kazanılan ya da ilk kez farkına varılan glukoz intoleransıdır (2).

Tablo 1. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

| | |
|---|--|
| 1-Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan β hücre yıkımı vardır) | |
| A. İmmun aracılıklı | |
| B. İdiopatik | |
| 2-Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir) | |
| 3-Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) | |
| 4-Diğer spesifik diyabet tipleri | |
| A-Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom , HNF-4α (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)• 9. Kromozom, CEL (MODY8)• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)• 11. Kromozom, INS (MODY10)• Mitokondriyal DNA• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)• Diğerleri | E- İlaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">• Atipik anti-psikotikler• Anti-viral ilaçlar (HIV tedavisi)• b-adrenerjik agonistler• Diazoksit• Fenitoin• Glukokortikoidler• a-İnterferon• Nikotik asit• Pentamidin• Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormonu• Vacor• Diğerleri (post transplant diyabet) |
| B- İnsülinin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunizm• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendr.• Tip A insülin direnci• Diğerleri | F- Enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirüs• Diğerleri |
| C- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreatopati• Hemokromatoz• Kistik fibroz• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri | G- İmmun aracılıklı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">• Anti--insülin reseptör antikorları• Stiff-man sendr.• Diğerleri |
| D- Endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendr.• Feokromositoma,• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğerleri | H- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar <ul style="list-style-type: none">• Alström sendr.• Down sendr.• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendr.• Laurence-Moon-Biedl sendr.• Miyotonik distrofi• Porfiria• Prader-Willi sendr.• Turner sendr.• Wolfram (DIDMOAD) sendr.• Diğerleri |
| HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin. | |

Tip 1 Diabetes Mellitus

İmmün aracılıklı diyabet (Tip 1A):

Pankreas beta hücrelerinin hücresel kaynaklı otoimmün hasarlanması sonucunda oluşur. Hücresel immün hasarın belirteçleri olan adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları, tirozin fosfotaz IA-2 ve IA-2b otoantikorları hastaların % 85-90'ında bulunur. Aynı zamanda hastalığın DQA ve DQB genleri ile bağlantılı olarak kuvvetli HLA ilişkisi vardır ve DRB genlerinden etkilenir. Bu HLA-DR/DQ alelleri hastalığa predispozan veya hastalıktan koruyucu olabilir. Tip 1 diyabette beta hücresi yıkım hızı hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Yenidoğanlarda ve çocuklarda beta hücre yıkımı hızlıyken, erişkinlerde daha yavaştır. Çocuklar ve genç erişkinler hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz tablosu ile karşımıza çıkabilirler. Erişkin yaşta ise stres durumlarında ciddi hiperglisemi ya da ketoasidoz tablosuna dönüşebilen açlık hiperglisemisi vardır. Rezidüel beta hücre fonksiyonu erişkinleri yıllarca ketoasidoz tablosundan koruyabilir. İmmün aracılıklı diyabet genellikle çocukluk çağı ve adolesan yaş hastalığı olmakla birlikte ileri yaşta da görülebilir. Beta hücresinin immün aracılıklı yıkımına zemin hazırlayan genetik faktörlerin yanında net olarak açıklanamayan çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Tip 1 diyabetik hastalarda obezite nadirdir. Obezite varlığı hastalık tanısını dışlamaz. Tip 1 diyabetli hastalar Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara da yatkındır.

İdiopatik diyabet (Tip 1B):

Tip 1 diyabetin bazı formlarının etiyojisi saptanamaz. Hastaların kalıcı olarak insülinopenisi olsa da, otoimmüniteye ait immünolojik kanıt yoktur. Bu form kuvvetli olarak kalıtsaldır, HLA ilişkisi yoktur (2).

Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabetli olguların % 90-95'ini oluşturur. Diyabetin bu tipinde insülin direnci ve göreceli bir insülin eksikliği vardır. Beta hücresi, artan insülin ihtiyacını karşılayamaz duruma geldiğinde hastalık aşikar hale gelir. Hastalığın oluşumuna birçok çevresel ve genetik etken katkıda bulunur. Spesifik etyoloji aydınlatılamazken, beta hücrelerinin immün aracılıklı yıkımı yoktur. Yaş, obezite ve sedanter yaşam biçimi tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunur. Tip 2 diyabetli hastalarda akut miyokard infarktüsü veya ciddi bir enfeksiyon gibi bir stres faktörü olmaksızın ketoasidoz tablosu nadirdir. Diyabetin bu formunda hastaların çoğunluğu obezdir. Hipergliseminin kademeli olarak artış göstermesi ve hastalığın başlangıcında klasik semptomların hasta tarafından hissedilecek kadar şiddetli olmaması nedeniyle hastalar uzun yıllar tanı almayabilirler. Bu nedenle tip 2 diyabetliler tanı anında makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi açısından artmış risk altındadırlar. Kilo kaybı ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile insülin direncinde iyileşme olsa da nadiren tam olarak normale dönüş olur (2).

Diğer Diyabet Tipleri

Beta hücresinin genetik defektleri: Diyabetin bazı formları beta hücresi fonksiyonlarında monogenetik defektler ile ilişkilidir. Diyabetin bu formları erken yaşta (genellikle 25 yaşın altında) ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterizedir. Maturity onset diabetes of the young (MODY) olarak adlandırılan bu formda insülin salgısı bozulurken, insülin etkisinde bozukluk yoktur ya da çok azdır. Otozomal dominant geçişlidir. Diğer aile bireylerinde diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir. Bugüne kadar farklı kromozomlardaki 6 gen lokusunda anormallik saptanmıştır. En sık görülen form 12. kromozomda hepatosit nükleer faktör HNF-1 α olarak tanımlanan bir hepatik transkripsiyon faktörünün mutasyonu ile ilişkilidir (MODY3). İkinci bir form ise kromozom 7p'de glukokinaz geninde mutasyonlar ile ilişkilidir ve defektif bir glukokinaz molekülüne neden olur (MODY2). Glukokinaz glukozu glukoz-6-fosfata çevirir ve böylece beta hücresi

tarafından insülin salgısı uyarılır. Yani glukokinaz beta hücresi için adeta bir glukoz sensörü görevi görür. Glukokinaz genindeki defekt nedeniyle insülin salgısı için çok daha yüksek plazma glukoz seviyeleri gereklidir. Üçüncü form ise kromozom 20q'da HNF-4 α geninde mutasyonla ilişkilidir (MODY1). HNF-4 α , HNF-1 ekspresyonunun regülasyonunda yer alan bir transkripsiyon faktörüdür. İnsülin promotör faktör-1 (IPF-1) gen mutasyonu MODY4, HNF-1 gen mutasyonu MODY 5, nöro D1 gen mutasyonu MODY6 olarak bilinmektedir. Neonatal diyabete neden olan beta hücresinin bir diğer genetik defekti ZAC/HYAMI imprintidir. Beta hücresi potasyum kapılı kanal defekti ise kalıcı neonatal diyabete neden olmaktadır.

Diyabet ve sağlıkla ilişkili olarak mitokondriyal DNA'da nokta mutasyonlar saptanmıştır. En sık görülen mutasyon tRNA lösin geninde 3243. pozisyonundadır ve A-G transisyonuna yol açar (2,5).

Birkaç ailede proinsülinin insüline dönüştürülmesinde bozukluğa yol açan, otozomal dominant geçişli genetik anormallikler saptanmıştır. Sonuçta oluşan glukoz intoleransı orta derecededir. Benzer olarak, bazı ailelerde mutant insülin molekülü üretimi neticesinde reseptör bağlanmasında bozulma olduğu saptanmıştır (2).

İnsülin etkisinde genetik defektler: Diyabetin ender görülen nedenleri arasında insülin etkisindeki genetik bozukluklardan kaynaklanan sebepler de vardır. İnsülin reseptör genindeki mutasyonlar nedeniyle ciddi hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile karakterize metabolik bozukluklar ortaya çıkar. Bazı hastalarda bu mutasyonlara Akantosis nigrikans eşlik eder. Tip A insülin rezistansı olarak adlandırılan sendromda, kadınlarda hiperinsülinemi ile birlikte büyük, kistik overler ve virilizasyon bulgularına rastlanılır. Leprechaunism ve Rabson-Mendenhall sendromları ise pediatrik yaş grubunda, insülin reseptör genindeki mutasyonlar nedeniyle insülin reseptör fonksiyonlarının azalması ve sonuçta ciddi insülin direnci ile karakterize iki formdur. Hastalarda tipik yüz görünümü, diş-tırnak bozuklukları ve pineal bezde hiperplazi gibi değişiklikler olur. İnsülin reseptörünün yapı ve fonksiyonunda bozukluğun saptanmadığı lipoatrofik diyabete ise reseptör sonrası sinyal yollarında bir lezyon nedeniyle insülin etkisi yetersizdir.

Egzokrin pankreas hastalıkları: Pankreasta yaygın hasarlanmaya neden olan her türlü hastalık diyabete neden olabilmektedir. Pankreatit, travma, pankreatektomi ve pankreas karsinomu örnek verilebilir. Karsinomlarda pankreasın küçük bir kısmının tutulumu bile diyabet gelişimine neden olabilir. Bu durum beta hücre kitlesinin azalmasının yanı sıra başkaca mekanizmaların da karsinomda etkili olduğunu düşündürmektedir. Kistik fibrosis ve hemakromatozis beta hücre hasarı ve insülin salgısının bozulması sonucunda diyabete neden olur. Fibrokalkülöz pankreatopati ve pankreatik fibrosis diyabete neden olan diğer egzokrin pankreas patolojileridir.

Endokrinopatiler: Birçok hormon insülin etkisini antagonize ederek diyabete zemin hazırlar. Büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve epinefrinin gereğinden fazla salgılanması diyabet gelişimine neden olmaktadır. Somatostatin ve aldosteron salgılayan adenomlar hipokalemiye neden olarak insülin salgısını inhibe ederler. Kontrainsüliner hormon fazlalığına ikincil diyabette, endokrinopatiye neden olan tümörün çıkarılması ya da durumun ortadan kaldırılması ile hipergliseminin normalize olması tipiktir.

İlaç- kimyasal madde ilişkili diyabet: Birçok ilaç insülin salgısını bozarak ya da insülin direncini tetikleyerek glukoz intoleransına neden olmaktadır. Vacor (fare zehiri) ve pentamidin beta hücresinde direkt toksik hasar oluşturarak diyabete neden olmaktadır. Nikotinik asit ve glukokortikoidler insülin etkisini bozarlar. İnterferon α alan hastalarda adacık hücre otoantikoru geliştiği, bu nedenle ciddi insülin eksikliği ortaya çıktığı rapor edilmiştir.

Enfeksiyonlar: Virusların beta hücre hasarlanması yaparak diyabete neden oldukları bilinmektedir. Konjenital rubella, koksakivirus B, sitomegalovirus, adenovirus ve kabakulak virusu bu viruslar içerisinde yer almaktadır.

İmmün aracılıklı nadir nedenler: Santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığı olan Stiff-Man sendromu aksiyal iskelette katılık, ekstremitelerde ağrı

spazmlar ile karakterizedir. Hastalarda glutamik asid dekarboksilaz otoantikorları yüksek titrede pozitifdir. Hastaların üçte birinde diyabet gelişmektedir.

Anti-insülin reseptör antikorları, hedef dokularda insülin reseptörünü bloke ederek diyabete neden olmaktadır. Bazı hastalarda ise insülin agonisti gibi davranarak hipoglisemiye neden olurlar. Sistemik lupus eritematozus gibi bağ dokusu hastalıklarında bu tip otoantikorlara rastlanılabilmektedir. Diğer insülin direnci durumlarında olduğu gibi anti-insülin reseptör antikoru taşıyan hastalarda akantozis nigrikans sıklıkla bulunur. Tip B insülin rezistansı olarak adlandırılmaktadırlar.

Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu gibi birçok kromozomal anormalikte beta hücresi yokluğuna ikincil diyabete rastlanılmaktadır (2).

3. GESTASYONEL DIABETES MELLITUS

Tanım

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gebelikte kazanılan ya da ilk kez farkına varılan glukoz intoleransıdır. Glukoz intoleransı olguların büyük çoğunluğunda doğum sonrası kaybolmakla birlikte, bu durumun doğumla ortadan kalkması ya da devam etmesi tanı için şart değildir (2). Gebelikte fetoplasental üniteden salgılanan kontrainsüliner hormonlar nedeniyle hedef organlar olan karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığı azalmaktadır. Hedef organlardaki insülin direnci gelişimine karşılık beta hücresinin yetersiz insülin salgısı hiperglisemiye neden olmaktadır (2).

GDM hafif veya ciddi hiperglisemi ile prezente olabilir. Ciddi hiperglisemi çoğunlukla gebelik öncesinde tanınmamış overt diyabeti işaret etmektedir. Genellikle açlık hiperglisemisi olmayan GDM'li kadınlarda doğum sonrası öglisemi durumuna dönüş olurken, yaşamlarının sonraki beş-on yıllık döneminde diyabet gelişim riski % 50 seviyesindedir (6).

3.1. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebe bir kadının hemen her organ sisteminde önemli anatomik ve fizyolojik değişiklikler gerçekleşir. Bu uyum mekanizmaları konsepsiyondan hemen sonra başlar ve doğuma kadar devam eder. Doğum sonrasında hemen hemen tümüyle gebelik öncesi duruma dönüş olur. Değişikliklerin temel amacı fetoplasental ünitenin metabolik gereksinimlerini karşılamak, gelişen fetüsün beslenmesini sağlamaktır.

Fetoplasental ünite maternal-fetal enerji metabolizmasını iki yolla etkilemektedir. Birincisi plasental hormonlar yolu ile temel enerji kaynağı olarak karbonhidratlar yerine lipidlerin kullanılmasının sağlanması, ikincisi ise glukoz, lipid ve aminoasitlerin transplasental geçişinin kontrolüdür. Plasenta glukoz, aminoasitler ve keton cisimlerini fetusa rahatça geçirirken, büyük lipidler için geçirgen değildir.

Gebeliğin erken döneminde metabolizmadaki değişimler sonucunda maternal yağ dokusu genişler, insülin duyarlılığı artar ve hipoglisemiye eğilim olur. Özellikle emezis nedeniyle gıda alımı yeterli olmayan kadınlar, nokturnal hipoglisemi ve ketozise meyillidirler. Gebeliğin geç döneminde ise maternal metabolizma birincil olarak plasental hormonlar tarafından etkilenir ve insülin direnci tabloya hakimdir. İnsülin direncine neden olan hormonlar fetüsün yeterli enerji kaynağına sahip olması için hem glukoz hem de lipid metabolizmasını etkiler. Ağırlığı artan ve besin sunumuna bağımlı olan fetüs için maternal metabolizmada gelişen değişiklikler büyük önem taşır. Maternal metabolizmadaki başlıca değişiklik, primer enerji kaynağı olarak karbonhidratlar yerine lipidlerin tercih edilmesidir. Annede karbonhidrat kullanımını azalırken, lipoliz artar ve maternal yağ dokusu kitlesi azalır. Glukoz büyük ölçüde fetusa sunulurken, anne temel enerji kaynağı olarak gliserolü, serbest yağ asitlerini ve ketonları kullanır (7,8).

Annede açlık ve tokluk dönemleri arasında, serum glukoz ve insülin seviyelerinde büyük değişiklikler olur. Açlık döneminde glukoz fetüs için saklanırken, anne alternatif enerji kaynaklarını kullanır. Örneğin bir gecelik açlık sırasında fetusa sürekli glukoz sunumu nedeniyle maternal serum glukoz seviyeleri hızla düşerken (Açlık glukoz seviyeleri gebelik öncesi duruma kıyasla % 10-20 daha düşüktür.), lipoliz nedeniyle plazma keton ve serbest yağ asitlerinde artış olur. Bu durum “hızlanmış açlık” (accelerated starvation) olarak isimlendirilir (8). Tokluk sırasında ise gelişen insülin direnci nedeniyle geçici hiperglisemi görülür.

Maternal metabolizmanın yeniden programlanmasında en önemli faktör plasental hormonlardır. Maternal insülin direnci gelişimi, fetoplasental üniteden salgılanan diyabetojenik hormonların artış göstermesi nedeniyledir. Gebelik haftası ilerledikçe insülin direncinde artış olur. Human plasental laktojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve prolaktin insülin direncine neden olan en önemli insülin karşıtı hormonlardır. Gelişen insülin direncine yanıt olarak pankreas beta hücrelerinde hiperplazi oluşur ve insülin salgısı artar. İkinci ve üçüncü trimesterde insülin bağımlı glukoz kullanımını yarı yarıya azalırken, insülin salgısı iki-üç kat artış gösterir. Bu durum, insülin karşıtı hormonların direkt hiperglisemik etkilerine ek

olarak, reseptör düzeyinde insülin etkisini azaltmalarından kaynaklanmaktadır (9-11). İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri enerji metabolizmasının düzenlenmesi, hücre proliferasyonu ve doku diferansiyasyonu için gereklidir.

Sonuçta gebelikte yakıt olarak daha çok serbest yağ asitleri, trigliseridler ve keton cisimleri kullanılır, glukoz ve aminoasitler fetüs için saklanır, protein katabolizması azaltılır.

3.2. Gestasyonel Diyabet Fizyopatolojisi

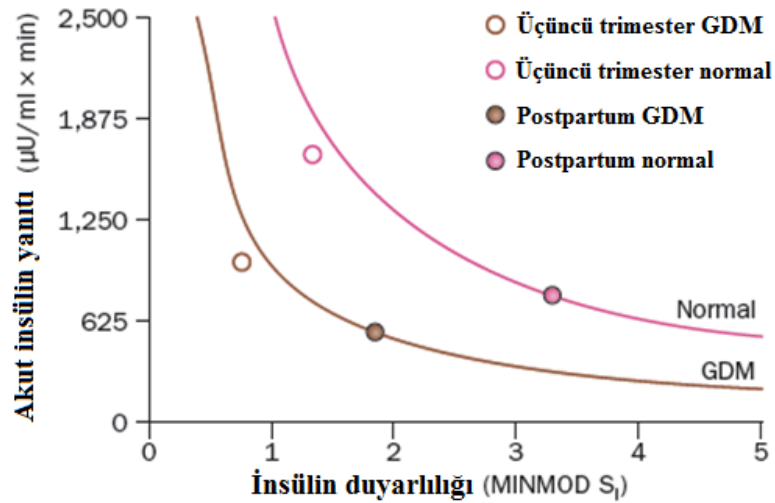
İnsülin kas, karaciğer ve yağ dokusunda enerji moleküllerinin kullanımını ve depolanmasını düzenleyerek metabolizmanın homeostazında kritik rol oynamaktadır. Fizyolojik insülin konsantrasyonunun periferik dokularda etkin olmaması durumu ise insülin direnci olarak tariflenmektedir. Pankreatik beta hücreleri, dokuların insüline yanıtının azaldığı insülin direnci durumunda serum glukoz dengesinin sağlanması için sekresyon kapasitelerini arttırmaktadırlar. İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve obezitede olduğu gibi GDM'nin de en önemli özelliğidir.

GDM gelişiminin nedeni, gebeliğin ikinci yarısında fetoplental üniteden salgılanan kontrainsülin hormonlar nedeniyle insülin direncinin artışı ve artan insülin ihtiyacına karşılık pankreatik beta hücrelerinin yeterli salgı yanıtı verememesidir. Human plasental laktojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve prolaktin diyabetojenik duruma neden olan önde gelen plasental hormonlardır (12,13). İnsülin duyarlılığının azalması nedeniyle, ikinci trimester başında glukoz intoleransı belirginleşir.

Pankreatik beta hücrelerinin salgı yetersizliğine neden olan mekanizmalar üç başlık altında incelenebilir. Birincisi pankreatik beta hücrelerinin artan insülin ihtiyacına karşı yetersiz salgı yanıtıdır. Bilhassa glisemik uyarıya insülin salgısının birinci fazı bozulur (14). Bu grup, GDM'lilerin büyük çoğunluğunu oluşturur. Obezite ve kronik insülin direnci patogenezi merkezi rol oynar. İnsülin duyarlılığının konsepsiyon öncesi dönemden başlayarak seri şekilde ölçüldüğü

araştırmalarda, GDM'li kadınlarda gebelik öncesi dönemde de insülin direncinin olduğu ve ikinci trimesterde belirginleştiği saptanmıştır. Bu tespit gestasyonel diyabetin büyük oranda kronik insülin direnci zemininde geliştiğini ortaya koymaktadır. GDM'li gebelerde doğum sonrasında da insülin direncinin devam ettiği şekil 1'de gösterilmiştir (15,16,17). Uzun süre devam eden yüksek insülin ihtiyacı beta hücresinde oksidatif stres ve amiloid birikimine neden olarak apoptosisi indüklemektedir. Beta hücresi kitlesinin progresif olarak azalması uzun vadede hiperglisemi ve diyabetin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (18). İkinci durum serumda bulunan otoantikörler (anti-islet cell, anti-GAD) nedeniyle beta hücresinin immün aracılıklı hasarıdır. GDM'lilerde otoantikör pozitifliği % 10'lar seviyesindedir. Bu gruptaki hastalar çoğunlukla gebelik öncesinde devam eden insülin rezervi sayesinde tanı almamış tip 1 diyabetli bireylerdir (19,20). Bu grupta gebelikte gelişen insülin direnci nedeniyle insülin ihtiyacı artar ve glukoz intoleransı belirginleşir. Pankreatik beta hücrelerinin yetersizliğine neden olan üçüncü durum ise, beta hücresindeki genetik defektler nedeniyle yetersiz insülin salgısı ve hiperglisemi ile karakterizedir. Bu hasta grubundaki kadınlar maturity-onset diabetes of the young (MODY) subtiplerinden olabilirler. Tüm GDM'lilerin % 1-5'ini oluşturmaktadır (21,22). GDM açısından risk faktörü taşımayan, zayıf yapılı kadınlarda GDM ortaya çıktığı takdirde otoimmünite ve beta hücre fonksiyonlarını bozan genetik defektler akla gelmelidir.

şekil 1. GDM ve sağlıklı gebelerde insülin duyarlılığı ve salgısı ilişkisi



Sonuçta kontrainsülinler hormonlar nedeniyle gelişen insülin direnci ve artan insülin gereksinimine karşılık beta hücrelerinin çeşitli nedenlerle yetersiz salgı fonksiyonu GDM'ye neden olmaktadır.

3.2.1. D Vitamini ve İnsülin Duyarlılığı

D vitamininin etkileri, klasik ve klasik olmayan etkiler olarak ikiye ayrılabilir. Klasik etkisi kalsiyum, fosfor homeostazı ve kemik metabolizması üzerinedir. İmmün sistem aktivasyonu ve glukoz metabolizmasındaki rolü ise klasik olmayan etkilerinden bir kaçıdır (23). Son yıllarda literatürde 25-OH D vitamini yetersizliğinin kronik hastalıklarla olan ilişkisini ortaya koyan önemli çalışmalar yer almaktadır. 25-OH D vitamini düzeyi yetersiz bireylerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm, inme, metabolik sendrom ve diyabet gelişim riskinde artış saptanmıştır (24-31). Ginde ve arkadaşları tarafından yapılan, yaşlı populasyonun 25-OH D vitamini düzeylerine göre beş gruba sınıflandırıldığı NHANES 3 çalışmasında, serum 25-OH D vitamini düzeyi 20 ng/ml altında olan grup ile serum 25-OH D vitamini 40 ng/ml ve üzeri değerlere sahip populasyon karşılaştırıldığında, 25-OH D vitamin düzeyi düşük olan grupta, kardiyovasküler hastalıklara ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada diyabetli hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riski 25-OH D vitamini düzeyleri ile ters orantılı bulunmuştur (24). Parker ve arkadaşlarının 1990-2009 yıllarında yapılmış 28 bağımsız, kesitsel, olgu kontrollü ve kohort çalışmaların meta analizinde (99.745 hasta) yüksek serum 25-OH D vitamini düzeyleri ile diyabet gelişiminde % 55, kardiyovasküler hastalık gelişiminde % 33, metabolik sendrom gelişiminde % 51'lik düşüş tespit edilmiştir (32). Von Hurst ve arkadaşlarının, 25-OH D vitamini takviyesinin non-diyabetik ancak insülin direnci gelişmiş kişilerdeki etkisini ele alan randomize, plasebo kontrollü çalışmasında 25-OH D vitamini takviyesi yapılan grup açlık glukoz düzeyleri, plasebo alan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamış ancak açlık insülin düzeylerinde belirgin düşüş tespit edilmiştir (33).

Son dönemde D vitamininin gebelikte plasental fonksiyonlar, glukoz homeostazı, inflamatuvar süreç üzerindeki etkileri ilgi ile incelenmektedir.(34) Gebelikte 25-OH D vitamini eksikliği durumunda TNF α , IL-6, IFN γ gibi

proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde ve endotel disfonksiyonuna neden olan oksidatif strese artış saptanmıştır (35,36). Maternal 25-OH D vitamini düzeyinin < 20 ng/ml olan kişilerde, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve GDM gelişim riskinde artış saptanmıştır. Shu-Qin Wei ve arkadaşları tarafından yapılan 25-OH D vitamini düzeyleri ile GDM gelişiminin araştırıldığı 12 çalışmanın (5615 hasta) meta analizinde serum 25-OH D düzeyi < 20 ng/ml olan gebelerde GDM gelişiminin 1.38 kat fazla olduğu bulunmuştur (37). 25-OH D vitamini eksikliğinin, erken gebelikte bozulmuş insülin üretimi ve insülin direnci gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koyan araştırmalar bulunmaktadır (38).

D vitamini bir çok mekanizma ile GDM gelişimini etkilemektedir. İlki 1,25-dihidroksivitamin D3 pankreatik beta hücrelerinde D vitamini reseptörüne bağlanarak beta hücrelerinin fonksiyonlarını ve sekresyon kapasitesini artırır. İkincisi, D vitamini insülin reseptör yapımını uyararak kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır. Son olarak D vitamini, beta hücresinde ve insülin duyarlı dokularda, insülin aktivitesi için gerekli olan intrasellüler ve ekstrasellüler kalsiyum dengesini etkiler (29,39-41).

Yakın dönemde H.Mozaffari-Khosravi ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada GDM tanısı alan hastalara post partum yüksek doz 25-OH D vitamini enjeksiyonu sonrasında, kontrol grubuna göre insülin direnci belirteçlerinde belirgin olarak düşme saptanmıştır. İnsülin duyarlılığında iyileşme izlenmiştir (42).

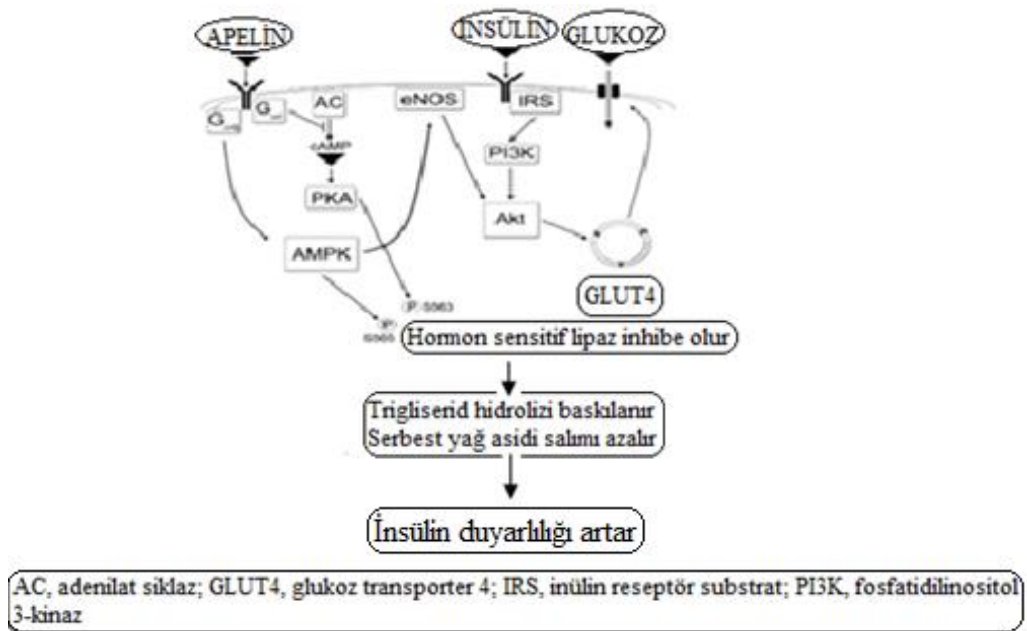
3.2.2. Apelin ve İnsülin Duyarlılığı

Adipoz doku protein yapısında bir çok sitokin üreterek metabolizma üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır. Leptin, adiponektin, tümör nekroz faktör α , interlökin 6, resistin, visfatin ve apelin adipositokinler arasında sayılmaktadırlar. Apelin, APJ olarak bilinen endojen ligandı ile G protein kenetli reseptöre bağlanarak etki eden bir biyoaktif peptiddir (43). Apelin anjiogenezis ve glukoz homeostazında önemli rol oynamaktadır. İnsülin duyarlı dokular olan kas, karaciğer ve yağ dokusunda apelin reseptörleri eksprese edilmektedir (44). Son dönemde yapılan çalışmalarda apelinin insülin direnci ile olan ilişkisi incelenmektedir. Apelinin farelerde yapılan

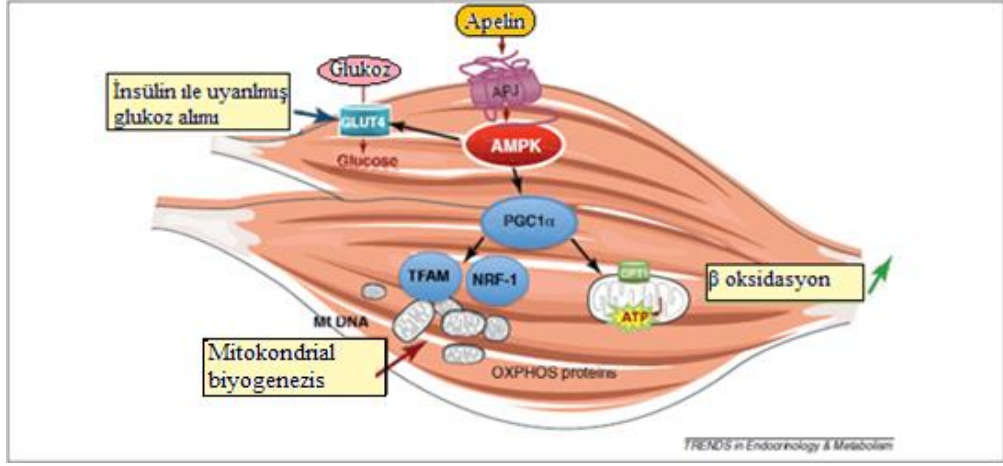
araştırmalarda insülin duyarlı dokularda glukoz kullanımını arttırması, insülin direnci yönetiminde umut verici bir hedef molekül olduğunu düşündürmektedir (44).

Kas ve yağ dokusu apelinin en fazla etkileşim içerisinde olduğu dokulardır. İn vitro ortamda TNF alfa ile insülin direnci oluşturulmuş adipositlere apelin enjeksiyonu sonrasında, adipositlerde glukoz alımının arttığı izlenmiştir. Apelinin bu etkiyi AMP-aktive protein kinaz (AMPK) ve endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) yolu ile sitoplazmadan plasma membranına GLUT4 translokasyonu teşvik ederek sağladığı tespit edilmiştir. Yine apelin yağ dokusunda hormon sensitif lipaz inhibisyonu ile trigliserid hidrolizini önleyerek sistemik dolaşıma serbest yağ asidi salınmasını engellemektedir (Şekil 2) (45). Apelin kas dokusunda ise AMPK aktivasyonu ile peroksizom proliferatör aktive reseptör γ koaktivatör 1 α (PGC1 α) ekspresyonunu arttırır. Bu sayede kas dokusunda glukoz alımı, beta oksidasyon, nükleer respiratör faktör 1 (NRF1) ve mitokondrial transkripsiyon faktör A (TFAM) düzeyi artar. NRF-1 ve TFAM ise mitokondrial biyogenezisi ve oksidatif fosforilasyon kapasitesini arttırırlar (Şekil 3) (46,47). Yapılan çalışmalarda apelin verilmesi ile obez ve insülin direnci gelişmiş farelerde, kas hücresi mitokondrisinde oksidatif fosforilasyon kapasitesinin ve yağ oksidasyonunun arttığı, beyaz adipoz doku kitlesinin azaldığı, kahverengi yağ dokusunda termogenezisin arttığı ve tüm bunların sonucunda insülin duyarlılığının iyileştiği saptanmıştır (Şekil 4) (47,48).

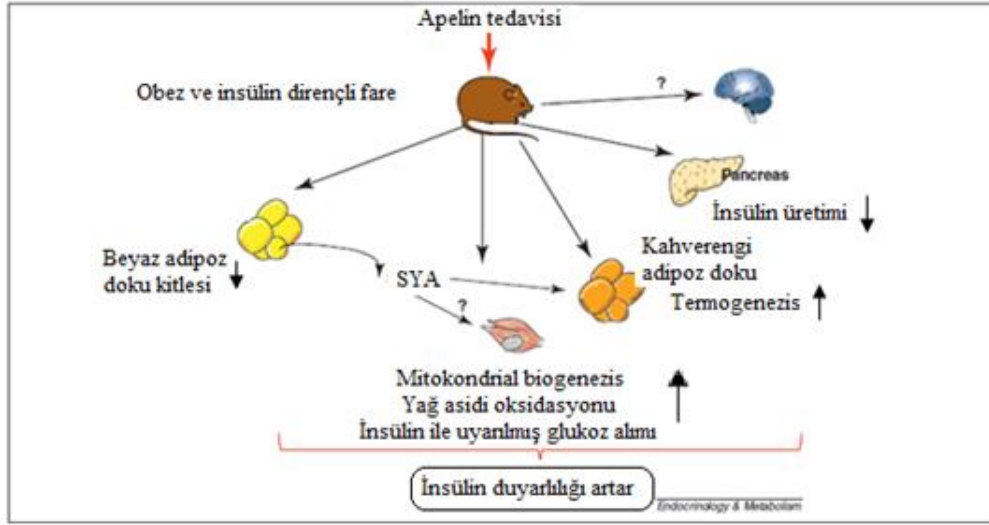
Şekil 2. Apelin ve adiposit ilişkisi



Şekil 3. Apelin'in kas dokusu üzerine etkileri



Şekil 4. Apelin'in obez ve insülin direnci gelişmiş faredeki etkileri



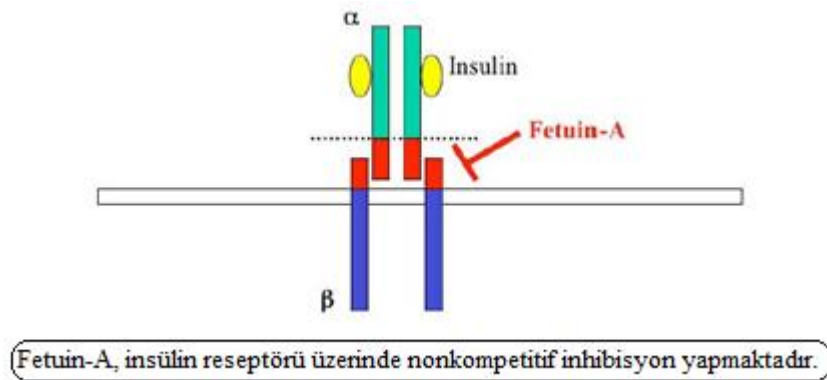
Bilindiği üzere gebelikte insülin direnci gelişimi optimal fetal beslenmenin sağlanması içindir. Bu doğrultuda apelinin gebelik metabolizması üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Telejko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, normal glukoz toleransa sahip gebeler ile GDM'li gebelerin serumda, subkutan yağ dokuda, visseral yağ dokuda ve plasenta dokusunda apelin ve APJ mRNA seviyeleri bakılmış, apelinin GDM süreci ile ilişkisi incelenmiştir. Apelin ve apelin reseptör ekspresyonunun metabolik parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi tespit edilmemekle birlikte, plasenta dokusunda apelin mRNA ekspresyonunun adipoz

dokuya kıyasla on kat fazla olduğu saptanmıştır. Bu sonuç apelinin, normal bir fetal gelişimin sağlanması için gerekli olan plasental damarlanmanın ve kan akımının düzenlenmesinde önemli rol oynadığını işaret etmektedir (49,50).

3.2.3. Fetuin-A ve İnsülin Direnci

Diyabet yetersiz insülin salgısı ve hedef dokularda insülin direnci ile karakterizedir. İnsülin etkisini hedef dokularda intrinsek tirozin kinaz aktivitesi içeren reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir. İnsülinin reseptörüne bağlanması ile hücre içinde bir çok metabolik ve mitojenik etki ortaya çıkar. İnsülin sinyal mekanizmasına etki eden birçok molekül saptanmıştır. Yapılan hayvan çalışmalarında, fetuin-A'nın kas ve karaciğer dokusunda insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve sinyal iletimini inhibe ederek insülin direncine neden olduğu saptanmıştır (51). Fetuin-A obezite, karaciğer yağlanması, insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olduğu düşünülen, memelilerde bolca bulunan bir serum proteindir (52,53). İlk kez 1944'te tanımlanmıştır (54). Plasenta ihmal edilirse büyük ölçüde karaciğerden sentezlenir ve yağlı karaciğerde fetuin-A yapımının arttığı tespit edilmiştir (Şekil 5) (51,53,55).

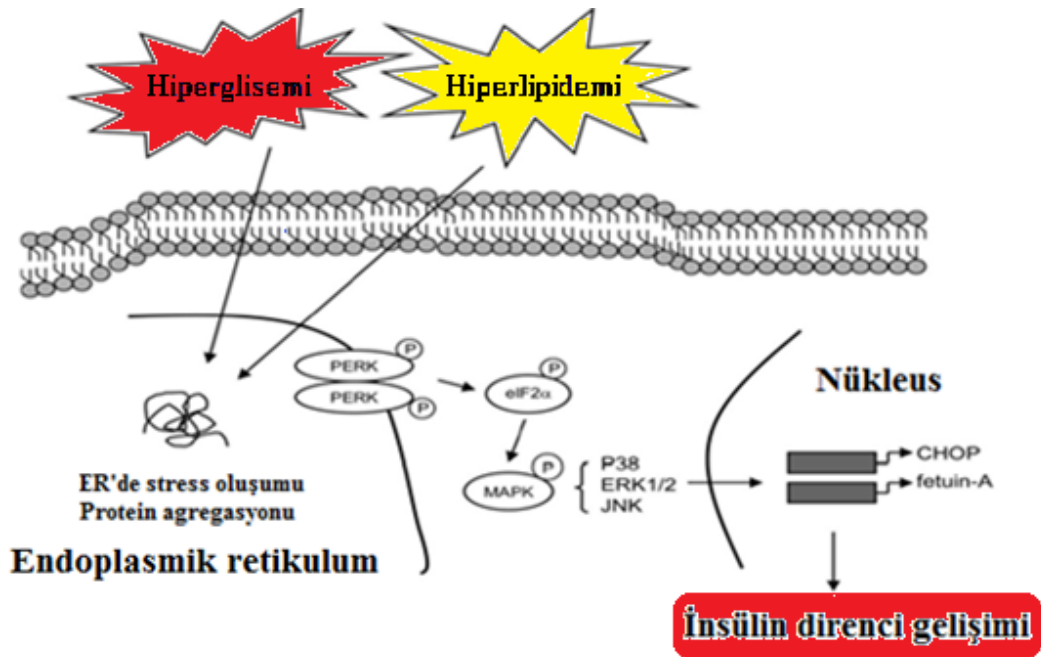
Şekil 5. Fetuin- A ve insülin reseptör inhibisyonu



Farelerde diyet ile indüklenen obezitede, artmış karaciğer yağlanması ile fetuin-A mRNA ekspresyonunun da arttığı tespit edilmiştir (56,57). Fetuin-A yapımını hangi faktörlerin düzenlediği tam olarak aydınlatılamamakla birlikte son

çalışmalarda serbest yağ asitlerinin nukleer faktör κ B yolu ile fetuin-A promotor bölgesini uyararak (58), yüksek glukoz alımının da ERK1/2 aktivasyonu ile fetuin-A ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir (59). Hem hiperlipidemi hem de hiperglisemi endoplasmik retikulumda (ER) stress oluşturarak protein agregasyonuna neden olurlar ve fetuin-A yapımını arttırmaktadırlar (Şekil 6) (60,62).

Şekil 6. Endoplasmik retikulumda gelişen stressin fetuin-A ve insülin direncine etkisi

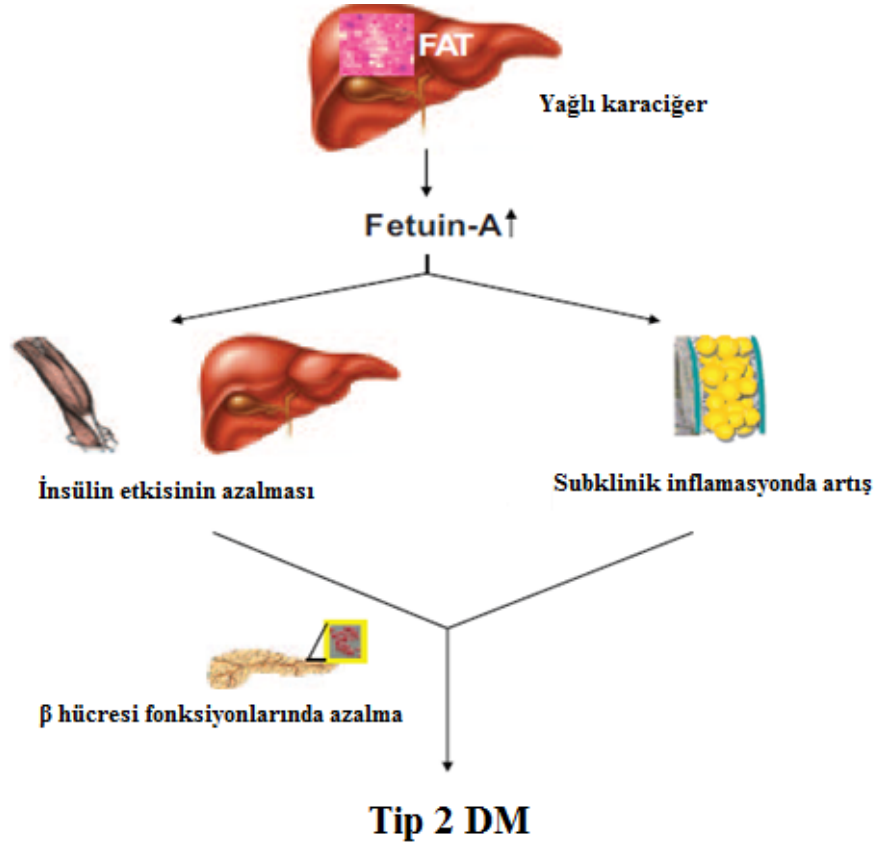


Tip 2 diyabetik farelerin ER stres inhibitörleri ile tedavisi sonucunda hipergliseminin normal seviyelere döndüğü, karaciğer yağlanması azaldığı, kas, karaciğer ve adipoz dokuda insülin etkisinin artarak, insülin duyarlılığının iyileştiği saptanmıştır (61). Horng-Yih Ou ve arkadaşları tarafından yapılan hepatosit hücresi kültürü çalışmasında, endoplasmik retikulumda thapsigarjin ile stres oluşturulması ile fetuin-A yapımının arttığı tespit edilmiştir (62).

İnsan fetuin-A geni kromozom 3q27 de tespit edilmiştir. Aynı kromozom lokusu tip 2 diyabet ve metabolik sendroma yakınlıktan da sorumlu tutulmuştur (63,64). Yağlı karaciğerde fetuin-A yapımının artması neticesinde insülin duyarlı

dokularda insülin etkisi bozulur. Bir süre sonra gelişen insülin direnci ve inflamasyon nedeniyle beta hücresi fonksiyonları zayıflar ve tip 2 diyabet ortaya çıkar (Şekil 7) (65)

Şekil 7. Fetuin-A'nın hedef dokulardaki etkisi



Norbert Stefan ve arkadaşları tarafından yapılan bir prospektif kohort çalışmada, yüksek serum fetuin-A düzeyinin diğer risk faktörlerinden bağımsız şekilde tip 2 diyabet gelişimi ile güçlü ilişkisi olduğu saptanmıştır (65).

Normal gebelik seyrinde insülin direncinde artış olur ve GDM'lilerde bu durum daha belirgindir. GDM'de gelişen insülin direnci ile fetuin-A'nın ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kalabay ve arkadaşlarının, fetuin-A düzeyinin insülin direnci parametreleri ile ilişkisini ele aldıkları araştırmalarında, GDM'lilerde kontrol grubuna göre, çok daha yüksek serum fetuin-A seviyeleri izlenmiştir. Maternal serum fetuin-A düzeyinin, insülin direncinin indirekt

göstergeleri olan açlık C-peptid konsantrasyonu ve C-peptid/glukoz oranı ile pozitif yönde korelasyonunu saptamışlardır (66). Buradan hareketle fetuin-A'nın tip 2 diyabetin yanı sıra GDM patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir.

3.3. Gestasyonel Diyabet Sıklığı

2011 yılında IDF tarafından tüm Dünyada diyabet prevalansı % 8.3 olarak açıklanmıştır. Avrupa kıtasında yaklaşık 53 milyon erişkinin diyabetli olduğu bilinirken, erişkin yaşta diyabet prevalansı % 6.7 olarak belirtilmiştir. Ülkemizde 2010 yılı içerisinde gerçekleştirilen TURDEP 2 çalışmasında Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının % 13.7'ye ulaştığı saptanmıştır (67). Dünya çapındaki diyabet hastalarının % 90-95'ini tip 2 diyabetliler, % 5-10'luk kısmını ise tip 1 diyabetli hastalar oluşturmaktadır. Her yıl yaklaşık olarak 78 bin çocuk tip 1 diyabetli popülasyona eklenmektedir. Diyabet sıklığına paralel olarak, anne yaşının yükselmesi ve obezitenin artış göstermesi nedeniyle gebelikte anne ve fetus için önemli komplikasyonlara neden olan GDM sıklığı da hızla artmaktadır. Ülkeler arasında farklı sonuçlar olmakla birlikte gelişmiş ekonomilerde GDM sıklığı % 1,7-11,6 arasında tahmin edilmektedir (69). Yılda 200.000' den fazla gebelik gestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (2). Tüm gebeliklerin yaklaşık olarak % 1,3 ünde gebelik öncesi dönemde diyabet saptanmaktadır (68). Gestasyonel diyabet gebelerin yaklaşık % 7 sini (% 1-14) etkilerken, genç ve obez kadınlarda sıklık giderek artmaktadır (69). Yeni tanı kılavuzlarında belirlenen glukoz eşiklerinin düşürülmesi ve bir tek yüksek değerün müspet kabul edilmesi ile önümüzdeki yıllarda yapılacak prevalans çalışmalarında gestasyonel diyabet sıklığı artış gösterecektir (70).

3.4. Tarama Endikasyonları, Tanı Testleri ve İzlem

American Diabetes Association (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) önerilerine göre ilk prenatal muayenede GDM açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Gebelik öncesinde tanı almamış tip 2 diyabetli bireyleri ortaya çıkarmak için aşağıdaki “**yüksek risk**” gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında diyabet araştırması (75 g glukozlu OGTT ile) yapılmalı ve standart tanı kriterlerine göre yorumlanmalıdır. Test sonucu negatif ise 24-28. haftada OGTT tekrarlanmalıdır.

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Glukozüri
- Birinci derece akrabalarda diyabet

TEMED (2011) kılavuzunda aşağıda “**düşük risk**” grubuna dahil olan gebelerde 24-28. haftalarda GDM açısından araştırma yapılması önerilmiştir. ADA daha önceki önerilerinde düşük risk grubundaki gebelerde diyabet taraması yapılmasını gerekli görmezken, **2013 yılı kılavuzunda** diyabet tanısı almamış **tüm gebelerde** 24.-28. haftalarda 75 gr OGTT ile tek aşamalı tarama yapılması gerektiğini vurgulamıştır (2).

- Yaşı <25 olan
- Gebelik öncesi kilosu normal olan
- Diyabet riski düşük bir etnik gruba mensup olan
- Glukoz intoleransı öyküsü bulunmayan
- Daha önceki gebeliklerinde obstetrik komplikasyonu olmayan gebeler diyabet açısından düşük riskli kabul edilmektedir.

GDM'nin annede diyabet gelişim riskini ele alan önceki araştırmalara kıyasla, maternal glukoz intoleransının perinatal komplikasyonlar üzerindeki risk artışına odaklanan Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) çalışmasında maternal hiperglisemi düzeyi ile perinatal riskler (yüksek doğum ağırlığı, sezaryen

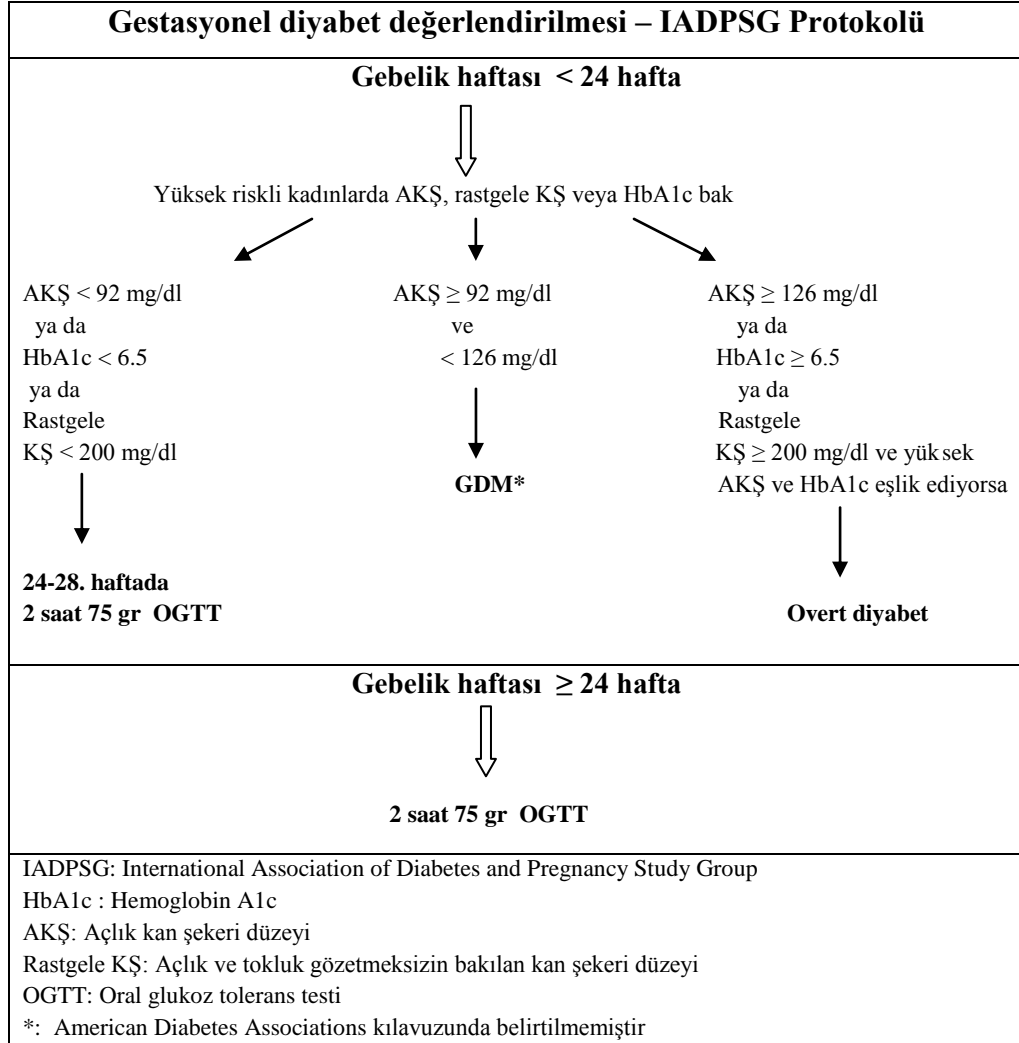
doğum, erken doğum, preeklampsi, distosi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı) arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Belirgin diyabetik düzeyde olmayan ılımlı maternal hiperglisemi seviyelerinin de önemli perinatal sorunlara neden olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2) (71). Bu sonuçlardan yola çıkarak International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) GDM tanısı için yeni kriterlerin belirlenmesi gerektiğini vurgulamış, 2008 yılında GDM tanısı için HAPO çalışması baz alınarak yeni kriterler oluşturmuştur. Maternal hipergliseminin bebek sağlığı üzerindeki olumsuz sonuçlarını önlemek için önceki iki aşamalı tarama ve tanı testlerinin yetersiz kaldığını, bu nedenle GDM tanısında yeni kriterlerin temel alınması gerektiğini vurgulamıştır.

IADPSG yüksek riskli kadınların ilk prenatal vizitte standart kriterlere göre taranması ve tanı alması gerektiğini, tüm gebelerde 24-28. haftada 75 g glukozlu OGTT ile tek aşamalı diyabet araştırmasının yapılmasını önermiştir (Tablo 3,4) (72).

Tablo 2. HAPO çalışması- perinatal sonuçlar

| | GDM gebelerde sıklık % | Sağlıklı gebelerde sıklık % | Sıklık değişimi % |
|---|---------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Preeklampsi | 9.1 | 4.5 | 4.6 |
| Erken doğum (<37 hf) | 9.4 | 6.4 | 3 |
| Sezaryen doğum | 24.4 | 16.8 | 7.6 |
| Omuz distosisi | 1.8 | 1.3 | 0.5 |
| Neonatal yoğun bakım ihtiyacı | 9.1 | 7.8 | 1.3 |
| Neonatal hipoglisemi | 2.7 | 1.9 | 0.8 |
| Makrozomi | 16.2 | 8.3 | 7.9 |
| 90 persantil üzerinde cord C-peptid düzeyi | 17.5 | 6.7 | 10.8 |
| 90 persantil üzerinde vücut yağ oranı | 16.6 | 8.5 | 8.1 |

Tablo 3. Gestasyonel diyabet değerlendirilmesi – IADPSG Protokolü



Tablo 4. Gestasyonel diyabet tanı kriterleri

| IADPSG ve ADA'ya göre GDM tanı kriterleri (75 gr OGTT ile) | |
|--|---------------------------|
| Açlık | ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/l) |
| ya da | |
| 1. saat | ≥ 180 mg/dl (10 mmol/l) |
| ya da | |
| 2. saat | ≥ 153 mg/dl (8.5 mmol/l) |
| IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group ADA: American Diabetes Associations | |

Serum glukoz değerlerinden birinin belirtilen sınırlarda olması GDM tanısını koydurmaktadır.

3.5. Komplikasyonlar

Fetal komplikasyonlar

GDM anne ve bebekte önemli sağlık problemlerini beraberinde getirir. Gebelik sırasında en önemli riskler fetus ile ilgilidir. Makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, doğumsal anomaliler, solunum zorluğu sendromu fetusa ait komplikasyonlardır (Tablo 5) (78,79).

Makrozomi GDM ile ilişkili görülen en sık komplikasyondur. Doğum ağırlığının > 4000 gr olan ya da haftasına göre doğum ağırlığı 90 persantil üzerinde olan bebekler makrozomik olarak adlandırılmaktadır. GDM’de makrozomi insidansı % 18-29’dur. Maternal hiperglisemi, obezite, ileri anne yaşı ve multiparite makrozomi açısından en önemli risk faktörleridir. Makrozomi gelişiminde maternal glukoz seviyesi önemli rol oynar. Maternal hiperglisemi aşırı miktarda glukozun fetusa geçişine neden olarak fetus pankreasından insülin salgısını uyarır. Maternal hiperglisemi ve fetal hiperinsülinemi fetus için anabolizan etki gösterir ve fetusta aşırı büyümeye neden olur. Makrozomi doğum sırasında asfiksi, omuz distosisi, klavikula fraktürü ve erb paralizisi gibi bir dizi komplikasyona da predispozisyon yaratır. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için GDM’lilerde gereken durumlarda 39. hafta tamamlanmadan sezaryen doğum tercih edilir. Uzun vadede makrozomik bebekler diyabet ve metabolik sendrom gelişimi açısından da artmış risk altındadırlar (73,74).

Tablo 5. Gestasyonel diyabetin fetus üzerine etkileri

| |
|--|
| • Kötü glisemik kontrol ile makrozomi ve ölü doğum riski artar. |
| • Doğum travması riski artar |
| • Neonatal hipoglisemi riski artar |
| • Çocuklarda, genç erişkin çağda obezite ve/veya diyabet gelişim riski artar |

Postpartum dönemde çoğu kez gözden kaçırılan bir komplikasyon ise fetal pankreatik hiperplaziye ikincil gelişen neonatal hipoglisemidir. GDM’li annelerin bebeklerinde % 24’ünde neonatal dönemde serum glukoz seviyeleri 30 mg/dl’nin altına düşmektedir (75). Neonatal hipoglisemiden korunmak için postpartum dönemde erken emzirme (30 dk içerisinde) önerilmelidir.

Maternal komplikasyonlar

Hipertansiyon, pre-eklampsi, obezite, polihidramnios GDM'li annelerde görülme sıklığı artmış komplikasyonlardır. Pre-eklampsi maternal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. GDM tanılı gebelerde pre-eklampsi sıklığı genel popülasyona kıyasla artmıştır. Hipertansiyon, mikroalbuminüri, böbrek işlev bozukluğu ve obezite pre-eklampsi için diğer risk faktörleridir. GDM'li gebeler pre-eklampsi düşündürülen semptomlar (Baş ağrısı, görme bulanıklığı, sağ üst kadrant/epigastrik ağrı) açısından uyarılmalı, düzenli kan basıncı kontrolleri yapılmalı ve yakın izlenmelidirler (78).

Obezite, tip 2 diyabet ve GDM tanılı gebelerde yaygındır. Bununla birlikte non-diyabetik antenatal popülasyonda da obezite sıklığı giderek artmaktadır. Maternal obezitenin konjenital anomaliler, ölü doğum, pre-eklampsi ve GDM açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir (79). Bu nedenle tüm kadınlar için gebeliğin erken döneminde hedef vücut ağırlıkları belirlenmeli, gebelik öncesinde vücut kitle indeksi $>27 \text{ kg/m}^2$ olanlarda ikinci trimesterde kalori alımı 25 kcal/kg/gün olacak şekilde kısıtlanmalıdır (80).

GDM öyküsü olan kadınlar sonraki yaşamlarında tip 2 diyabet gelişimi açısından riskli popülasyonu oluştururlar. Bir çalışmada GDM'li kadınlarda postpartum dönemde beş yıl içerisinde diyabet gelişme riski % 47 olarak belirtilmiştir. Aşağıdaki risk faktörlerini taşıyan kadınlarda postpartum dönemde diyabet riski artmıştır.

- Gebeliği sırasında kan şekeri regülasyonu için insülin kullanımı gereken
- Gebelik öncesi vücut ağırlığı yüksek olan
- Gebeliğin erken döneminde glukoz intoleransı olan
- Yüksek açlık glukoz seviyesi olan kadınlar diyabet gelişimi açısından riskli popülasyonu oluşturmaktadır (5,76).

GDM'nin ve komplikasyonlarının tedavisinde anahtar nokta optimal maternal glisemik kontrolün sağlanmasıdır. Gestasyonel diyabet açısından riskli popülasyonda yer alan gebelere gebeliğin başında tarama testleri yapılmalı, gebelik süresince yakın izlenmeli ve tüm gebelere üçüncü trimester başında OGTT uygulanmalıdır. Hastalara gebelik süresince glisemik kontrolün önemi basit ve anlaşılır şekilde anlatılmalı, istenmeyen gebeliklerden kaçınmaları vurgulanmalıdır (78).

3.6. Tedavi

Antepartum Bakım

Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz

Yeni tanı GDM tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri ilk yapılması gerekenlerdir. Tüm GDM'li kadınlar bu konuda uzman bir diyetisyen tarafından değerlendirilmelidir. Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz konusunda destek sağlanan kadınlarda insülin gereksiniminin daha az olduğu, HbA1c seviyelerinin daha düşük seyrettiği ve makrozomi sıklığının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (83). Annenin vücut ağırlığı ve boyuna göre bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisi önerilmektedir. Günlük enerji ihtiyacının % 35'ini yüksek lif içeren kompleks karbonhidratlar oluşturmalıdır. Bu sayede serum glukoz seviyesi dengelenerek antidiyabetik tedavi ihtiyacı ötelenir. Günlük kalori ihtiyaçları gebelik öncesi normal kilolu annelere 35 kcal/kg, fazla kilolu ve obez annelere 25 kcal/kg olacak şekilde kısıtlanırken, ketonürik olunmamasına dikkat edilmelidir (84,85). Kontraendike durum olmadığı takdirde günlük hafif-orta tempoda 20-30 dakikalık yürüyüşler önerilmelidir (86). Dikkat edilmesi gereken nokta; tedavide bir-iki haftalık bir gecikme dahi fetüs için risk oluşturabilir, bu nedenle kan şekeri yakından izlenmeli, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz ile hiperglisemi sürekli özellik gösteriyorsa medikal tedavi geciktirilmemelidir.

Düzenli glukoz monitörizasyonu

GDM izleminde nutrisyonel destek sağlandıktan sonra ikinci basamağı kendi kendine kapiller kan glukoz takibi oluşturmaktadır. Kan glukozu takibinde optimal sıklık henüz net olarak belirtilmemekle birlikte açlık, 1.saat ve 2.saat değerlerini

içeren günde 4-6 kez ölçüm yapılmalıdır. Hedef değerler açlık için <95 mg/dl, 1.saat için <140 mg/dl, 2.saat için <120 mg/dl'dir. Hedef değerler içerisinde seyreden kadınlarda ölçüm sıklığı azaltılabilir. Açlık ve 1.saat kan glukozu değerlerinin makrozomi ile yakından ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz ile kan glukozu seviyesi hedef değerlerin üzerinde seyreden kadınlara medikal tedavi verilmelidir (86).

Medikal tedavi

Doğurgan çağıdaki kadınların almakta olduğu tedaviler gebelik ile birlikte tekrar değerlendirilmelidir. Fetüs için risk oluşturabilecek tedaviler kesilmeli, gebelikte tecrübe edilen ilaçlar kullanılmalıdır (Tablo 7) (78). Tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri sonrasında hedef kan şekeri değerlerine ulaşamayan kadınlarda, perinatal komplikasyonları minimize etmek için medikal tedavi düşünülmelidir. Geleneksel olarak eksojen insülin uygulaması farmakolojik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Oral antidiyabetiklerden gliburid ve metforminin teratojenik olduğu düşünülmemekle birlikte GDM'de oral antidiyabetik ajanlardan kaçınılması önerilmektedir. Gebeliklerinin ilk sekiz haftasında diyet, insülin ve sulfonilüre ile tedavi edilen 332 tip 2 diyabetli kadının retrospektif analizinde anlamlı bir yan etkiye rastlanılmamıştır. Gliburid beta hücresi üzerindeki spesifik reseptörüne bağlanarak potasyum bağımlı kanalları uyarır ve beta hücresinden insülin salgılanmasını sağlar. İnsülin salgılanması sonrasında hepatik glukoneogenez suprese olur ve periferik dokularda glukoz kullanımı artar. Gliburid plasentayı geçmeyen ve fetal insülin seviyelerini etkilemeyen tek sulfonilüredir (87). Oral antidiyabetiklerin GDM'de kullanımı konusunda yapılan iki randomize çalışmada, gliburid ve metformin, insülin ile karşılaştırılmıştır. Perinatal yan etkiler açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Gliburid alan kadınların % 4'ünde hedef kan şekeri değerlerine ulaşmak için ek olarak insülin gereksinimi duyulmuştur (88). Benzer bir çalışma, antidiyabetik tedavinin metformine karşılık insülin ile düzenlendiği hastalarda yapılmıştır. Metformin alan grup ile insülin alan grup kıyaslandığında perinatal sonuçlar benzer bulunurken, metformin alan hastaların % 46'sında tamamlayıcı insülin dozlarına ihtiyaç duyulmuştur (88). Metformin hepatik glukoneogenezi baskılar ve periferik glukoz kullanımını arttırır. Bu sayede insülin

duyarlılığını iyileştirir. Metformin kadın infertilitesinin en sık nedeni olan ve hiperinsülinemik insülin direnci ile karakterize olan polikistik over sendromunda (PCOS) primer insülin duyarlılaştırıcısı görevi görür. PCOS nedeniyle metformin tedavisi alan kadınlarda metformine devam edilmesi ile ilk trimester düşüklerinin ve GDM insidansının azaldığı tespit edilmiştir (89). Gebelerde metforminin başlangıç dozu 500-1000 mg/gün'dür. Doz glisemik hedeflere göre titre edilir. Hem insülin hem de metformin alan kadınlarda gebelik sırasında kilo alımının ve insülin ihtiyaçlarının daha düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (88). Diğer taraftan bir diğer çalışmada metformin ile tedavi edilen kadınlarda pre-eklempsi sıklığı, insülin ile tedavi edilenlerden belirgin olarak yüksek saptanmıştır (90).

Tablo 7. ADA ve NICE kılavuzları doğrultusunda gebelikte kullanımı güvenli olan ilaçlar

| | |
|--|---|
| Uzun etkili analog insülin | İnsülin detemir ile yapılmış randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarının beklenmesi ve insülin glarjinin potansiyel mitojenik etkisi nedeniyle ADA ve NICE kılavuzları bazal analog insülin kullanımını önermemektedir. |
| Orta etkili insan insülini (NPH insülin) | Gebelikte kullanımı güvenlidir. |
| Kısa etkili analog insülin (İnsülin aspart- lispro) | Gebelikte kullanımı güvenlidir. |
| Metformin* | Gebelikte ve emzirme döneminde güvenlidir. |
| Diğer oral antidiyabetikler | Gebelikte kesilmelidir. İhtiyaç halinde insülin tedavisine geçilmelidir. |
| ACE inhibitörleri | Teratojeniktir, konsepsiyon öncesinde kesilmelidir. |
| Anjiyotensin reseptör blokerleri | Teratojeniktir, konsepsiyon öncesinde kesilmelidir. |
| Metildopa | Antihipertansif olarak tercih edilen ajandır. |
| Nifedipin, amlodipin, hidralazin, labetolol | Gebelikte ve emzirme döneminde güvenlidir. |
| Diğer beta blokerler | İntrauterin büyüme geriliği riski nedeniyle ilk trimesterde kaçınılmalıdır. |
| Statinler | İlk trimesterde maruziyetleri doğumsal anomalilere neden olduğundan gebelik öncesinde kesilmelidir. Emzirme dönemi sonrasında tekrar başlanabilir. |
| *NICE kılavuzu tarafından önerilirken, ADA tarafından önerilmemektedir. | |
| ADA: American Diabetes Associations, NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence | |

İnsülin tedavisi

GDM'lilerde tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz ile kan glukoz seviyeleri hedef değerlerin üzerinde seyrettiği takdirde insülin tedavisi düşünülmelidir (Tablo 8) (93). Düzenli glukoz ölçümleri rehberliğinde düzenlenen insülin tedavisi diyet ve metabolik ihtiyaçlara göre salgılanan fizyolojik insülin cevabını taklit etmekte, öglisemi sağlamaktadır. Düzenli kan glukozu ölçümünün yanında fetal hiperinsülineminin indirekt göstergesi olan fetal abdominal çevre ölçümleri de tedavinin intensifiye edilmesi konusunda yol göstericidir. Üçüncü trimester başında ölçülen fetal abdominal çevre > 75 persantil üzerinde olan gebelere insülin tedavisi verilmelidir (91,92). Kan glukoz seviyesi hedef değerler içerisinde seyreden ancak fetal abdominal çevresi artmış olan kadınlarda insülin tedavisinin başlanması makrozomik bebek riskini azalttığı saptanmıştır (93). Buna karşılık kan glukoz seviyeleri hedef değerlerin hafif üzerinde seyreden ancak fetal abdominal çevre ölçümü normal olan kadınlarda insülin tedavisi başlanması için izleme devam edilebilir. Böylece iatrojenik intrauterin büyüme geriliğinden kaçınılmış olunur (94).

Tablo 8. ADA'ya göre gebelikte kan glukoz hedefleri

| |
|---|
| Açlık kan glukozu ≤ 95 mg/dl |
| 1. saat tokluk kan glukozu ≤ 140 mg/dl |
| 2. saat tokluk kan glukozu ≤ 120 mg/dl |
| ADA: American Diabetes Associations |

Obezite, etnik karakteristik özellikler ve hiperglisemi düzeyi ile günlük insülin ihtiyacı değişmekle birlikte, GDM'lilerde güncel vücut ağırlıklarına göre 0,7 ü/kg/gün dozunda insülin uygulaması çoğunlukla yeterli olmaktadır. Obez kadınların 2ü/kg/gün dozunda insülin ihtiyacı olabilir. Güncel vücut ağırlığına göre hesaplanan insülin dozunun yarısı basal diğer yarısı da bolus insülin olacak şekilde ayarlanmalıdır. İnsülin uygulanmasında diğer bir method da uyku öncesi yapılan orta etkili NPH insülin dozunu 0,2 ü/kg/gün, yemek öncesi yapılan kısa etkili insülin dozunu 0,25 ü/kg/gün olacak şekilde hesaplayıp üç eşit doza bölmektir. Öğle yemeği öncesi, akşam yemeği öncesi ve uyku öncesi bakılan kan glukoz seviyeleri hedef

değerlerin üzerinde seyrediyor ise NPH (basal insülin) günde iki kez uygulanabilir (95).

İnsülin tipi

Gebelikte kullanılan insülinlerin düşük antijenik özellik göstermeleri önemlidir. İnsülinlerin düşük antijenik yapılı olması insülin otoantikorlarının transplasental geçişini sınırlamaktadır. İnsan insülini en az immünojenik olan insülin preperatıdır. İnsan regüler insülini gebelikte postprandial glukoz kontrolünde standart haline gelmiştir. Yemekten 20-40 dk önce yapılır, uygulandıktan 30-60 dk sonra etkisi başlar, 2-3 saatte pik düzeyine ulaşır ve etki süresi 5-8 saattir. İnsülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin insan insülini ile mukayese edildiğinde hızlı ve kısa etkili analog preperatlarıdır. Sadece lispro ve aspartın gebelerde etkinliği ve güvenilirliği çalışılmıştır. Hem insülin lispro hem de insülin aspart plasentaya minimal geçiş gösterirler ve teratojenik etkileri saptanmamıştır. Neonatal sonuçları regüler insülin ile benzerdir (96). İnsülin aspart ve insülin lispronun etkisi uygulandıktan 5-15 dk sonra başlar, 30-90 dakikada pik etki gösterir ve 4-5 saat etkileri sürmektedir. Kısa etkili insülin analoglarının etkileri hızlı başladığından yemekten beş dakika önce yapılması yeterlidir ve bu sayede hasta uyumu artmaktadır. Ayrıca insülin lispro ve insülin aspart ile postprandial glukoz kontrolü regüler insülinine kıyasla daha iyidir. Premeal ve nokturnal hipoglisemi riski daha düşüktür.

GDM'de açlık glukozunun kontrolü ve bazal insülini yerine koymada esas olarak insan insülini olan NPH kullanılmaktadır. NPH etkisi 1-4 saatte başlar, pik etkisi 4-10 saattir. Etkisi 11-17 saat sonra sona erer. NPH pik etkisi nedeniyle nokturnal hipoglisemiye neden olabilir. Bu nedenle NPH alan gebelere uyku öncesinde hafif atıştırma yapıları önerilmelidir. Uzun etkili insülin analoglarından insülin glargine ve insülin detemirin gebelikte kullanımları kapsamlı şekilde çalışılmamıştır. Ancak 2012 yılında insülin detemirin tip 1 diyabetik kadınlarda güvenli ve etkili şekilde kullanılabileceğini rapor eden çok uluslu araştırmalar sonrasında FDA insülin detemiri gebelik kategorisi C sınıfından B sınıfına almıştır (97,98). İnsülin glarginin in vitro perfüzyon çalışmalarında transplasental geçişi

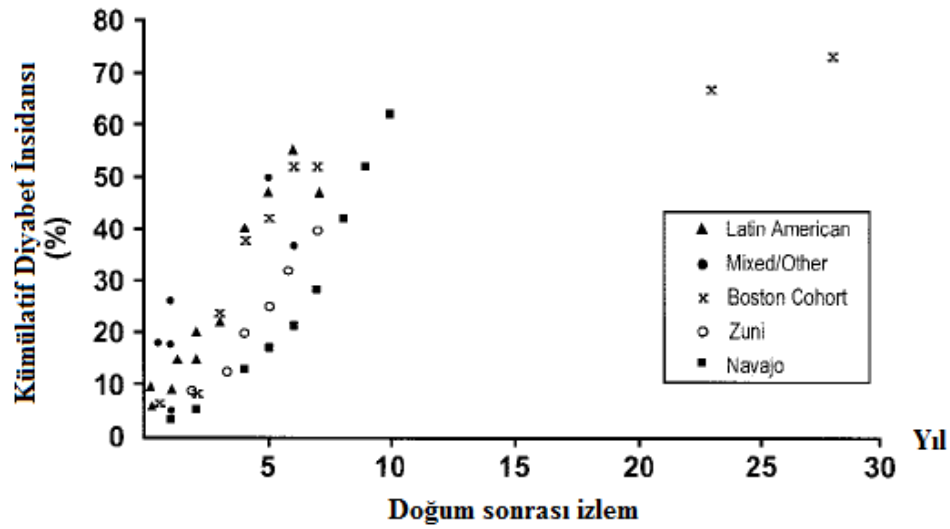
olmazken in vivo araştırmalarda yüksek kan düzeylerinde transplasental geçişi konusunda kaygılar bulunmaktadır (99). İnsülin glargine IGF-1 reseptörüne insan insüline kıyasla altı-on kat fazla bağlandığından mitojenik etki potansiyeli insan insüline göre daha yüksektir. İnsülin glargine IGF-1 reseptörlerini etkileyerek retinal anjiogenez ve plasental fonksiyonlar üzerinde istenmeyen etkiler oluşturabilir. İnsülin detemirin IGF-1 reseptörüne düşük afinitesi olduğundan mitojenik etkisi insan insüline kıyasla daha düşüktür (100)

İntrapartum, Postpartum Bakım ve İzlem

Maternal hiperglisemi, fetal asidemi ve neonatal hipoglisemiye neden olduğundan intrapartum dönemde maternal glukoz kontrolü en iyi şekilde sağlanmalıdır. Plasentanın doğumu sonrasında maternal hormon düzeylerinde hızlı ve önemli değişiklikler olması nedeniyle kan glukozunun yönetiminde de zorluklar yaşanabilir. Birçok protokolda intrapartum kan glukozu kontrolünde glukoz-insülin infüzyonu önerilmektedir (101). The American College of Obstetricians and Gynecologists' ve the American College of Endocrinology's intrapartum kan glukozunu 70-110 mg/dl arasında tutulmasını önermiştir. Maternal glukoz seviyesinin 180 mg/dl'nin üzerinde seyrettiği durumlarda neonatal hipoglisemi riskinin arttığı belirtilmektedir. Tip 1 diyabetiklerde yapılan araştırmalarda doğumun latent fazında öglisemi sağlamak için sürekli bazal insülin infüzyonu ihtiyaı olurken, doğumun aktif fazında insülin ihtiyaı neredeyse sıfırlanır, hatta öglisemi sağlamak için glukoz infüzyonuna gereksinim olmaktadır (102).

Doğum sırasında kan glukoz seviyelerinde ve insülin ihtiyaçlarında hızlı değişiklikler olduğundan kapiller kan şekeri sık bakılmalıdır. Kapiller kan glukozu doğumun latent fazında iki-dört saatte bir, aktif fazında ise bir-iki saatte bir bakılmalıdır. Sadece diyet ve egzersiz ile kan glukoz seviyesi hedef değerler içerisinde seyretmiş GDM'li gebelerin çoğunlukla insülin infüzyonu ihtiyaı olmayacağından, kapiller kan glukozu hastaneye yatışlarında ve 4-6 saat sıklıkla bakılabilir (102).

Postpartum dönemde GDM'li annelerin yaklaşık olarak %10'u doğumdan sonra da diyabetik kalırlar. Bu nedenle GDM'li hastaların kan glukoz düzeyleri hastaneden ayrılmadan önce bakılmalıdır. Uzun süreli izlem çalışmalarında, doğum sonrası on yıllık dönemde GDM'li annelerde tip 2 diyabet gelişim riski % 50 seviyesinde olduğu gösterilmiştir (Şekil 8) (103). GDM öyküsü olan kadınlara doğumdan altı hafta sonra (bir-dört ay arasında) OGTT yapılmalı, diyabet ve prediyabet açısından en az üç yılda bir tarama testlerine devam edilmelidir.



Şekil 8. GDM sonrası kümülatif diyabet insidansı

Düzenli egzersiz ve sağlıklı beslenmeyi içeren yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo verilmesi anneleri postpartum dönemde diyabet gelişiminden koruyucu en önemli faktördür (103). Son olarak, annelere emzirmenin bebek ve anne sağlığı için önemi vurgulanmalıdır. Emzirme annelerde vücut yağ oranını azaltır, günlük 300-400 kcal kayıp sağlar, annede ve bebekte diyabet gelişimini engeller.

4. ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM

Araştırmamız olgu kontrollü kesitsel bir araştırma olarak tasarlandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul komitesinin 10.05.2012 tarihli 2012/17-23 numaralı kararı ile çalışmamız için etik kurul onayı alındı. Araştırmamız 01 Eylül 2012- 31 Mart 2013 tarihleri arasında yapıldı.

4.1. Araştırma Grubu

Araştırma grubunu, gestasyonel diyabet tanısı almış gebeler, benzer yaş ve gebelik haftası aralığındaki sağlıklı gebeler ve benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı gebe olmayan kadınlar olmak üzere 40'ar kişilik üç farklı grup oluşturdu. Araştırmaya dahil edilen gebeler, DEÜTF Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde izlenen ve OGTT taraması için DEÜTF Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine yönlendirilen 24-30 haftalık gebe kadınlardı. Araştırmaya katılmaya gönüllü olan gebeler, OGTT sonucuna göre gestasyonel diyabeti olanlar ve sağlıklı gebeler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Araştırma grubunda yer alan sağlıklı gebe olmayan kadınlar da DEÜTF Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine rutin kontrol ve muayene için gelen ve araştırma protokolüne uygun benzer yaş aralığındaki sağlıklı kadınlardan oluşturuldu. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onam alındı ve araştırma sırasında Helsinki bildirgesine uyuldu.

Araştırmaya dâhil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olmak
- 24-30. gebelik haftasında olmak
- Araştırmaya katılmak için gönüllü olmak

Araştırma dışı bırakma kriterleri;

- Malignite tanısı olması
- Sistemik bir hastalığın olması (karaciğer ya da böbrek yetersizliği, sürrenal, tiroid ve paratiroid hastalığı, metabolik kemik hastalığı, tip 1 ve tip 2 diyabet, malabsorbsiyon sendromu, bağ dokusu hastalığı)
- Kr. alkol kullanımı olması
- İkiz gebelik olması
- Gebelik öncesi diyabet tanısı olması
- Karbonhidrat metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı olması

4.2. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması

Araştırma grubunun demografik verileri, antropometrik ölçümleri, giyim alışkanlıkları, medikal ve reproduktif öyküleri kayıt edildi. Olguların kan basıncı 15 dakika istirahat sonrasında Erka marka tansiyon aleti ile manuel yöntemle ölçüldü. Vücut ağırlıkları hafif giysilerle, ayakkabıları çıkartılarak ölçüldü. Boy ölçümleri ise standart mezro ile yapıldı. Vücut kitle indeksi kg/m^2 olarak hesaplandı.

Araştırmada gestasyonel diyabet tarama ve tanısı IADPSG kriterlerine göre yapıldı (70). OGTT 75 gram glukozla en az sekiz saat gece açlığı sonrası sabah saatlerinde yapıldı. Hastalara su- şeker solusyonu 10 dk içerisinde içirildi. Kan glukozu ölçümleri için OGTT esnasında 0.dk, 60.dk ve 120.dk'da antekübital venöz kan örneği alındı. Su-şeker solusyonu içimi sonrası emezis gelişen hastalarda test bir sonraki gün tekrarlandı.

Araştırma grubundan en az sekiz saatlik açlık süresi sonrasında açlık kan glukoz tayini için elde edilen kan numunesinden araştırmada belirlenen diğer parametreler için (Açlık insülin, açlık C-peptid, 25-OH D vit., apelin, fetuin-A, hs-CRP, TSH, PTH, kreatinin, GGT, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol) örnek ayrıldı. Olgulardan alınan kan örneklerinden soğuk santrifüj yöntemi (4000 dv/dk, 15 dk) ile serum örnekleri ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri -80 derecede muhafaza edildi. Ayrılan serum örneklerinin yetersiz olması nedeniyle GDM grubunda iki, kontrol kadın grubundan bir olgu çalışma dışına alındı.

4.3. Laboratuvar Ölçümleri

Araştırma grubunun serum fetuin-A (USCN Life Science Inc., China, intra-assay $\text{CV} < \%10$, inter-assay $\text{CV} < \%12$) ve apelin (Raybiotech Inc., USA, intra-assay $\text{CV} < \%10$, inter-assay $\text{CV} < \%15$) seviyeleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Araştırmamızda yer alan açlık kan glukozu, hs-CRP, kreatinin, GGT, ALT, trigliserid, total kolesterol, HDL, Na, K, Ca, P Abbott Diagnostics orijinal kitleri ile Abbott Architect C16000 otoanalizöründe (Illinois, USA) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Açlık insülin düzeyi, PTH, TSH, fT4, fT3 düzeyleri Abbott Diagnostics orijinal kitleri ile Abbott Architect I2000 otoanalizöründe (Illinois, USA), serum 25-OH D vitamini ve açlık C-peptid düzeyi

Roche Diagnostics orijinal kitleri ile Cobas e601 otoanalizöründe (Manheim, Germany) electrochemiluminescence immunoassay yöntemi ile ölçüldü. HbA1c ise Adams HA-8160 Arkray otoanalizöründe (Longfield, England) high-performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi ile ölçüldü. Araştırmamızda yer alan tüm parametreler ISO15189 akreditasyon sertifikasına sahip Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Araştırmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Fonu tarafından desteklendi. (Proje No: 2012.KB.SAG.094)

Hastaların insülin duyarlılığı QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index)'e, insülin direnci HOMA-IR (Homeostasis model assessment)'a göre ve pankreas insülin sekresyonu HOMA-β (homeostasis model assessment-beta)'ya göre hesaplandı.

- QUICKI-IS: $1 / [\log (\text{açlık insülin}) (\mu\text{U/mL}) + \log (\text{açlık glukoz}) (\text{mg/dL})]$ (104).
- HOMA-IR = serum açlık insülin ($\mu\text{U/ mL}$) x serum açlık glukoz (mmol / L) / 22.5 (105).
- HOMA-β = Serum açlık insülin ($\mu\text{U/ml}$)x20) / Serum açlık glukozu (mmol/l) (105).

4.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler PASW Statistics 18 programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; yüzde dağılımları, ortalama ve standart sapma değerleri verilerek sunuldu. GDM, sağlıklı gebe ve gebe olmayan sağlıklı kadınların bağımsız değişkenlerinin karşılaştırılmasında One Way Anova testi yapıldı. Üç grup arasında fark saptanması durumunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak amacıyla Bonferroni düzeltmesi ile post-hoc analiz yapıldı. Pearson's korelasyon analizi ile klinik ve laboratuvar özellikler arasındaki ilişki incelendi. Rölatif riski belirlemek amacıyla GDM ve sağlıklı gebeler arasında lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Sonuçların değerlendirilmesi: %95 güven aralığında % 5 hata payı dikkate alınarak $p < 0.05$ değeri anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Araştırmamıza hasta grubu olarak 38 GDM’li gebe, kontrol grubu olarak 41 sağlıklı gebe ve 39 gebe olmayan sağlıklı kadın dahil edildi. Çalışma olgularının demografik ve antropometrik özellikleri tablo 8’de gösterildi.

| | GDM | Kontrol Gebe | Kontrol Kadın | p |
|--|------------|--------------|---------------|--------|
| | n:38 | n:41 | n:39 | |
| Gebelik haftası | 26,8±1,7 | 26,4±1,6 | | 0,281 |
| Yaş (yıl) | 32± 5,2 | 28±4,3 | 26±3,3 | <0,001 |
| Gebelik sayısı | 2,21 | 1,98 | | 0,346 |
| Parite sayısı | 0,87 | 0,78 | | 0,627 |
| Eğitim düzeyi (≥ 11 yıl) | %34,2 | %34,1 | %100 | <0,001 |
| Kapalı giyim alışkanlığı | %26,3 | %31,7 | %2,5 | <0,001 |
| GDM öyküsü | %13,2 | %2,4 | | 0,098 |
| Annede DM sıklığı | %39,5 | %17,4 | %10,3 | <0,001 |
| BMI kg/m ² (Gebelik öncesi) | 27± 5,4 | 23± 3,85 | 20,1± 2,06 | <0,001 |
| Sistolik TA (mmHg) | 109,7±10,1 | 102,7±11,3 | 100,3±10,1 | <0,001 |
| Diastolik TA (mmhg) | 67,7±8,1 | 62,2±8,6 | 66,1±6,4 | 0,011 |
| Bebek Doğum Ağırlığı (gr) | 3147±559 | 3254±420 | | 0,35 |

Tablo 8. Araştırma grubunun demografik özellikleri

Gestasyonel diyabetli gebelerin HbA1c düzeyi (p<0.001), serum açlık kan glukoz düzeyi (p<0.001), serum açlık C-peptid düzeyi (p=0.002), HOMA insülin direnci indeksi (p=0.024), serum trigliserid düzeyi (p<0.001), serum hs-CRP düzeyi (p<0.001), serum GGT seviyesi (p=0.007) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Gestasyonel diyabetli gebelerin serum açlık insülin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.786). Gestasyonel diyabetli gebelerin serum apelin seviyesi (p=0.017), QUICKI insülin duyarlılığı (p=0.002) ve serum kreatinin seviyesi (p<0.001) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı. Serum fetuin-A, 25-OH D vitamini düzeyi, parathormon ve TSH düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Çalışma olgularının laboratuvar özellikleri tablo 9’da gösterildi.

| | GDM | Kontrol Gebe | Kontrol Kadın | P |
|-------------------------------|-------------|---------------------|----------------------|------------------|
| | n:38 | n:41 | n:39 | |
| HbA1c (%) | 5,39±0,52 | 4,85±0,25 | 5,1±0,21 | <0,001 |
| Açlık KŞ (mg/dl) | 86,71±19,9 | 74,32±7,4 | 88,11±10,6 | <0,001 |
| İnsülin (µIU/ml) | 9,73±5,26 | 8,4±8,84 | 8,2±14,4 | 0,786 |
| Açlık C-peptid (ng/ml) | 2,59±1,14 | 2,2±1,4 | 1,7±0,47 | 0,002 |
| HOMA-IR | 2,1±1,62 | 1,56±1,75 | 1,3±0,54 | 0,024 |
| HOMA-β | 40,58±19,1 | 41,4±41,42 | 24,4±9,09 | 0,012 |
| Quicki | 0,35±0,033 | 0,37±0,035 | 0,37±0,027 | 0,002 |
| Apelin (µg/ml) | 1,99±1,36 | 2,95±1,36 | 2,62±1,67 | 0,017 |
| Fetuin-A (µg/ml) | 85,7±27,4 | 85,4±32 | 94,1±26 | 0,314 |
| 25-OH D vit. (ng/ml) | 19,1±9,08 | 21,5±10,7 | 20,6±8,4 | 0,531 |
| Trigliserid (mg/dl) | 218,5±81 | 178,8±103 | 66,±20 | <0,001 |
| hs-CRP (mg/L) | 7,4±6,1 | 6,2±6,4 | 1,0±1,1 | <0,001 |
| GGT (U/L) | 13±8,6 | 8,6±4 | 11,4±4,9 | 0,007 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,57±0,07 | 0,59±0,09 | 0,68±0,08 | <0,001 |
| Parathormon (pg/ml) | 29,6±13,6 | 29,9±20,3 | 37,6±17,8 | 0,078 |
| TSH (µIU/ml) | 1,45±0,89 | 1,49±0,77 | 1,5±0,78 | 0,965 |

Tablo 9. Araştırma grubunun laboratuvar sonuçları (Değerler X±SD olarak gösterilmiştir)

Serum apelin, fetuin-A ve 25-OH D vitamini düzeyinin diğer klinik ve laboratuvar verileri ile korelasyon analizi tablo 10'da gösterildi. Serum apelin düzeyi ile QUICKI insülin duyarlılığı ($r=0.42$, $p<0.001$) arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptandı. Serum apelin düzeyi ile HOMA insülin direnci indeksi ($r=-0.36$, $p<0.001$), vücut-kitle indeksi ($r=-0.29$, $p<0.001$), açlık serum glukoz düzeyi ($r=-0.23$, $p=0.01$), açlık C-peptid düzeyi ($r=-0.372$, $p=0.001$) ve HbA1c seviyesi ($r=-0.20$, $p=0.023$) arasında negatif yönde bir ilişki bulundu. Serum apelin düzeyi ile yaş, gebelik haftası, açlık insülin düzeyi ve serum hs-CRP düzeyi arasında negatif ya da pozitif yönde bir korelasyon saptanmadı. Serum fetuin-A düzeyi ile vücut kitle indeksi ($r=-0.29$, $p<0.001$) arasında negatif yönde bir korelasyon saptanırken diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Serum 25-OH D vitamini düzeyi ile gebelik haftası ($r=-0.233$, $p=0.039$) ve HbA1c seviyesi ($r=-0.221$, $p=0.016$) arasında negatif yönde bir korelasyon saptanırken, diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

| | | Apelin | Fetuin-A | 25-OH D vitamini |
|----------------------------|---|--------|----------|------------------|
| QUICKI | r | 0.42 | | |
| | p | <0.001 | AD | AD |
| HOMA-IR | r | -0.360 | | |
| | p | <0.001 | AD | AD |
| HOMA-β | r | -0.26 | | |
| | p | 0.004 | AD | AD |
| Yaş | r | | | |
| | p | AD | AD | AD |
| BMI | r | -0.29 | -0.255 | |
| | p | <0.001 | 0.005 | AD |
| Trigliserid/HDL | r | | | |
| | p | AD | AD | AD |
| Açlık C-peptid/ AKŞ | r | -0.26 | | |
| | p | 0.005 | AD | AD |
| Gebelik Haftası | r | | | -0.233 |
| | p | AD | AD | 0.039 |
| AKŞ | r | -0.23 | | |
| | p | 0.01 | AD | AD |
| Açlık İnsulin | r | | | |
| | p | AD | AD | AD |
| HbA1c | r | -0.20 | | -0.221 |
| | p | 0.023 | AD | 0.016 |
| Açlık C-peptid | r | -0.372 | | |
| | p | 0.001 | AD | AD |
| hs-CRP | r | | | |
| | p | AD | AD | AD |

Tablo 10. Serum apelin, fetuin-A ve 25-OH D vitamini düzeyinin diğer klinik ve laboratuvar verileri ile pearson korelasyon analizi (r: korelasyon katsayısı, p:istatistiksel anlamlılık değeri, AD: anlamlı değil)

Serum apelin düzeyinin olgu gruplarında klinik ve laboratuvar verileri ile pearson korelasyon analizi tablo 11’de gösterildi. GDM’li gebe grubunda diğer olgu gruplarına kıyasla serum apelin düzeyi ile QUICKI insülin duyarlılığı ($r=0.82$, $p<0.001$) arasında pozitif yöndeki güçlü korelasyon dikkat çekti. Yine GDM’li gebe grubunda serum apelin düzeyi ile HOMA insülin direnci indeksi ($r=-0.61$, $p<0.001$) arasında negatif yönde bir ilişki izlendi.

| | | GDM | Sağlıklı Gebe | Sağlıklı Kadın |
|----------------------------|---|---------------|----------------------|-----------------------|
| Quicki | r | 0,829 | 0,424 | |
| | p | <0,001 | 0,006 | AD |
| HOMA-IR | r | -0,616 | -0,359 | |
| | p | <0,001 | 0,021 | AD |
| HOMA-β | r | -0,454 | -0,37 | |
| | p | 0,004 | 0,017 | AD |
| Yaş | r | | | |
| | p | AD | AD | AD |
| BMI | r | -0,296 | -0,277 | |
| | p | <0,001 | 0,02 | AD |
| Trigliserid/HDL | r | | | |
| | p | AD | AD | AD |
| Açlık C-peptid/ AKŞ | r | -0,268 | -0,21 | |
| | p | 0,01 | 0,02 | AD |
| Gebelik Haftası | r | | | |
| | p | AD | AD | AD |
| AKŞ | r | -0,504 | | |
| | p | 0,001 | AD | AD |
| Açlık İnsulin | r | -0,614 | -0,37 | |
| | p | <0,001 | 0,017 | AD |
| HbA1c | r | -0,461 | | |
| | p | 0,004 | AD | AD |
| Açlık C- peptid | r | -0,566 | -0,401 | |
| | p | <0,001 | 0,009 | AD |
| hs-CRP | r | | | |
| | p | AD | AD | AD |

Tablo 11. Serum apelin düzeyinin olgu gruplarında klinik ve laboratuvar verileri ile pearson korelasyon analizi

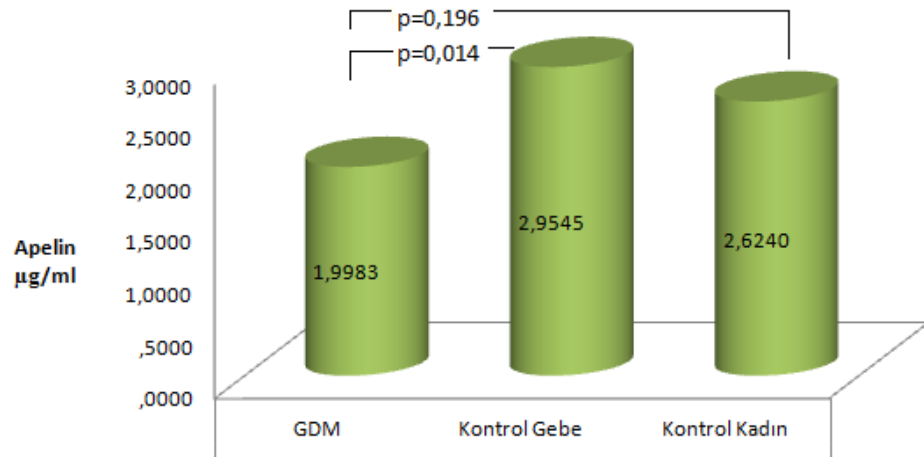
Araştırmamızda GDM’li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında lojistik regresyon analizi tablo 12’de gösterildi. Yapılan modele serum apelin düzeyi, HOMA insulin direnci indeksi, yaş, vücut-kitle indeksi, hs-CRP ve annede diyabet varlığı dahil edildi. Regresyon modeli sonucuna göre serum apelin düzeyinin GDM’e karşı koruyucu olduğu görüldü. Apelindeki 1 birim düşmenin GDM gelişim riskini 1.4 kat arttırdığı saptandı. Modele göre yaş değişkeninin GDM ile ilişkisi incelendiğinde, yaş değişkenindeki 1 birim artış, GDM gelişim riskini yaklaşık 1.2 kat arttırdığı sonucuna varıldı. Lojistik regresyon analizine dahil edilen diğer

değişkenler ile GDM gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

| Risk faktörleri | B | Standart hata | p | RR | Güven aralığı % 95 | |
|-----------------|--------|---------------|------------------|--------------|--------------------|--------|
| | | | | | üst | alt |
| Apelin | -0,504 | 0,256 | 0,04 | 0,604 | 0,366 | 0,997 |
| HOMA-IR | -0,005 | 0,195 | 0,97 | 0,995 | 0,679 | 1,459 |
| Yaş | 0,181 | 0,064 | <0.001 | 1,198 | 1,057 | 1,357 |
| BMI | 0,106 | 0,07 | 0,12 | 1,112 | 0,969 | 1,275 |
| hs-CRP | 0,023 | 0,042 | 0,58 | 1,023 | 0,942 | 1,112 |
| Annede DM | 1,057 | 0,645 | 0,101 | 2,878 | 0,813 | 10,194 |

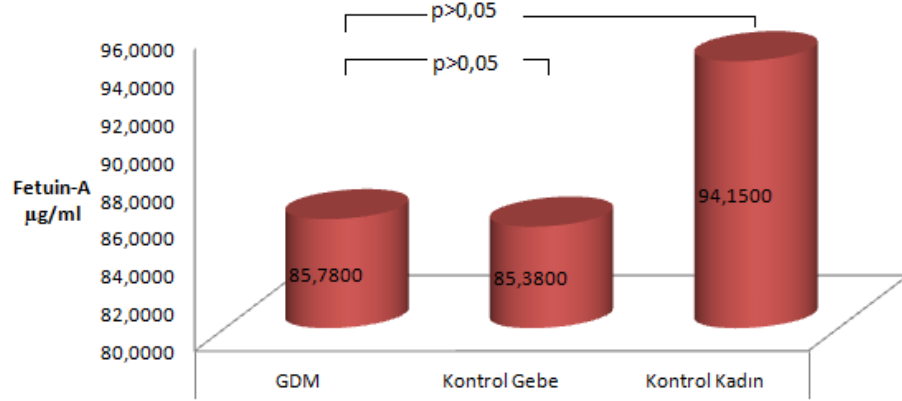
Tablo 12. Regresyon analizi

Her üç gruptaki kadınlar serum apelin düzeyi bakımından karşılaştırıldı (Şekil 9). Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.017$). Yapılan post-hoc analizde bu farkın GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasındaki serum apelin düzeyleri arasındaki farktan kaynaklandığı anlaşıldı. GDM'li kadınlarda serum apelin düzeyi düşük saptandı.

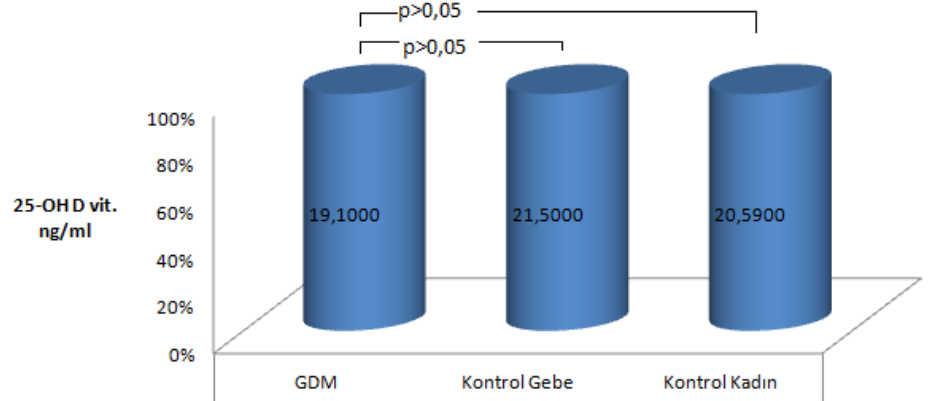


Şekil 9. Gruplara göre serum apelin düzeyi

Her üç grup içerisinde serum fetuin-A ve serum 25-OH D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 10,11).

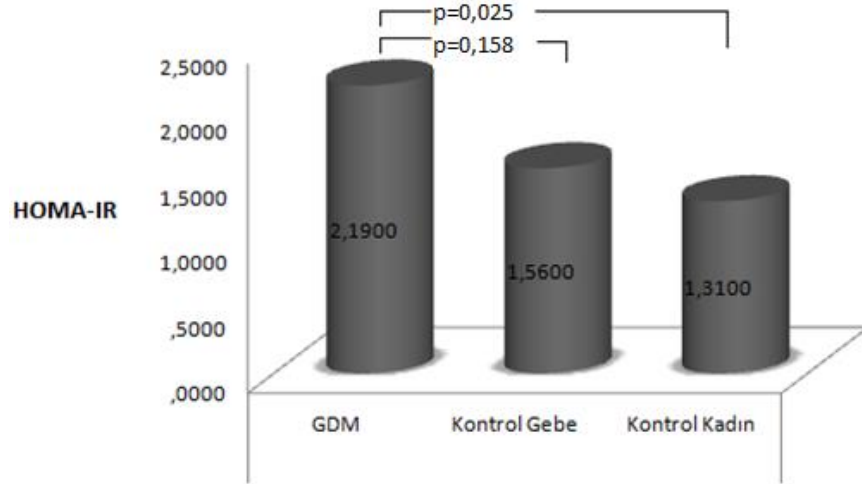


Şekil 10. Gruplara göre serum fetuin-A düzeyi



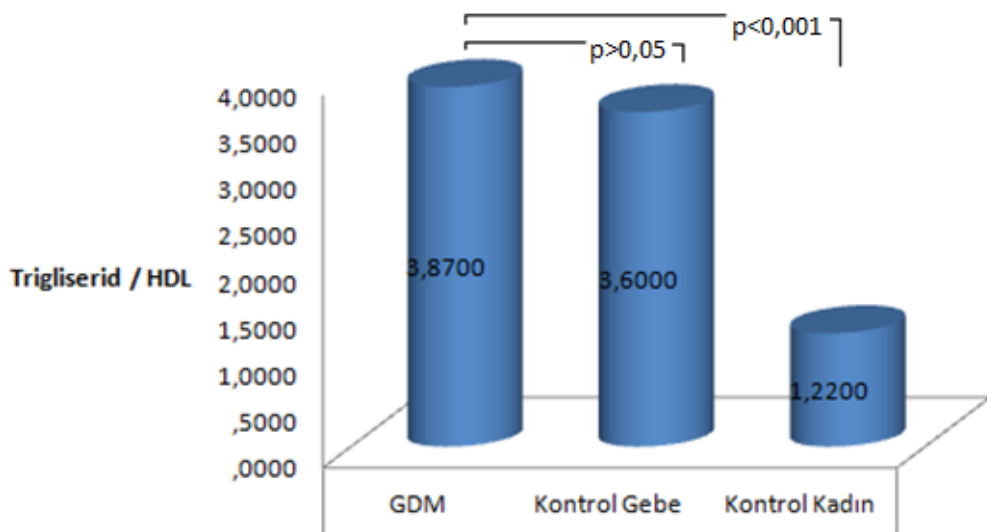
Şekil 11. Gruplara göre serum 25-OH D vit. Düzeyi

Gestasyonel diyabetli gebelerde HOMA insülin direnci indeksi kontrol kadın grubuna göre ($p=0.025$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (Şekil 12).

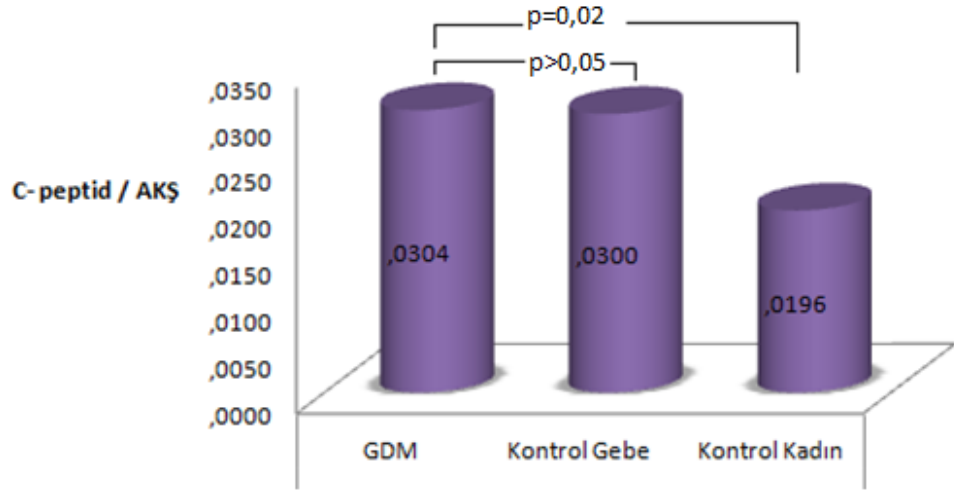


Şekil 12. Gruplara göre HOMA-IR seviyesi

GDM'li gebe grubunda insülin direncinin indirekt göstergelerinden olan trigliserid / HDL oranı ($p<0.001$) ve C-peptid / AKŞ oranı ($p=0.02$) kontrol kadın grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek saptandı (Şekil 13,14).

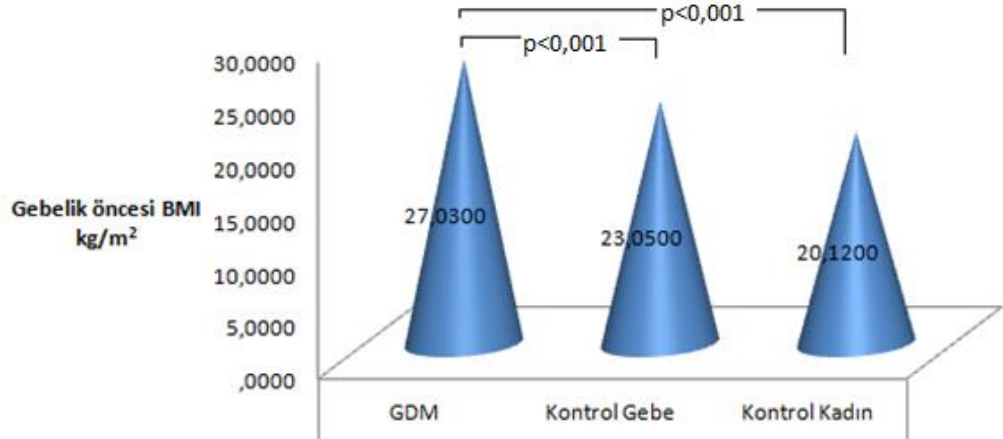


Şekil 13. Gruplara göre trigliserid/HDL oranı



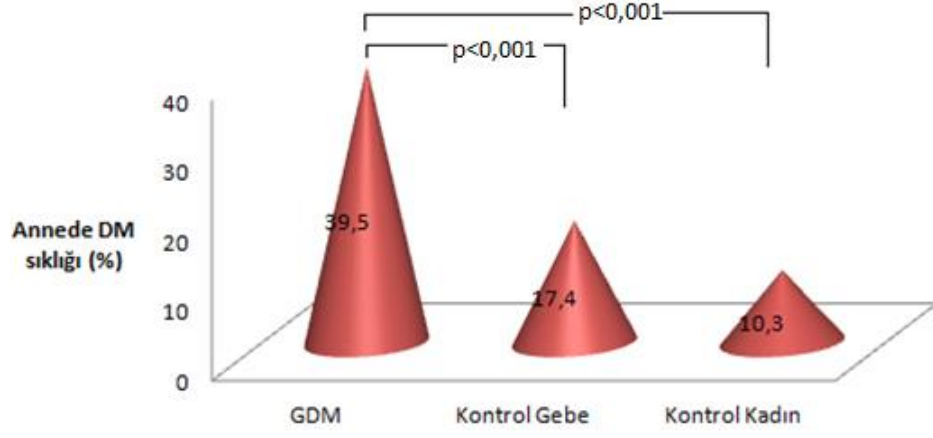
Şekil 14. Gruplara göre C-peptid/AKŞ oranı

Gebelik öncesi vücut-kitle indeksi GDM'li gebe grubunda, kontrol gruplarına kıyasla belirgin olarak yüksek saptandı ($p<0.001$) (Şekil 15).



Şekil 15. Gruplara göre gebelik öncesi BMI

Araştırma grubunda yer alan olguların annelerinde diyabet sıklığı baz alındığında, GDM'li gebe grubunda annede diyabet sıklığı kontrol gruplarına kıyasla belirgin olarak yüksek saptandı ($p<0.001$) (Şekil 16).



Şekil 16. Gruplara göre annede diyabet sıklığı

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

GDM fizyopatolojisinde insülin direnci önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle araştırmamızda insülin direnci ile yakın ilişkisi olduğu düşünülen moleküllerin GDM gelişimine etkileri incelendi. Araştırma sonucunda gebelikte yetersiz apelin yapımının GDM gelişme riskini arttırdığı düşünülürken, D vitamininin ve fetuin-A'nın gestasyonel diyabet ile ilişkisi saptanmadı.

Apelin'in insülin duyarlı dokularda glukoz kullanımını arttırarak insülin duyarlılığını iyileştirdiği hücre kültürü ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir (44,47,48). Araştırmamızda GDM'li gebeler ile kontrol gruplarının serum apelin düzeyleri tespit edilerek insülin direnci parametreleri ile ilişkileri incelendi. Araştırmamızda GDM'li gebelerde serum apelin düzeyi kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde düşük saptandı. Serum apelin düzeyi ile QUICKI insülin duyarlılığı arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptanırken, serum apelin düzeyi ile HOMA insülin direnci indeksi arasında negatif yönde bir korelasyon bulundu. Bu analizler doğrultusunda GDM gelişimi ile serum apelin düzeyi arasında güçlü ve önemli bir ilişki olduğu düşünüldü.

Apelinin plasental kan akımı ve vaskülogenezisde rol olması nedeniyle sağlıklı gebelikte plasentadan yapımının arttığı bilinmektedir (50). Araştırmamızda yer alan regresyon modeline göre gebelikte yetersiz apelin yapımının GDM gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır (RR= 1.4, p=0.04). Buradan hareketle gebelikte yetersiz apelin üretiminin gestasyonel diyabet gelişimini kolaylaştıran bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde apelinin gebelik fizyolojisi ve GDM gelişimi üzerine olan etkilerini ele alan az sayıda çalışma yer almaktadır. Bu konuda yapılmış en yüksek hasta sayısını içeren Telejko ve arkadaşlarının araştırmasına; GDM tanılı 101 ve normal glukoz toleransına sahip 101 gebe dahil edilmiştir. İki olgu grubu arasında serum apelin düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (49). Aynı araştırmada serum apelin düzeyi ile insülin direnci göstergeleri arasında bir korelasyon izlenmemiştir. Telejko ve arkadaşlarının araştırmasında GDM tanı

kriteri olarak WHO kriterleri baz alınmıştır (75 gr OGTT, 0.dk \geq 100, 120.dk \geq 140) (106). Bu durum araştırmada normal glukoz tolerans olarak yorumlanan gebe grubunda da, gestasyonel diyabetli gebelerin olabileceğini dűşündürmektedir. Bu nedenle, Telejko ve arkadaşlarının araştırmasında olgu grupları arasında serum apelin düzeyi bakımından fark ve apelin ile GDM arasında bir ilişki saptanamamış olabilir. Yine aynı araştırmada peripartum dönemde GDM'li 20 gebenin ve normal glukoz toleransa sahip 16 gebenin subkutan-visseral yađ dokusu ve plasental doku örnekleme yapılarak dokulardaki apelin mRNA düzeyleri bakılmıştır. Dokulardaki apelin mRNA düzeyleri bakımından GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında fark saptanmazken, plasenta dokusunda apelin mRNA düzeyinin yađ dokusuna oranla on kat yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bizim araştırmamızda da sağlıklı gebelerde serum apelin düzeyi gebe olmayan sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek bulundu. Buradan hareketle apelinin gebelikte plasentadan yapımının arttığı, plasental kan akımı ve damarlanmanın düzenlenmesinde rol oynadığı dűşünülmektedir.

Obezlerde ve tip 2 diyabetiklerde yapılan çeřitli arařtırmalarda serum apelin düzeyinin insűlin direnci parametreleri ile iliřkisi ortaya koyulmuřtur (107,108). Erdem ve arkadaşları tarafından yapılan 40 yeni tanı tip 2 diyabetli olgu ile 40 sađlıklı eriřkinin dahil edildiđi çalıřmada, serum apelin düzeyleri diyabetli grupta anlamlı řekilde dűřük bulunmuř, serum apelin düzeyleri ile HOMA insűlin direnci indeksi arasında da negatif korelasyon saptanmıřtır (108). Bizim arařtırmamızda da benzer řekilde GDM'li gebe grubunda serum apelin düzeyleri sađlıklı gebe grubuna göre anlamlı řekilde dűřük saptandı, serum apelin düzeyleri ile HOMA insűlin direnci indeksi arasında da negatif korelasyon izlendi.

Araştırmamızdaki tespitlerimiz ışığında, serum apelin düzeyinin GDM tanısı ve izleminde erken bir gösterge ve GDM açısından tedbir alınmasını öngören bir belirteç olabilir. Bu nedenle gebeliğin başından itibaren izlendiği, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu dűřünmekteyiz.

Araştırmamızda yer alan bir diğer protein olan fetuin-A ile ilgili yapılan önceki çalışmalarda yüksek serum fetuin-A'nın diabetes mellitus, metabolik sendrom ve kardiyovaskűler hastalık için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (109). Mathews

ve arkadaşları fetuin-A'nın insülin ile stimüle olan insülin reseptör fosforilasyonunu engelleyerek insülin direncine neden olduğunu saptamışlardır (110). Araştırmamızda GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler ve sağlıklı, gebe olmayan kadınlar arasında serum fetuin-A düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca her üç gruptaki kadınlarda serum fetuin-A düzeyi ile insülin direnci arasında da bir ilişki bulunmadı.

GDM gelişimi üzerine fetuin-A'nın etkilerini ele alan araştırma sayısı oldukça azdır. Kalabay ve arkadaşlarının fetuin-A'nın GDM ile ilişkisini irdeledikleri bir araştırmada; 104 sağlıklı gebe, 30 GDM tanılı gebe ve 30 sağlıklı kadın araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmanın sonucunda gebelik haftası ilerledikçe serum fetuin-A düzeyinin arttığını ve GDM'li gebelerde serum fetuin-A düzeyinin diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu araştırmada serum fetuin A düzeyi ile maternal insülin direnci arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (64). Bizim araştırmamızda ise serum fetuin-A düzeyi bakımından GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ve serum fetuin-A düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Araştırmamızda her üç grupta da serum fetuin-A düzeyi ile BMI arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki saptandı. Fetuin-A ile BMI arasında benzer ilişki daha önceki yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (111,112). Kalabay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GDM'li grubun BMI değeri anlamlı şekilde diğer gruplardan daha yüksektir. Bu araştırmada GDM'li gruptaki fetuin-A'nın anlamlı artışının nedeni GDM'li gruptaki gebelerin kilo fazlalığı olabilir. Gebelikte insülin direncinin arttığı ve bu artışın gestasyonel diyabeti olan gebelerde daha belirgin olduğu bilinmektedir (9). Araştırmamızda beklendiği gibi HOMA-IR GDM'li gebelerde anlamlı şekilde yüksek saptandı. GDM'li gebelerde artmış olan insülin direnci ile serum fetuin-A düzeyi arasında bir ilişkinin olmaması ise fetuin-A'nın gestasyonel diyabetin fizyopatolojisindeki insülin direnci gelişiminde etkili temel faktör olmayabileceğini düşündürmüştür.

Farhan ve arkadaşlarının 10 GDM'li ve 10 sağlıklı gebe kadında yaptıkları bir pilot çalışmada ise her iki grup arasında serum fetuin A düzeyleri bakımından

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca aynı araştırmada bizim araştırmamıza benzer şekilde insülin direnci ile serum fetuin-A arasında bir ilişki bulunmamıştır (113). Bu araştırmada doğumdan sonra her iki gruptaki kadınların serum fetuin-A düzeyleri tekrar incelenmiş ve iki grup arasında yine anlamlı bir fark saptanmamıştır.

D vitamini kalsiyum-fosfor metabolizması ve kemiğin mineralizasyonu aşamasında önemli rol oynamaktadır. Son dönemde D vitamininin bilinen bu klasik etkilerinin yanında diğer organ ve sistem fonksiyonları üzerine olan etkileri de (kardiyovasküler sistem, neoplazik hastalıklar, bağışıklık sistemi, plasental fonksiyonlar ve glukoz homeostazı) ilgi ile incelenmektedir. Yapılan araştırmalarda, D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin bozulmuş glukoz metabolizması ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (27,114,115). Serum 25-OH D vitamini düzeyinin < 10 ng/ml (25 nmol/l) olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanırken, serum 25-OH D vitamini düzeyinin 10-20 ng/ml (25-50 nmol/l) arasında olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Merkezi A.B.D’de yer alan The Institute of Medicine serum 25-OH D vitamini düzeyinin > 20 ng/ml (> 50 nmol/l) olmasını yeterli düzey olarak tanımlarken bazı araştırmacılar tarafından > 30-40 ng/ml (75-100 nmol/l) üstü değerler önerilmektedir (116-118). Güneş ışığına maruziyetin azalması, cilt pigmentasyonu, diyetle yetersiz alım, sosyokültürel nedenler ve inançlar sebebiyle kapalı giyim alışkanlığı D vitamini eksikliği açısından risk faktörlerini oluşturmaktadır. Halıcıoğlu ve arkadaşlarının İzmir yöresinde yaptıkları bir araştırmada, çalışmaya dahil edilen 258 sağlıklı gebe kadının son trimesterde serum 25-OH D vitamini düzeyleri ölçülmüş, araştırma grubunun yarısında serum 25-OH D vitamini düzeylerinin (130 gebe, < 10ng/ml) eksiklik boyutunda olduğu saptanmıştır (119). Bizim araştırmamızda ise her üç grupta ortalama serum 25-OH D vitamini düzeyleri yaklaşık olarak 20 ng/ml düzeyinde ölçüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Halıcıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında araştırma grubunun kapalı giyim alışkanlığı % 52,7 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise gebe kadınlar içerisinde kapalı giyim alışkanlığı % 29,1 olarak izlendi. Bizim çalışmamızda serum 25-OH D vitamini düzeyinin daha yüksek saptanmasının nedeni giyim alışkanlığındaki farklılıktan ve olguların büyük çoğunluğunun yaz mevsimi ertesinde, Eylül-Mart ayları arasında

güneş ışığından faydalanım sonrasında araştırmaya dahil edilmesinden kaynaklanabilir.

Yapılan araştırmalar sonucunda D vitamininin glukoz homeostazı ve insülin duyarlılığı üzerinde önemli rolü olduğu anlaşılmıştır. D vitaminin yangıyı azaltarak pankreatik beta hücrelerinin fonksiyonel kapasitelerini arttırdığı, insülin sekresyonu arttırdığı ve insülin reseptörlerini uyararak kas ve yağ dokusunda glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir (120,121). D vitaminin GDM gelişimi üzerine olan etkileri ile ilgili de çok sayıda araştırma yapılmıştır. Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları olgu kontrollü çalışmada 25-OH D vitamini düzeyi ile GDM arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum 25-OH D vitamini eksikliğinin (< 20 ng/ml) GDM riskini 2,66 kat arttırdığı bulunmuş, aynı çalışmada 25-OH D vitamini düzeyindeki her 5 ng/ml'lik düşüşün GDM riskini 1,29 kat arttırdığı saptanmıştır (122). Shu-Qin Wei ve arkadaşları tarafından yapılan 25-OH D vitamini düzeyleri ile GDM gelişiminin araştırıldığı 12 çalışmanın (5615 hasta) meta analizinde serum 25-OH D düzeyi < 20 ngl/ml olan gebelerde GDM gelişiminin 1.38 kat fazla olduğu bulunmuştur (35). Araştırmamızda her üç grupta serum 25-OH D vitamini düzeyleri yaklaşık olarak 20 ng/ml seviyesindeydi ve gruplar arasında 25-OH D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bizim araştırma grubunun 25-OH D vitamini düzeyinin metaanalizde belirtilen kritik değerin altında olmaması nedeniyle D vitamini ile insülin direnci arasında bir ilişki izlenmediğini düşündük.

H.Mozaffari-Khosravi ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir araştırmada GDM tanısı alan hastalara post partum yüksek doz 25-OH D vitamini enjeksiyonu yapılmış, üç ay sonrasında bazal durumu göre HOMA insülin direnci indeksi ve QUICKI insülin duyarlılığındaki değişim gözlenmiştir. Yüksek doz 25-OH D vitamini verilen grupta kontrol grubuna göre insülin direnci belirteçlerinde belirgin olarak düşme gözlenirken, insülin duyarlılığında iyileşme izlenmiştir (40).

Sonuç olarak araştırmamızda insülin direnci gelişimine etkisi olduğu düşünülen apelin, fetuin-A ve D vitamininin GDM ile ilişkisi incelenmiştir. Apelinin daha önce yapılan çalışmalarda GDM üzerine etkisi olmadığı bildirilmişken, araştırmamızda yetersiz apelin yapımının GDM gelişiminde etkili olabileceği saptanmıştır. Apelinin GDM fizyopatolojisindeki etki mekanizması tam olarak

aydınlatılmamışken, plasental gelişim ve kanlanmaya yönelik olumlu etkileri bu durumdan sorumlu olabilir. Apelinin insülin direnci yönetiminde önemli bir molekül olduğu, GDM açısından tedbir alınmasını öngören bir belirteç olabilmesi için randomize kontrollü araştırmalarda irdelenmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

7. KAYNAKÇA

- 1- Leonor G, David W. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011 Dec; 94(3):322-332
- 2- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012 Jan;35 Suppl 1:S64-71
- 3- Catalano, P.M., et al., Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 1991 Dec;165(6 Pt 1):1667-72
- 4- Clark, C.M., Jr., et al., Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care*, 1997 May;20(5):867-71
- 5- Maassen JA, Biberoğlu S, t'Hart LM, Bakker E, Knijff P. A case of a de novo A3243G mutation in mitochondrial DNA in a patient with diabetes and deafness. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2002 Jul;110(3):186-8
- 6- Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995 May;44(5):586-91
- 7- Barbour LA, McCundy CE, Hernandez TL, et al: Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S112-9
- 8- Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000 May;71(5 Suppl):1256S-61S
- 9- Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000 Mar;43(1):87-98
- 10- Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003 May;133(5 Suppl 2):1674S-1683S

- 11- Felice P, Donato D. Maternal endocrine and metabolic adaptation to pregnancy. Uptodate May 2012
- 12- Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999 Sep;48(9):1807-14
- 13- Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B19-26
- 14- Buchanan TA, Metzger BA, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance and mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Apr;162(4):1008-14
- 15- Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 180:903–916, 1999
- 16- Catalano PM, Tzybir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EAH: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 264:E60– E67, 1993
- 17- O.Langer, Y.Yogev, E.Xenakis, L.Brustman, Over weight and obese ingestational diabetes :the impact of pregnancy outcome, *Am. J.Obst.Gynecol.* 2005 Jun;192(6):1768-76
- 18- Conway DL, Catalano PM. Management of delivery. In: *Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy. Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care*, Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brown F, Coustan D, Reader DM (Eds) (Eds), American Diabetes Association, Alexandria, VA 2008; 584.
- 19- Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999 Apr;48(4):848-54
- 20- Petersen, J. S. et al. GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia* 1996 Nov;39(11):1329-33

- 21- Weng, J. et al. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002 Jan;25(1):68-71
- 22- Kousta, E. et al. Glucokinase mutations in a phenotypically selected multiethnic group of women with a history of gestational diabetes. *Diabet. Med.* 2001 Aug;18(8):683-4
- 23- Holick, M.F., Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*, 2003 Feb 1;88(2):296-307
- 24- Ginde, A.A., et al., Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc*, 2009 Sep;57(9):1595-603
- 25- Kendrick, J., et al., 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, 2009 Jul;205(1):255-60
- 26- Martini, L.A. and R.J. Wood, Vitamin D and blood pressure connection: update on epidemiologic, clinical, and mechanistic evidence. *Nutr Rev*, 2008 May;66(5):291-7
- 27- Judd, S.E., et al., Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr*, 2008 Jan;87(1):136-41
- 28- Pilz, S., et al., Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke*, 2008 Sep;39(9):2611-3.
- 29- Chiu, K.C., et al., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004 May;79(5):820-5
- 30- Martini, L.A. and R.J. Wood, Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev*, 2006 Nov;64(11):479-86
- 31- Mattila, C., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007 Oct;30(10):2569-70
- 32- Parker, J., et al., Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and metaanalysis. *Maturitas* 2010 Mar;65(3):225-36

- 33- von Hurst, P.R., W. Stonehouse, and J. Coad, Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2010 Feb;103(4):549-55
- 34- Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010 Dec;31(12):1027-34
- 35- Di'az L, Noyola-Martí'nez N, Barrera D, et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol* 2009 Jul;81(1):17-24
- 36- Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011 Jan;57(1):63-9
- 37- Shu-Qin Wei, Hui-Ping Qi, Zhong-Cheng Luo, and William D. Fraser. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013 Jun;26(9):889-99
- 38- Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, et al. Association between serum 25-hydroxyvitaminD in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012 Jul;29(7):e25-32
- 39- Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980 Aug 15;209(4458):823-5
- 40- Vaidya A, Williams JS. Vitamin D and insulin sensitivity: can gene association and pharmacogenetic studies of the vitamin D receptor provide clarity? *Metabolism* 2012 Jun;61(6):759-61
- 41- Draznin B, Sussman KE, Eckel RH, et al. Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *J Clin Invest* 1988 Dec;82(6):1848-52
- 42- Mozaffari-Khosravi, H., et al., Effects of a single post-partum injection of a high dose of vitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in mothers

- with first-time gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012 Jan;29(1):36-42
- 43- Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Oct 20;251(2):471-6.
- 44- Dray, C. et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab.* 2008 Nov;8(5):437-45.
- 45- Shiming XU, Philip S. TSAO, Patrick YUE. Apelin and insulin resistance: Another arrow for the quiver? *Journal of Diabetes* 2011 Sep;3(3):225-31
- 46- Patki, V., et al., Insulin action on GLUT4 traffic visualized in single 3T3-L1 adipocytes by using ultra-fast microscopy. *Mol Biol Cell*, 2001 Jan;12(1):129-41
- 47- Isabelle C, Ce'dric D, Claude K, Oxana K, Philippe V. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2012 May;23(5):234-41
- 48- Attane, C. et al. Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes* 2012 Feb;61(2):310-20
- 49- Beata Telejko , Mariusz Kuzmicki , Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek . et al. Plasma apelin levels and apelin/APJ mRNA expression in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* 2010 Feb;87(2):176-83
- 50- L. Cobellis, M. De Falco, A. Mastrogiacomo, D. Giraldi, D. Dattilo, C. Scaffa, et al., Modulation of apelin and APJ receptor in normal and preeclampsia-complicated placentas, *Histol. Histopathol.* 2007 Jan;22(1):1-8
- 51- Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-a: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2011 May;5(2):124-46
- 52- Ix, J.H., et al., Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease--data from the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant*, 2006 Aug;21(8):2144-51

- 53- Stefan, N., et al., Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care*, 2006 Apr;29(4):853-7
- 54- Pederson KO. Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature* 1944; 154: 575
- 55- Denecke B, Graber S, Schafer C, Heiss A, Woltje M, Jahnen-Dechent W: Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J* 2003 Nov 15;376(Pt 1):135-45
- 56- Mathews, S.T., et al., Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*, 2002 Aug;51(8):2450-8
- 57- Lin X, Braymer HD, Bray GA, York DA: Differential expression of insulin receptor tyrosine kinase inhibitor (fetuin) gene in a model of diet-induced obesity. *Life Sci* 1998;63(2):145-53
- 58- Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, Majumdar SS, Mukhopadhyay S, Ray S, Bhattacharya S NF- κ B mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J* 2010 Aug 1;429(3):451-62
- 59- Takata H, Ikeda Y, Suehiro T, Ishibashi A, Inoue M, Kumon Y, Terada Y High glucose induces transactivation of the 2-HS glycoprotein gene through the ERK1/2 signaling pathway. *J Atheroscler Thromb* 2009 Aug;16(4):448-56
- 60- Boden G, Song W, Duan X, Cheung P, Kresge K, Barrero C, Merali S Infusion of glucose and lipids at physiological rates causes acute endoplasmic reticulum stress in rat liver. *Obesity* 2011 Jul;19(7):1366-73
- 61- Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, Görgün CZ, Hotamisligil GS Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006 Aug 25;313(5790):1137-40
- 62- Horng-Yih Ou, Hung-Tsung Wu, Hao-Chang Hung, Yi-Ching Yang, Jin-Shang Wu, and Chih-Jen Chang, Endoplasmic Reticulum Stress Induces the Expression of Fetuin-A to Develop Insulin Resistance, *Endocrinology* 2012 Jul;153(7):2974-84

- 63- Vionnet, N., et al., Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet*, 2000 Dec;67(6):1470-80
- 64- Kissebah, A.H., et al., Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000 Dec 19;97(26):14478-83
- 65- Norbert S, Andreas F, Cornelia W, Heiner B, Hans-Georg J, Hans-Ulrich H, Matthias B S. Plasma Fetuin-A Levels and the Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2762-7
- 66- Kalabay, L., et al., Correlation of maternal serum fetuin/alpha2-HS-glycoprotein concentration with maternal insulin resistance and anthropometric parameters of neonates in normal pregnancy and gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2002 Aug;147(2):243-8
- 67- Satman, İ. 2011 [cited; Available from:
www.itf.istanbul.edu.tr/.../021turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf
- 68- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008 May;31(5):899-904
- 69- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004 Jun 16;291(23):2847-50
- 70- Schneider S, Bock C, Wetzel M, Maul H, Loerbroks A. The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. *J Perinat Med*. 2012 Jun 12;0(0):1-10
- 71- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):1991-2002
- 72- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study

Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):676-82

- 73- Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B79-84
- 74- Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002 Nov;100(5 Pt 1):925-30
- 75- Rey E, Monier D, Lemonnier M. Carbohydrate intolerance in pregnancy: incidence and neonatal outcome. *Clin Inves Med* 1996 Dec;19(6):406-15
- 76- Singh SK, Rastogi A. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2008; 2:227-234
- 77- Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care* 2008 Jan;31(1):9-14
- 78- Sarah A, Anne D. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgrad Med J* 2011 Jun;87(1028):417-27
- 79- Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003 May;111(5 Pt 2):1152-8
- 80- Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008 Mar 29;336(7646):714-7
- 81- Catalano, P. M. et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009 Nov;90(5):1303-13
- 82- Krishnaveni, G. V. et al. Intrauterine exposure to maternal diabetes is associated with higher adiposity and insulin resistance and clustering of cardiovascular risk markers in Indian children. *Diabetes Care* 2010 Feb;33(2):402-4
- 83- D.Reader,P.Splett,E.P.Gunderson,Diabetes care and education practice group: impact of gestational diabetes mellitus nutrition practice guidelines

implemented by register eddietitianson pregnancy outcome, *J. Am. Diet. Assoc.* 2006 Sep;106(9):1426-33

- 84- Maria Duarte-Gardea. Nutritional Management for Gestational Diabetes. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*. 2013; Chapter 33
- 85- Buchanan, T. A. et al. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012 Nov;8(11):639-49
- 86- McDermott, M., *Diabetes in Pregnancy*, in *Endocrine Secrets*. 2013.
- 87- Langer, O., Conway, D. L., Berkus, M. D., Xenakis, E. M. & Gonzales, O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2000 Oct 19;343(16):1134-8
- 88- Rowan, J. A., Hague, W. M., Gao, W., Battin, M. R. & Moore, P. M. Metformin versus insulin for treatment of gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008 May 8;358(19):2003-15
- 89- Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, et al: Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):524-9.
- 90- Hellmuth E, Damm P, Molst d-Pederson L: Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabetic Med* 2000 Jul;17(7):507-11
- 91- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004 Jan;27 Suppl 1:S88-90
- 92- Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004 Jun;30(3):237-44
- 93- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S251-60. doi: 10.2337/dc07-s225
- 94- Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters

to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001 Nov;24(11):1904-10

- 95- Donald R Coustan, Lois Jovanovic. Medical management and follow-up of gestational diabetes mellitus . Uptodate Aug 2013
- 96- Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008 Mar;(162):1-96.
- 97- Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012 Oct;35(10):2012-7
- 98- Hod M, McCance DR, Ivanisevic M, et al. Perinatal Outcomes in a Randomized Trial Comparing Insulin Detemir with NPH Insulin in 310 Pregnant Women with Type 1. Abstract 62-LB. American Diabetes Association. 71st Scientific Sessions. June 24 - 28, 2011 San Diego Convention Center - San Diego, California
- 99- Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010 Jan;33(1):29-33
- 100- Conway DL, Catalano PM. Management of delivery. In: *Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy. Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care*, Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brown F, Coustan D, Reader DM (Eds) (Eds), American Diabetes Association, Alexandria, VA 2008; 89-95
- 101- Siri L Kjos. Intrapartum and postpartum management of insulin and blood glucose. Uptodate Aug 2013
- 102- Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S105-11
- 103- Xiang, A. H., Kawakubo, M., Trigo, E., Kjos, S. L. & Buchanan, T. A. Declining beta-cell compensation for insulin resistance in Hispanic women with recent gestational diabetes mellitus: association with changes in weight, adiponectin, and C-reactive protein. *Diabetes Care* . 2010 Feb;33(2):396-401

- 104- DeFronzo RA, Matsuda M: Reduced time points to calculate the composite index. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):e93.
- 105- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 Jul;28(7):412-9
- 106- WHO Consultation. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, WHO/NCD/NCS/99.2, WHO, Geneva, 1999.
- 107- M.V. Heinonen, A.K. Purhonen, P. Miettinen, M. Paakkonen, E. Pirinen, E. Alhava, et al., Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding, *Regul. Pept.* 2005 Aug 15;130(1-2):7-13
- 108- G. Erdem, T. Dogru, I. Tasci, A. Sonmez, S. Tapan, Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2008 May;116(5):289-92
- 109- Fischer, D.C., et al., Reduced serum fetuin-A in nephrotic children: a consequence of proteinuria? *Am J Nephrol*, 2011;34(4):373-80
- 110- Mathews, S.T., et al., Alpha2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor. *Mol Cell Endocrinol*, 2000 Jun;164(1-2):87-98
- 111- Shoham, I., et al., Gestational diabetes complicated by hydramnios was not associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001 Dec 10;100(1):46-9
- 112- Erdmann, J., et al., Relationship of fetuin-A levels to weight-dependent insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Regul Pept*, 2012 Oct 10;178(1-3):6-10.
- 113- Farhan, S., et al., Fetuin-A Characteristics during and after Pregnancy: Result from a Case Control Pilot Study. *Int J Endocrinol*, 2012;2012:896736
- 114- Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010;2010:351385

- 115- Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1228-30
- 116- Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011 Jan;96(1):53-8
- 117- Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 266-281
- 118- Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Pieber T. Epidemiology of Vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Res* 2009 Sep;29(9):3699-704
- 119- Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, Coker I, Colak A, Ozturk C, Gulec ES. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2012 Jan;26(1):53-60
- 120- Alfonso, B., Liao, E., Busta, A., & Poretsky, L. Vitamin D in diabetes mellitus - a new field of knowledge poised for Development. *Diabetes/Metabolism Research Review* 2009 Jul;25(5):417-9
- 121- Eliades, M., & Pittas, A. Vitamin D and type 2 diabetes. *Clinical Review of Bone and Mineral Metabolism* 2009; 7: 185–198.
- 122- Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008;3(11):e3753