

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA VE NORMAL GLUKOZ
TOLERANSI OLAN GEBELERDE
SERUM RESİSTİN VE ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİNİN
KLİNİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

DR. HALİL GÜRSOY PALA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA VE NORMAL GLUKOZ
TOLERANSI OLAN GEBELERDE
SERUM RESİSTİN VE ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİNİN
KLİNİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HALİL GÜR SOY PALA

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. ATA ÖNVURAL

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından
2007.KB.SAĞ.057 sayı ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖNSÖZ.....	VII
TÜRKÇE ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2. 1 GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANIMI VE İNSİDANSI.....	7
2. 2 DİABETES MELLİTUSUN ETİYOLOJİK SINIFLAMASI.....	7
2. 3 GEBELİKTE OLUŞAN METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER.....	8
2.3.1 GEBELİKTE KARBONHİDRAT FİZYOLOJİSİ VE METABOLİZMASI.....	8
2.3.2 GEBELİKTE LİPİD METABOLİZMASI.....	10
2. 3. 3 İNSULİN VE C-PEPTİT.....	11
2. 3. 4 GEBELİKTE İNSULİN DUYARLILIĞI.....	11
2. 3. 5 GEBELİKTE İNSULİN DİRENCİ.....	12
2. 4 GDM PATOGENEZİ.....	13
2. 4. 1 GDM'DE İNSULİN DİRENCİ.....	13
2. 4. 2 ADİPOKİNLER VE İNSULİN DİRENCİ.....	14
2. 4. 2. 1 RESİSTİN VE İNSULİN DİRENCİ.....	14
2. 4. 2. 2 ADİPONEKTİN VE İNSULİN DİRENCİ.....	16
2. 5 GDM'DE OBSTETRİK VE PERİNATAL PROBLEMLER.....	17
2. 5. 1 MAKROZOMİ.....	18
2. 5. 2 OMUZ DİSTOSİSİ VE DOĞUM TRAVMASI.....	18
2. 5. 3 MÜDAHALELİ VE SEZARYEN DOĞUM.....	18
2. 5. 4 HİPERTANSİYON – PREEKLAMPSİ.....	19
2. 5. 5 NEONATAL METABOLİK BOZUKLUKLAR.....	20
2. 5. 6 DOĞUM SONRASI OLUŞAN RİSKLER.....	20
2. 6 GDM İÇİN TARAMA.....	21
2. 6. 1 TARAMA İÇİN KULLANILAN LABORATUAR YÖNTEMLERİ.....	21

2. 6. 2 GDM TARAMASINDA DİĞER YÖNTEMLER.....	24
2. 6. 2. 1 İDRARDA GLUKOZ TARANMASI.....	24
2. 6. 2. 2 RASTGELE KAN GLİKOZ ÖLÇÜMÜ.....	24
2. 6. 2. 3 AÇLIK KAN GLİKOZU ÖLÇÜMÜ.....	24
2. 6. 2. 4 GLİKOLİZE HEMOGLOBİN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ.....	24
2. 7 GDM TANI TESTLERİ.....	25
2. 7. 1 İKİ AŞAMALI TEST.....	25
2. 7. 2 TEK AŞAMALI TEST.....	25
2. 7. 3 GDM TANI KRİTERLERİ.....	26
2. 7. 4 OGTT UYGULAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR....	26
2. 8 GDM TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	27
2. 8. 1 DİYET TEDAVİSİ.....	28
2. 8. 2 EGZERSİZ.....	28
2. 8. 3 İNSULİN TEDAVİSİ.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
3. 1 ÇALIŞMA MODELİ.....	30
3. 2 LABORATUAR YÖNTEMLERİ.....	31
3. 3 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gebeliğin ilk yarısında karbonhidrat metabolizması.....	10
Tablo 2. Gebeliğin ikinci yarısında karbonhidrat metabolizması.....	10
Tablo 3. Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin klinik tarama ve risk grupları.....	22
Tablo-4. GDM taramasında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri (Hana FWF Screening for gestational diabetes;past,present,future.Diabet.Med.2002).....	23
Tablo 5. 100 ve 75 gr OGTT’de eşik değerleri.....	26
Tablo-6. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri.....	33
Tablo-7. Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar verileri.....	34
Tablo- 8. Doğumla ilgili bulgular.....	35
Tablo-9. Doğumda ve doğum sonrasında resistin ve adiponektin düzeyleri.....	36
Tablo-10. 24-28. hafta resistin ve adiponektin düzeyleri ve aynı haftalarda tespit edilen diğer değişkenler için Pearson korelasyonu.....	39
Tablo-11. Doğumda anne serumundaki resistin ve adiponektin düzeyleri ve doğumda tespit edilen diğer değişkenler için Pearson korelasyonu.....	40
Tablo-12. Umbilikal kord resistin ve adiponektin düzeyleri ve doğumda tespit edilen diğer değişkenler için Pearson korelasyonu.....	41
Tablo-13. Bağımlı değişken olarak adiponektin alındığında çoklu lineer regresyon analizi modeli.....	41
Tablo-14. Bağımlı değişken olarak resistin alındığında çoklu lineer regresyon analizi modeli.....	42
Tablo-15. Bağımlı değişken olarak GDM alındığında lojistik regresyon analizi modeli.....	42

SEKİL LİSTESİ

Şekil-1. GDM hastalarında serum resistin düzeylerinin değişimi.....	37
Şekil-2. Kontrol grubunda serum resistin düzeylerinin değişimi.....	38
Şekil-3. GDM hastalarında serum adiponektin düzeylerinin değişimi.....	38
Şekil-4. Kontrol grubunda serum adiponektin düzeylerinin değişimi.....	38
Şekil-5. 50 gram glukoz yükleme testi, resistin ve adiponektin testlerinin tanısal doğruluklarının karşılaştırıldığı ROC eğrileri.....	44

KISALTMALAR

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, Enzim ilintili immun test

kDa: kilo-Dalton

DM: Diabetes Mellitus

ADA: American Diabetes Association, Amerikan Diabet Derneği

HT: Hipertansiyon

HPL: Human Plasental Laktojen

IGF-1: Insulin Growth Factor-1, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

HDL: High Density Lipoprotein, Yüksek Dansiteli Lipoprotein

VLDL: Very Low Density Lipoprotein, Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

GLUT-1: Glucose Transporter-1, Glukoz Taşıyıcı-1

TNF- α : Tumor Nekrozis Factor-alpha, Tümör Nekroz Faktörü-alfa

IRS-I: Insulin Receptor Substrate-I, İnsülin Reseptör Substratı-I

PPAR- γ 1: Peroksizomal Proliferatör Aktive Reseptör –Gama 1

GLUT-4: Glucose Transporter-4, Glukoz Taşıyıcı Protein-4

IRTK: İnsülin Reseptör Tirozin Kinaz

PI-3: Fosfotidil İnositol-3 kinaz

AMPK: Adenozin Mono Fosfat-aktive Kinaz

TZD: Thiazolidinedione

LGA: Large of Gestational Age, gebelik yaşına göre büyük

IUGR: Intrauterine Growth Restriction, İntrauterin Gelişme Geriliği

PGI₂: Prostaglandin

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

GTT: Glukoz Tolerans Testi

HbA_{1c}: Glikolize Hemoglobin

NDDG: National Diabetes Data Group, Ulusal Diabet Veri Grubu

IGT: Impaired Glucose Tolerance, Bozulmuş Glukoz Toleransı

EDPSG: European Diabetic Pregnancy Study Group, Avrupa Diabetik Gebelik Çalışma Grubu

WHO: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

LDL: Low Density Lipoprotein, Düşük Dansiteli Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment- İnsulin Resistance, İnsulin Direnci Homeostaz Model Değerlendirmesi

CV: Interassay co-efficient of Variation, Ölçümler arası değişim etkinliği

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SD: Standart Deviation, Standart Sapma

ROC: Receiver-Operator Characteristic, Alıcı İşletim Karakteristiği

ND: Normal Spontan Vaginal Doğum

C/S: Sezaryen Doğum

Umb.Kord: Umbilikal Kord

PP: Postpartum

QUICKI: Quantative İnsulin Sensitivity Check İndex, Nicel İnsulin Duyarlılık Kontrol İndeksi

Da: Dalton

Ort. : Ortalama

n: sayı

TL: Türk Lirası

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarıyla bu alanda yetişmemde katkısı olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Oktay Erten, Prof. Dr. Ata Önvural, Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Namık Demir, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Bülent Güleklı, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Yakup Erata, Prof. Dr. Murat Celilođlu, Doç. Dr. Uđur Saygılı, Doç. Dr. Sabahattin Altunyurt, Doç. Dr. Serkan Güçlü, Doç. Dr. Erbil Doğan, Öğr. Gör. Uzm. Dr. Bahadır Saatlı ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Emre Okyay'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve servis, doğumhane, poliklinik, ameliyathane hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın yapılmasında desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sezer Uysal ve araştırma görevlisi Dr. Yılmaz Özalp, İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Serkan Yener, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gazanfer Aksakođlu ve araştırma görevlisi Dr. Gül Saatlı'ya çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve beni her zaman destekleyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Uzm. Dr. Emel Ebru Pala'ya, biricik oğlum Ege'ye, beni yetiştiren ve bugünlere ulaşmamı sağlayan anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Bundan sonraki meslek hayatımda, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yetişmenin onurunu her zaman yaşayacağım.

Dr. Halil Gürsoy PALA

TÜRKÇE ÖZET

Gestasyonel Diabetes Mellitus Hastalarında ve Normal Glukoz Toleransı Olan Gebelerde Serum Resistin ve Adiponektin Düzeylerinin Klinik Faktörlerle İlişkisi

Amaç: Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısı alan hastalarda ve glukoz intoleransı olmayan normal gebelerde; tanı esnasında (24-28. gebelik haftasında), doğumda (maternal dolaşım ve umbilikal kordda) ve doğum sonrası dönemde serum resistin ve adiponektin seviyelerini saptamak ve klinik faktörlerle ilişkilerini belirlemek.

Yöntem: 24.-28. gebelik haftasında GDM tanısı almış 55 hasta ve glukoz intoleransı tespit edilmeyen 50 normal gebe çalışmaya alındı. Antenatal takiplerine devam etmeyen veya gebelik sürecinde tanımlanan komplikasyonları gelişen gebeler çalışma dışı bırakıldı (n=25). İstatistiksel değerlendirme, kalan 40 GDM ve 40 glukoz intoleransı olmayan gebe üzerinden yapıldı. 24.-28. gebelik haftasında, doğumda (maternal dolaşımında ve umbilikal kordda) ve doğumdan 24 saat sonra serum adiponektin ve resistin konsantrasyonları ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. Gruplar arasında ölçümlerdeki farklılıklar incelendi. Ayrıca bu değerlerin, tespit edilen diğer klinik ve laboratuvar faktörlerle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: 24.-28. gebelik haftasında GDM'li hastalarda; normal gebelere göre serum resistin seviyeleri anlamlı olarak yüksek ($p=0,001$) ve adiponektin düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ($p=0,02$). Doğumda maternal serum adiponektin düzeyleri; GDM'li hastalarda normal gebelere göre hala düşükken ($p=0,03$), resistin düzeyleri bakımından iki grup arasında fark yoktu ($p=0,35$). Doğum sonrası dönemde serum adiponektin düzeyleri; GDM'li hastalarda normal gebelere göre yüksekken ($p=0,009$), resistin düzeyleri bakımından yine iki grup arasında fark yoktu ($p=0,64$). Doğumdaki umbilikal kord resistin seviyeleri; GDM'li hastalarda normal gebelere göre yüksekken ($p=0,006$), adiponektin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,005$).

Sonuç: GDM'li hastalarda dolaşımdaki resistin ve adiponektin düzeylerini, glukoz ve insülin metabolizmasındaki değişiklikler düzenlemektedir. Serum adiponektin düzeylerindeki azalma ve resistin düzeylerindeki artışın, GDM'de insülin direnci gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: gestasyonel diabetes mellitus, resistin, adiponektin, insülin direnci

İNGİLİZCE ÖZET

The Relationship Between Serum Resistin-Adiponectin Levels and Clinical Factors in Gestational Diabetes Mellitus Patients and Pregnant Women With Normal Glucose Tolerance

Objective: To determine serum resistin- adiponectin levels and the relationship between these and clinical factors in Gestational Diabetes Mellitus (GDM) patients' and in normal pregnant women without glucose intolerance in course of diagnose (24th-28th week of gestation), in delivery (in maternal circulation and umbilical cord) and in postpartum period.

Method: 55 GDM patients and 50 normal pregnant women without glucose intolerance, who were between 24th and 28th week of gestation were included in this study. 25 patients, who had not completed antenatal visits or had developed the defined complications during pregnancy period were excluded from the study. Statistical analysis was performed for the rest of 40 GDM and 40 normal pregnant women without glucose intolerance. Serum resistin and adiponectin concentrations were measured with ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) in 24th-28th week of gestation, in delivery (in maternal circulation and umbilical cord) and in postpartum 24th hour. The difference between the measurements of these groups was investigated. Also, the relationship between these results and the other established clinical-laboratory factors was considered.

Results: Serum resistin concentrations were significantly higher ($p=0,001$) and adiponectin concentrations were significantly lower ($p=0,02$) in GDM patients, compared with the group of patients with normal glucose tolerance in 24th-28th week of gestation. In delivery; maternal serum adiponectin concentrations were significantly lower ($p=0,03$) in GDM patients compared with the group of patients with normal glucose tolerance, but there was no significant difference in resistin levels between these groups ($p=0,35$). In the postpartum period; serum adiponectin concentrations were significantly higher ($p=0,009$) in GDM patients compared with the group of patients with normal glucose tolerance, but there was no significant difference in resistin levels between these groups ($p=0,64$). Umbilical cord resistin concentrations in delivery were significantly higher ($p=0,006$) and adiponectin concentrations were significantly lower ($p=0,005$) in GDM patients compared with the group of patients with normal glucose tolerance.

Conclusion: Resistin and adiponectin concentrations in GDM patients' circulation were regulated by the changes in glucose and insulin metabolism. Decrease in serum adiponectin levels and increase in resistin levels are thought to play a role in GDM patients' insulin resistance.

Key words: gestational diabetes mellitus, resistin, adiponectin, insulin resistance

Bölüm 1

GİRİŞ ve AMAC

Gebelik, fetusa yeterince enerji ve besin sağlamak için maternal metabolizmada büyük değişikliklere yol açar. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ise ilk kez gebelikte saptanan, değişik şiddet derecelerinde olabilen, hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır¹. Normal gebelikteki diabetojenik eğilime rağmen GDM her gebede gelişmemektedir. İnsülin direncinin sadece normal gebelik fizyolojisinde olan insülin karşıtı hormon artışına bağlı olmadığı anlaşılmıştır. Gebelikte ayrıca açlık serum glukoz düzeyinde azalma, tokluk glukoz düzeylerinde artış, açlık ve tokluk insülin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Gebelikte, pankreasta β hücre hiperplazisi ve hipertrofisi oluşmaktadır. Yağ dokusunda ise lipolizde artış olmaktadır. Gebelik metabolizmasındaki bu fizyolojik değişiklikler sonucunda insülin duyarlılığında azalma görülmektedir².

Annenin gebelik öncesindeki azalmış insülin duyarlılığının nedeni, gebelik süresince ortaya çıkan yetersiz insülin yanıtlarının birleşimidir ve bu durum da GDM'nin altta yatan fizyopatolojik mekanizması olarak düşünülmektedir¹. GDM'li kadınlarda, insülin duyarlılığı azalmış veya insülin direnci artmıştır. İnsülin direnci ikinci trimester ortalarında başlar ve üçüncü trimester boyunca artarak devam eder³. GDM patogenezinde temel faktör olan insülin direncinin gelişim mekanizması, henüz tam olarak bilinmemektedir.

GDM, gebeliklerin yaklaşık % 1-6'sında görülür ve tip II DM gelişimi açısından anne için risk faktörüdür⁴. Diabetik olmayan gebe popülasyonu ile karşılaştırıldığında, GDM'li hastalarda hem maternal hem de fetal komplikasyonlar daha fazladır. Sezaryen doğum, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, makrozomi ve doğum travması riskleri artmaktadır^{1,3,5}. Aynı zamanda GDM'li annelerden doğan fetuslarda ileriki yaşamda DM'a olan eğilim de artmaktadır⁶. Bazı araştırmalarda GDM'nin, metabolik sendromun bir parçası olduğu tanımlanmaktadır^{7,8}.

Günümüzde GDM için en sık kullanılan tarama testi 50 gram oral glukoz yükleme testidir. Bu test 24.-28. haftalarda yapılır. 140 mg/dl ve üzerindeki değerlerde, 100 gram oral glukoz tolerans testine geçilir⁹. Carpenter ve Coustan kriterlerine göre (açlık \geq 95, 1. saat \geq 180, 2. saat \geq 155, 3. saat \geq 140 mg/dl) değerlerden en az ikisinde yükseklik varsa hasta GDM tanısını alır¹⁰.

GDM'de oluşan insülin direnci için; artmış maternal adiposite ve plasental hormonlar suçlanmaktadır. Adipokinler; yağ dokusundan kaynaklanan, gebelik ve GDM'de insülin

direncine sebep olan, fizyolojik olarak aktif polipeptit hormonlardır¹¹. Yeni bulunan ve halen araştırılmakta olan bu moleküllerin, insülin direnci gelişmesinde rol oynadıklarına ilişkin kanıtlar daha da güçlenmektedir. Yağ dokusu, patogenezdaki bu olası rolünden ötürü de artık özerk bir endokrin organa benzetilmektedir. Resistin ve adiponektin bu hormon grubunun iki üyesidir¹².

Resistin, insan yağ hücrelerinden salgılanan sisteinden zengin 12,5 kilo-Dalton (kDa) ağırlığında bir proteindir. Yağ hücrelerinin glukoz alımını bozarak, serum glukoz konsantrasyonunu artırır ve buna bağlı olarak insülin duyarlılığını azaltır^{13,14}. Morbid obez insanlarda, normal kilolu kontrollere göre yağ dokudaki resistin mRNA düzeyi daha yüksektir. Resistin insan plasentasından da salgılanır ve üçüncü trimester'de serum düzeyleri artar^{13,14}. Bu nedenle gebelik boyunca insülin direncinde rol oynadığı düşünülür. GDM'de ve doğum sonrası dönemde serum resistin seviyelerindeki değişim ise net olarak anlaşılamamıştır.

Adiponektin, iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunda stimulatör etki göstererek insülinin az kullanılmasına neden olur. Yağ dokusu tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin, kollajen benzeri bir proteindir. Adiponektin seviyesi obezite ve insülin direnci ile ters ilişkilidir^{15,16}. Konsantrasyonu insülin duyarlılığı ile koreledir. Serum seviyeleri, insüline cevap olarak yükselir. Anti-aterojenik ve anti-inflamatuar özellikleri de vardır. Tip II DM ve koroner arter hastalığında adiponektin seviyeleri düşük bulunmuştur. Adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan daha düşüktür. Ayrıca; obezite, tip II DM ve koroner arter hastalığında da sağlıklı bireylerden daha düşüktür. Yine gebelerde adiponektin seviyeleri, GDM varlığında düşüktür. Bu, insülin duyarlılığı ve pankreatik β -hücre fonksiyonlarında azalma ile ilişkilidir. GDM riski; düşük adiponektin seviyeleri olan kadınlarda, yüksek olanlara oranla 5-6 kez daha fazladır¹⁷.

Bu çalışmadaki amaçlarımız;

- GDM tanısı alan hastalarda ve glukoz intoleransı olmayan normal gebelerde; tanı esnasında (24.-28. gebelik haftasında), doğumda ve doğum sonrası dönemde serum resistin ve adiponektin seviyelerini saptamak,
- Bu değerlerin, yalnız başına GDM tanısı koymada yeterliliğini değerlendirmek,
- Bu değerlerin, diğer prognostik-klinik faktörlerle ve süreçlerle ilişkisini belirlemek,

- GDM'li ve glukoz intoleransı olmayan gebe gruplarında, doğumdaki umbilikal kord kanında resitin ve adiponektin seviyelerini tespit etmek, fetal büyüme ve gelişim açısından olası rollerini araştırmak, fetal etkilenmenin boyutunu saptamaktır.

Bölüm 2

GENEL BİLGİLER

2.1 Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanımı ve İnsidansı

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) "ilk kez gebelikte fark edilen veya başlayan, çeşitli şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan karbonhidrat intoleransı" tablosudur. GDM tanısı, gebelik esnasında insülin kullanılmasından ve glukoz intoleransının gebelikten sonra da devam etmesinden bağımsızdır^{18,19}. Tüm gebeliklerin %0.2-0.5'i önceden tip 1 diabetes mellitus (DM)²⁰ tanısı almış kadınlardan oluşmaktadır. Benzer bir oran, daha önceden tanı almış tip 2 DM²¹ olan kadınlar için de geçerlidir. GDM ise gebeliklerin yaklaşık % 1-6'sında görülür²².

Amerikan Diabet Derneği (ADA) 2004 yılında yayınladığı durum bildirisi ile DM'ü etiyolojik olarak aşağıdaki şekilde sınıflamaktadır²³.

2.2 Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

I- Tip 1 Diabet

- a. İmmun mekanizmaya bağlı diabet
- b. İdiopatik

II- Tip 2 Diabet

III- Diğer Spesifik tipler

- a. β -hücre genetik defektleri
- b. İnsülin etki mekanizmasında genetik defektler
- c. Ekzokrin pankreasın hastalıkları
- d. Endokrinopatiler
- e. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı diabet
- f. Enfeksiyonlar
- g. İmmun Mekanizmaya Bağlı Nadir Formlar
- h. Diabetle ilişkili olabilen genetik sendromlar

IV- Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebeliğin kendisi 'fiziyojik insülin direnci' durumudur. Kadınların bir kısmında kalıtsal insülin direnci veya obezite geçmişi, gebelikteki fiziyojik insülin direnç artışıyla birleşince aşikar diabet oluşturmaya yeterli olmaktadır. GDM, gebelikte pankreas β -hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile karakterizedir²⁴. GDM, tip 2 DM'nin ilk dönemlerine benzemekle birlikte; ileride tip 2 DM gelişimi için risk faktörüdür^{1,25}. GDM'li kadınlarda

5-16 yıl içinde tip 2 DM gelişme riski %17 ile %63 arasında değişmektedir²⁶. Bununla birlikte GDM, metabolik sendromun erken göstergesi olarak kabul edilmektedir²⁷.

GDM'nin etiyojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Gelişiminde pek çok etkenin rolü olduğu düşünülmektedir. Ailede (özellikle birinci derece akrabalarında) diabet öyküsü, gebelik öncesindeki ağırlığın ideal vücut ağırlığından %10 daha fazla olması, gebelik esnasındaki yaşın 25'in üstünde olması, önceden makrozomik (4 kilogram ve üstü) çocuk doğurma öyküsü, bozulmuş glukoz toleransı öyküsü, Tip 2 DM oranı yüksek etnik gruba ait olmak (Zenci, Güneydoğu Asya, İspanyol, Amerika yerlileri), annenin kendisinin de doğumda makrozomik olması, önceden malforme çocuk ya da perinatal kayıp öyküsü, glukozüri (>250 mg /dl) olması, polikistik over sendromu tanısının konulması, gebelikte hipertansiyon (HT) gelişmesi ve ikiz gebelik öyküsü gibi risk faktörleri olan olgularda GDM daha sık görülmektedir⁶.

2.3 Gebelikte Oluşan Metabolik Değişiklikler

2.3.1 Gebelikte Karbonhidrat Fizyolojisi ve Metabolizması

Gebeliğin ilk aylarında östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak pankreasta β hücre hiperplazisi olur. Bu nedenle de glukozu karşı oluşan insülin cevabı artar. Glukozun periferik tüketiminin artışı, annede açlık kan şekerinde düşüşe yol açar. Ayrıca, plazma volümünün artışına bağlı dilüsyonel etki de bu düşüşe katkıda bulunur. Bu yüzden ilk trimesterde sıklıkla 'hipoglisemi atakları' görülür. Bu aylar genellikle protein katabolizması ve glukoneogenezisin arttığı devre olup, anabolik fazdır²⁸. Gebelikte tokluk glukoz düzeyleri ile açlık ve tokluk insülin düzeylerinde artış meydana gelir. Annenin yağ, glikojen ve protein depoları artar. Aminoasitler plasentayı kolaylıkla geçtiğinden, fetal pankreasta β hücrelerinde glukozdan önce insülin salınımını uyarırlar. Gebeliğin erken evrelerinde hiperinsülinizm lipolizi engeller ve lipogenezisi arttırır. Bu devrede glikojen düzeyi baskılanmıştır²⁹. Yüksek maternal glukoz seviyeleri, yüksek fetal glukoz seviyeleri ile sonuçlanır. Fetal pankreas hiperglisemi ile stimüle olur ve beta hücrelerinde artış meydana gelir. Böylece tekrarlanmış hiperglisemiye maruz kalan fetusun pankreası, normoglisemik fetuslardan relatif olarak daha çok insülin salgılar³⁰.

Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan human plasental laktojen (HPL), plasenta kütlesi ile birlikte gebelik ilerledikçe artar. Düzeyi gebeliğin onuncu haftasından itibaren yükselmeye başlar, 20. haftada en yüksek seviyesine ulaşır. HPL artışıyla birlikte lipoliz de artar. Böylece

glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır. Glukoz daha çok fetus için rezerve edilirken; yağlar anne için kullanılır. İnsülin direncinden sorumlu olan HPL, kortizol, progesteron ve prolaktin insüline duyarlı olan hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diabetojenik bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin direnci muhtemelen reseptör sonrası düzeyde bir bozukluğa bağlıdır³¹.

İnsülin; ya direkt olarak insülin reseptörleri ile, ya da insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in biyoaktivitesini arttırarak fetal büyümeyi hızlandırır. Diabetiklerde fetal makrozomi mekanizması muhtemelen, hızlanmış pankreatik matürasyon ve yüksek fetal insülin seviyelerine bağlıdır³².

Normal bir gebelikte son trimester'de insülin duyarlılığında % 44'e varan bir azalma tespit edilmiştir²⁹. Diabeti olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış, insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin kaynağı olmayan diabetiklerde artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullarda yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin direncini karşılayamayan gebelerde GDM oluşur. Artan HPL düzeylerine ek olarak kanda trigliserit, serbest yağ asitleri, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), diğer lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları da artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar³³.

Plasental glukoz transportu insüline bağımlı değildir. Glukoz plasentadan konsantrasyon gradyantına göre hızlandırılmış diffüzyon ile geçer. Transporttan sorumlu bir taşıyıcı protein ailesi mevcuttur. Ailenin en önemli üyesi sinsityotrofoblast, mikrovillus ve bazal membranlarda saptanan Glukoz Taşıyıcı-1 (GLUT-1)'dir. Bazal membranlardaki GLUT-1 plasentadan glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamaktır³⁴. Polipeptid hormon olan insülin, plasentayı geçemediğinden fetusa taşınmamaktadır. Placenta, besinlerin anneden fetusa aktarılmasında kritik rol üstlenen bir organ olsa da, insülin antagonisti olan lipolitik steroidler ve hormonlar sentezleyerek maternal metabolik yakıtların düzenlenmesinde rol almaktadır. HPL, placenta tarafından sentezlenen major polipeptittir hormondur. Gebelik sırasında HPL, maternal insülin sekresyonuna yol açarak fetusa glukoz alınması işlemini regüle eder. HPL, ayrıca gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit transferini sağlayan lipolizi de uyarır³⁵.

Normalde gebelik sürecinde, hiperinsülinemi ve ilerleyici insülin direnci durumu mevcuttur. Yemek öğünlerini takiben glukoz yükselmeleri göreceli olarak düşük olsa da (30-

35 mg/100ml), yemek sonrası insülin yanıtlarında gebelik öncesi döneme oranla 1/3 oranında bir artış mevcuttur. Sonuçta; gebelikte pankreasın endokrin fonksiyonunun değişmesi, glikojen/insülin oranının değişmesi, plasental hormonların insülin direncini arttırması, periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması ve proinsülin salgısının artması ile diabete yatkınlık oluşur.

Değişiklik	Etki	Metabolik Değişim
Östrojen-Progesteron Artışı	Anabolik etki	Dokulardaki glikojen artar, karaciğerde glukoz oluşumu azalır.
İnsülin Artışı	Anabolik etki	Periferik glukoz kullanımı artar, açlık glukozu azalır.

Tablo 1- Gebeliğin ilk yarısında karbonhidrat metabolizması

Değişiklik	Etki	Metabolik Değişim
HPL Artışı	Diabetojenik etki- glukoz toleransı azalır.	Beslenme esnasında metabolizmada artış
Prolaktin Artışı	İnsülin rezistansı artar.	Açlık hissinde artış
Kortizol Artışı	Karaciğer glukoz depoları azalır, Karaciğer glukoz oluşumu artar.	Fetusa glukoz ve aminoasit geçişi

Tablo 2- Gebeliğin ikinci yarısında karbonhidrat metabolizması

2.3.2 Gebelikte Lipid Metabolizması

Gebelikte lipid metabolizması yeniden düzenlenir. Değişiklikler ilk trimesterde anabolik yağ depolanmasına, glukoz ve aminoasitlerin fetal kullanımının hızlanmasına yol açar. Terme yakın dönemde ise maternal yağ dokusu katabolizması artar.

Erken gebelikte glukozun yağ hücrelerine geçişi ve artmış yağ sentezi, lipolizin engellenmesi ve yağ hücre hipertrofinde insülin öncü bir rol oynar. Gebeliğin geç dönemlerinde HPL'nin yüksek konsantrasyonları insüline zıt bir etki göstererek lipolizi uyarır. Gebelikte lipid metabolizmasındaki değişikliklerden en belirginini serum trigliseritler düzeylerindeki artıştır. Son trimester'deki hipertrigliseridemi öncelikle VLDL artışından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte gebelik süresince kolesterol ve fosfolipid seviyeleri de artar^{36,37}.

Lipid seviyelerindeki değişiklikler, diabette karbonhidrat intolerasında heterojenite sebebi ile her hastada farklı olmaktadır. Hiperlipidemi; çevre, genetik zemin ve diabetik sendrom arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Gebelik haftası ilerledikçe hormon bağımlı olan kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerin serum seviyelerinde fizyolojik artış izlenir. Bu durum; heterojen hiperglisemi yanıtına yol açan insülin direnci, obezite, insülin eksikliği veya anormal genetik faktörlere ek olarak diabetik gebede metabolik stresi daha da artırır^{38,39}.

2.3.3 İnsülin ve C-peptit

Pankreasın β hücrelerinden portal dolaşıma salgılanan insülinin % 50'si karaciğerden ilk geçişte elimine edildiğinden, ancak %50'si genel dolaşıma katılıp, hedef dokulara taşınmaktadır. Hepatik yolla hızla metabolize edildiğinden, açlık insülin düzeyleri oldukça düşük bulunmaktadır⁴⁰. Normal veya yüksek glukoz konsantrasyonu ile birlikte saptanan yüksek açlık insülin düzeyleri veya ekzojen glukoz verilimini izleyen yüksek insülin düzeyleri, DM ve etiyolojisinde insülin direnci artışının rol oynadığı glukoz intoleransı durumlarının karakteristik özelliğidir. Hiperglisemi varlığında saptanan hipoinsülinemi ise Tip I ve Tip II DM gibi etiyolojisinde insülin eksikliğinin rol oynadığı klinik durumlarda gözlenmektedir⁴⁰. C-peptid, proinsülinin insüline dönüşümü sırasında oluşmaktadır. İnsülinin yarılanma ömrü 4 dakika iken, C-peptid'in yarılanma ömrü daha uzun olup 30 dakikadır. Bu fark C-peptidin belirgin bir hepatik ve renal metabolizmaya uğramamasından kaynaklanmaktadır. C-peptid ve insülin ölçümleri, pankreas β hücrelerinin sekretuar kapasitesinin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Ancak C-peptid ölçümleri, insülin ölçümlerinden daha hassas olup çeşitli klinik durumlarda, mevcut insülin sekresyonunu araştırmak için oldukça faydalı olmaktadır. Obez olgular dışında serum C-peptid düzeyleri kan insülin seviyesine paraleldir⁴¹.

2.3.4 Gebelikte İnsülin Duyarlılığı

Erken gebelik döneminde özellikle zayıf hastalarda maternal insülin duyarlılığı % 10 kadar azalmaktadır. Gebelik ilerledikçe periferik insülin duyarlılığı giderek daha da azalır. İnsülin duyarlılığının farklı yöntemlerle değerlendirildiği çalışmalarda özellikle gebeliğin son dönemlerinde insülin duyarlılığındaki bu azalmanın % 33 ile %78 oranında olduğu görülmüştür. İnsülin duyarlılığındaki bu büyük azalış Tip II DM'u olan hastalardaki oranlara

benzemektedir. Gebelikte plasenta ve fetus tarafından insülininden bağımsız glukoz kullanımı, insülin duyarlılığındaki azalmanın belirtilen düzeylerin daha da üstünde olduğunu düşündürmektedir⁴².

2. 3. 5 Gebelikte İnsülin Direnci

Gebelikte insülin direncine neden olan faktörler kesin olarak bilinmemekle birlikte maternal dolaşımda bulunan birçok hormon ve sitokin bununla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin ikinci döneminde, insülin düzeyindeki artışa rağmen glukoz kullanımının azalması insülin direncini göstermektedir⁴³. Bu dönemde 2-3 kat daha fazla insülin salgılanması ile birlikte glukoz düzeyinin düşmemesi ve normal düzeylerde kalması, periferik bir insülin direncinin varlığını kanıtlamaktadır⁴⁴. Son trimesterde normal ve diabetik gebelerde artmış insülin direnci, benzer yaş ve ağırlıktaki kontrol grubundan 3 kat daha yüksek bulunmuştur³¹. Gebeliğin ilerleyen haftalarında gelişen insülin direnci ile fetoplazental dokularda hormon yapımında artış izlenir. Eş zamanlı olarak maternal hormon konsantrasyonları da artar. İn vitro deneylerde gebelik hormonlarının dokularda insüline bağımlı glukoz alımını azaltması, insülin direnci gelişiminde bazı hormon ve sitokinlerin sorumlu olduğunu düşüncesini desteklemektedir.

HPL'nin, insülin direncine sebep olan en önemli faktör olduğu düşünülmüştür. Fakat daha sonra bu hormonun asıl etkisini, pankreas β hücrelerinden insülin salınımını artırarak gösterdiği anlaşılmıştır⁴⁴. İn vitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen HPL, insülin duyarlılığını da azaltmaktadır. Son üç ayda gözlenen hormona duyarlı lipazlardaki aktivite artışından ön planda HPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde HPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine HPL ile bağlantılı düşüşü, lipoliz ile HPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır⁴⁵. Son yıllarda HPL'nin iskelet kasında, insülinin reseptör sonrası hücre içi sinyal iletiminde yer alan fosfotidil inositol-3 alt ünitesi ekspresyonunu artırarak sinyal iletimini bozduğu ve bu şekilde insülin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir⁴⁶.

Son dönemde yapılan çalışmalar adipokin olarak bilinen adiponektin, resistin, leptin, ghrelin ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi faktörlerin gebelikteki insülin direnci gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir. Plasental hormonların insülin direncinde önemli bir faktör olduğu düşünülmelerine rağmen, TNF- α dışında bu hormonların hiçbirinin maternal insülin direnci gelişimi ile doğrudan ilişkisi olduğu gösterilememiştir⁴⁷. TNF- α 'nın obezite,

yaşlanma, sepsis gibi birçok durumda insülin direnci gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir⁴⁸. TNF- α ; yağ hücreleri, fibroblast, nötrofil, monosit ve makrofajlardan salgılanır. Bu sitokin, gebeliğin ilerlemesi ile birlikte plasentadan da salgılanarak büyük oranda maternal dolaşıma geçer. TNF- α 'nın, insülin reseptörünün fosforilasyonunu bozarak ve kas dokusunda temel protein olan insülin reseptör substratı-I'in (IRS-I) serin fosforilasyonunu arttırarak, insülinin reseptöre bağlanmasından sonraki basamaklarda sinyal iletimini bozduğu ve gebelikte insülin ile uyarılmış glukoz transportunu azalttığı gösterilmiştir⁴⁸. Bununla birlikte gebelikte IRS-I düzeylerinin azaldığı da gösterilmiştir⁴⁹.

Peroksizomal Proliferatör Aktive Reseptör –Gama1 (PPAR- γ 1), yağ dokusunda yüksek oranda eksprese edilen ve yağ hücreleri değişimi, insülin duyarlılığı, lipid depolanmasında rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür^{50,51}. Gebelikte düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu azalmanın artan TNF- α veya plasental büyüme hormonu tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir⁵².

2.4 GDM Patogenezi

2. 4. 1 GDM'de İnsülin Direnci

GDM'de insülin direncini arttıran yukarıdaki değişikliklere ilave olarak, kas dokusunda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunda azalma gerçekleşir. Bunun sonucunda insülin reseptör aktivitesinde ve glukoz taşıyıcı protein-4 (GLUT-4)'ün plazma membranına glukoz transportunda azalma ile IRS-1'de daha az fosforilasyon meydana gelir⁵³. Ayrıca GDM'de, yağ dokusundaki PPAR- γ 1 ekspresyonunda azalma normal gebeliğe göre daha belirgin olup; dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyeleri yüksektir.

İnsülin hücre membran reseptörüne bağlandığında reseptörün β alt ünitesinde tirozin fosforilasyonu gerçekleşir. GDM'de, tirozin fosforilasyonunda azalma insülin reseptör sinyal iletiminde bozulan ilk basamaktır⁵². Tirozin rezidülerinin otofosforilasyonu, insülin reseptör tirozin kinaz'ın (IRTK) aktivasyonuna ve hücre içinde insülin reseptör substratı (IRS) proteinlerinin fosforilasyonuna neden olur. Glukozun hücre içine taşınmasının insüline bağımlı olduğu hücrelerde en önemli hücre içi protein IRS-1'dir. IRS-1 tirozin fosforilasyonu, glukozun hücre içine taşınmasında en önemli basamak olan fosfotidil inositol-3 kinazı (PI-3) aktive eder. GDM'de iskelet kasında ve yağ hücrelerinde IRS-1 seviyelerinin gebe olmayan obez kontrol grubuna göre % 30-50 oranında azaldığı gösterilmiştir. GDM'de iskelet kası

IRS-1 protein seviyelerinin % 52 oranında azaldığı, postpartum 6. haftada normal seviyelerine döndüğü saptanmıştır⁴⁶.

İnsülin direnci gelişiminde suçlanan diğer bir hücrel mekanizma, inflamatuvar sitokinlerin serin kinazları aktive ederek insülin reseptör ve IRS-1'in serin fosforilasyonunu arttırmasıdır. Özellikle IRS-1'in serin fosforilasyonunun artması, insülin reseptör-insülin reseptör substratı-fosfotidil inositol-3 kinaz iletim sistemini bozar. Bu şekilde, GLUT-4'ün translokasyonu azalır ve sonuçta insülin direnci gelişir⁴⁷.

İnsülinin reseptöre bağlanmasından sonra hücre içi sinyal iletimindeki önemli bir basamak IRS-1'in, PI-3 kinaz aktivitesini başlatmak için PI-3'ün alt ünitesi olan p85α'ya bağlanmasıdır. PI-3 kinaz, p85α ve p110 alt ünitelerinden oluşur. PI-3 kinaz'ın IRS-1 proteinine bağlanması PI-3 oluşumuna neden olur. PI-3 ise serin/treonin kinaz ve protein kinaz C'yi aktive ederek GLUT-4'ün hücre zarına translokasyonunu sağlar. GDM'de ve normal glukoz toleransına sahip gebelerde iskelet kası ve yağ dokusu p85α protein düzeyleri gebe olmayan kadınlara göre yüksek bulunmuştur. GDM'de ve gebelikte p85α düzeyinde artış insülin direnci gelişiminde rol oynamaktadır⁴⁶.

2. 4. 2 Adipokinler ve İnsülin Direnci

İnsülinin reseptörüne bağlanmasından sonra, hücre içi sinyal iletiminde yer alan protein, enzim ve transkripsiyon faktörlerindeki değişiklikler, insülin direnci gelişimine neden olur⁵². Yağ dokusu; vücutta enerji depolanması ile birlikte, adipokin adı verilen birçok aktif molekülün kaynağı da olması nedeniyle bir endokrin organ olarak tanımlanmaktadır. Bu adipokinlerden bazıları insülinin sinyal iletim basamaklarını doğrudan veya dolaylı olarak etkilemekte ve düzeylerindeki değişiklikler insülin direnci gelişiminde rol almaktadır.

2. 4. 2. 1 Resistin ve İnsülin Direnci

Resistin, insan yağ hücrelerinden salgılanan sisteinden zengin 12,5 kDa ağırlığında bir proteindir. Ayrıca monosit ve makrofajlardan da salgılanır. Hayvan deneylerinde resistin'in insülin direncine sebep olduğu tespit edilirken, insanlardaki fizyolojik etkisi daha az bilinmektedir. Obezitede serumda artmış resistin seviyeleri bulunmuşken⁵⁴; insanlarda tip-II DM, insülin direnci ve hipertansiyondaki rolü tartışmalıdır. İn vitro ortamda; moleküler düzeyde, kas hücrelerinde GLUT-4 aktivitesini azaltarak glukoz'un hücre içine alımını inhibe

ettiği gösterilmiştir. Buna bağlı olarak da karaciğerde insülin direncine sebep olduğu saptanmıştır^{55,56}.

Resistin; yağ hücrelerinin glukoz alımını bozarak, plazma glukoz konsantrasyonunu artırır ve buna bağlı olarak insülin duyarlılığını da azaltır¹⁴. Resistin insan plasentasından da salgılanır ve gebelik ilerledikçe serumdaki miktarı artar, üçüncü trimesterde en yüksek seviyeye ulaşır^{13,14}. Artmış resistin seviyelerinin, geç gebelik döneminde ortaya çıkan azalmış insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu ve fetus gelişimini kontrol ettiği düşünülür⁵⁷. Bu nedenle gebelik boyunca insülin direncinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla beraber GDM'de ve postpartum dönemde serum resistin seviyelerindeki değişim net olarak anlaşılamamıştır. Yapılan bir çalışmada ikinci ve üçüncü trimesterde serum resistin seviyelerinin GDM'de normal gebelere oranla daha yüksek olduğu bulunmuşken⁵⁸, başka bir çalışmada da GDM'de doğum öncesi anlamlı olarak yüksek olan seviyelerin doğumdan 24 saat sonra düştüğü izlenmiştir⁵⁹.

Resistin gen ekspresyonu, term plasentada ilk trimesterdeki koryonik villus yapılarına göre anlamlı olarak daha yüksektir¹³. Farelerde resistinin glukoz homeostazını ve insülin duyarlılığını bozduğu gözlenmiştir. Obez farelere resistin antikoru enjekte edildiğinde kan glukoz seviyelerinin düştüğü ve insülin duyarlılığının tekrar sağlandığı gözlenmiştir. Bu bulgular PPAR- γ 1 agonisti tarafından baskılanan genleri ararken keşfedilmiştir⁶⁰. Kemirgenlerde öglisemik-hiperinsülinemik koşullarda resistin infüzyonunun, hepatik glukoz yapımında artışa yol açtığı gözlenmiştir⁶¹.

Resistin genindeki delesyonun; hepatositlerde adenosin mono fosfat-aktive kinaz (AMPK) aktivitesini arttırdığı, glukoneojenik enzimleri azalttığı ve sonuçta hepatik glukoz yapımında azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir. İnsan serum resistin seviyelerinin de bel-kalça oranı ile ters, vücut yağ kütlesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. İnsan ve farelerdeki bu çalışmalar resistinin insülin direncindeki rolünün artmış viseral adipositeyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir⁶².

Aynı zamanda farelerde resistinin lipid metabolizması üzerine de etkileri olduğu gösterilmiştir. Resistin enjekte edilen farelerde, serum trigliserit seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu şekilde resistinin insülin direncini; yağ dokusu yerine kas ve karaciğer dokularında trigliserit depolanmasını arttırarak gösterdiği düşünülmektedir^{63,64}. Bununla birlikte resistin, monosit ve makrofajlarda yüksek miktarlarda bulunduğu için, insülin

direncini inflamatuvar yollarla da tetiklediği düşünülmektedir. Sonuç olarak, resistinin hepatik insülin direncini arttırırken, periferik insülin direncini değiştirmedeği söylenebilir.

2. 4. 2. 2 Adiponektin ve İnsülin Direnci

Adipoz doku tarafından sentezlenen ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin kollajen benzeri bir plazma proteindir. Adiponektinin endotelial hücrelere direkt etki göstererek anti-aterojenik olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Yine yapılan klinik çalışmalarda resistinin aksine adiponektin düzeyinin obezite, tip II DM ve koroner arter hastalıklarında düşük olduğu tespit edilmiştir⁶⁵. Serum konsantrasyonu düşük olan obez kişilerde kilo kaybını takiben tekrar yükselmeye başlamaması, adiponektinin yağ depolanması üzerinde negatif feedback etkisi olduğunu göstermektedir.

Adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan daha düşüktür. Obezite, tip II DM, polikistik over sendromu, koroner arter hastalığı ve metabolik sendromda da sağlıklı bireylerden daha düşük olduğu gözlenmiştir. Konsantrasyonu insülin duyarlılığı ile koreledir ve insüline cevap olarak yükselir. Bu protein bir insülin uyarıcısı değildir. İskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu arttırarak insülin etkisinden koruma sağlar.

Adiponektin azalması, lipoatrofik hayvanlarda insülin direncine katkıda bulunabilir. Thiazolidinedione (TZD), adiposit diferansiasyonu ve birçok adiposit gen ekspresyonunu düzenleyen PPAR γ 'nın spesifik sentetik aktivatörüdür. İnsülin direnci olan Tip II DM hastalarının TZD tedavisi ile plazma adiponektin seviyelerinin yükseldiğı izlenmiştir. TZD'nin bu etkisini adiponektin geninin promotor aktivitesini arttırarak yaptığı gösterilmiştir⁶⁵. Bu nedenle adipositlerde adiponektin yapımının ve bunun sonucu olarak plazma adiponektin düzeyindeki artışın, PPAR γ 'nın sistemik insülin duyarlılığını arttırmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir⁶⁶.

Klinik olarak insülin resistanı olan deneklerin TZD ile tedavisi, vücut ağırlığını etkilemeden plazma adiponektin konsantrasyonunu anlamlı olarak arttırmaktadır. Ek olarak adiponektin fagositoz aktivitesini, makrofajlardan TNF- α salınımını ve makrofajların köpük hücrelerine transformasyonunu baskılamaktadır. Ayrıca vasküler düz kaslarda depolanmıştır ve damar duvarını koruyarak koroner arter hastalığı riskinde azalma sağlar. Plazma adiponektin düzeyleri radioimmunoassay veya ELİSA yöntemi (enzyme-linked immunosorbent assay) ile ölçülebilir⁶⁷.

Adiponektin; plazmadan glukozun, trigliseritlerin ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glukoz üretimini baskılar⁶⁸. Adiponektin düzeyinin regülasyonu cilt altı yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır⁶⁹. Bu da viseral adipositenin, metabolik sendrom ve insülin direnci ile olan bağlantısı ile uyumlu bir mekanizmadır.

Yapılan bir çalışmada, katekolaminlere bağlı gelişen insülin direncinden adiponektinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Adipositlerden oluşan hücre kültürüne bir β -agonist olan isoproterenol verilmesi ile adiponektin mRNA düzeyinde % 75'e varan azalma tespit edilmiştir. Sonuç olarak katekolaminlere bağlı gelişen insülin direncinden adiponektin gen ekspresyonunun azalmasının sorumlu olabileceği bildirilmiştir⁷⁰.

Adiponektinin insülin duyarlılığını arttırmadaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Adiponektinin insülin reseptörüne bağlanması ile insülin reseptör tirozin fosforilasyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Bunun sonucu olarak da sistemik insülin duyarlılığının arttığı bildirilmiştir⁷¹. Ayrıca adiponektinin karaciğer ve iskelet kasında AMPK aktivasyonunu artırarak glukoz metabolizmasını düzenlediği ve insülin duyarlılığını arttırdığı da gösterilmiştir⁷².

GDM gelişiminde adiponektinin yerini araştıran çalışmalarda; GDM'li term hastalar ile normal glukoz toleransına sahip term kontrol grubu karşılaştırıldığında, GDM'li hastalarda anlamlı olarak daha düşük plazma adiponektin düzeyi olduğu bildirilmiştir^{73,74}. Gebeliğin 24.-31. haftaları arasında yapılan bir çalışmada da düşük plazma adiponektin düzeyleri ile GDM gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁷⁵. Plazma adiponektin düzeyi bebek doğum ağırlığı ile ters ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada yüksek molekül ağırlıklı adiponektinin total adiponektine oranının doğum kilosunu belirleyen bağımsız bir değişken olduğu bildirilmiştir⁷⁶.

2. 5 GDM'de Obstetrik ve Perinatal Problemler

Son 4-8 haftada açlık hiperglisemisinin bulunması, son trimesterde intrauterin fetal ölüm riski ile doğru orantılıdır. Komplike olmayan GDM'de perinatal mortalitede artış olmasa da fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, polisitemi ve sarılık riski artmıştır. GDM'de hipertansiyon ve prezentasyon anomalisi görülme sıklığı artar. Bu problemlere bağlı olarak sezaryenle doğum oranı 10 kat artmıştır.

2. 5. 1 Makrozomi

GDM'de en sık görülen komplikasyondur. Makrozomiyle ilişkili maternal faktörler; hiperglisemi, anne ağırlığının fazla olması, ileri anne yaşı ve multiparitedir. Genel obstetrik popülasyonda 4500 gramın üzerinde bebek doğuran kadın oranı yaklaşık %2 iken, bu oranın GDM tanılı kadınlarda %4 olduğu düşünülmektedir⁷⁷. Tedavi altında olmayan GDM tanılı kadınların bebeklerinin %20-30'unun 4000 gramın üzerinde doğduğu tahmin edilmektedir⁷⁸. Makrozomi tanısı için üzerinde anlaşılan bir kriter (4000 gr veya 4500 gr üstü) olmadığından bugün onun yerine gebelik yaşına göre büyük (large of gestational age = LGA) terimi (bebek ağırlığının gebelik yaşına göre >%90 persentilin üzerinde olması) daha sık kullanılmaktadır⁷⁹.

Fetal büyüme hızı özellikle gebeliğin ikinci yarısında artmaktadır. Bu dönemdeki maternal hiperglisemi (özellikle postprandial hiperglisemi) fetal hiperinsülinemiye yol açar ve fetal büyüme tetiklenir. Hiperglisemili kadınlarda 2. ve 3. trimesterde yapılan sıkı glukoz kontrolü LGA riskini azaltabilir. Diabetik annelerin LGA'lı bebekleri normal gebelerin LGA'lı bebeklerinden antropometrik olarak farklıdır. Bu fetusların omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Bu durum; omuz distosisini, brakial pleksus yaralanmalarını ve klavikula kırık sıklığını artırır⁸⁰. Aynı şekilde sezaryen doğumla sonuçlanan sefalopelvik uygunsuzluk daha sıktır. Makrozomi neonatal hipoglisemi başta olmak üzere diabetik gebelerdeki diğer metabolik komplikasyonlarla yakın ilişkilidir. Bu bebeklerde terme yakın açıklanamayan ani intrauterin ölüm ve ventrikül disfonksiyonuna yol açan asimmetrik septal hipertrofi daha sıktır⁸¹.

2. 5. 2 Omuz distosisi ve doğum travması

Makrozomi, GDM'li hastalardan doğan bebeklerde brakial pleksus hasarı ve klavikula kırıkları ile sonuçlanabilecek omuz distosisi sıklığında artışa neden olur. Omuz distosisi sıklığı diabetik annelerden doğan bebeklerde 6 kat daha fazladır. Brakial pleksus hasarları bebeklerin %5-22 'sinde kalıcı hasara neden olabilir⁸².

2. 5. 3 Müdahaleli ve Sezaryen Doğum

GDM'de makrozomi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve geliş anomalilerine bağlı olarak sezaryen ve müdahaleli doğum oranları artmıştır. Özellikle glukoz kontrolünün yeterince sağlanamadığı vakalarda ortaya çıkan makrozomik fetuslarda sezaryen oranı % 47

civarında bulunmuştur. Diabet kontrol altına alınamadığında sezaryen oranı daha da artmaktadır. Burada en önemli faktörler fetal ağırlığın dışında, doğumun uyarılmasındaki başarısızlık ve fetal sıkıntıdır. Coustan, obstetrik hikayelerinde omuz takılması olan gebelerde ve mevcut gebeliğinde 4500 gramın üzerinde ağırlığı tahmin edilen fetus varlığında 40. haftada sezaryenle doğumu önermektedir⁸³. Bunun dışındaki vakalarda normal vaginal doğum önerilirken, doğumun uyarılması gerektiren durumlarda servikal prostaglandin uygulanması seçilecek en iyi yoldur.

2. 5. 4 Hipertansiyon – Preeklampsi

Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde gelişir. GDM ile preeklampsi birlikteliği tanımlanmasına karşın hangi mekanizmalar ile oluştuğu halen tam olarak ortaya konamamıştır. Gebelerde endotel bozukluğunun, yükselmiş anjiyotensin-2 ve vazopressin düzeylerini karşılayacak kadar prostasiklin (PGI₂) yapılamamasına neden olduğu düşünülmektedir. Tüm gebeliklerde %5-10 arasında görülmektedir. Preeklampsiye, özellikle proteinüri gibi damarsal sorunları olan diabetik gebelerde daha sık rastlanmaktadır. Kan basıncı normal olan gebelere göre perinatal mortalitede 20 kat artmıştır. Bu durum, anne ve fetus kaybının esas nedeni olarak kabul edilmektedir. İnsülin direnci ile yüksek kan basıncı ve obezite arasındaki bağlantı gösterilmiştir. Erkeklerde, gebe olmayan kadınlarda bu ilişki net olarak tanımlanmışken, gebe kadınlarda hipertansiyonla seyreden sorunların glukoz intoleransı ile ilişkisi bu kadar kesin sınırlarla belirlenememiştir⁸⁴. Yapılan çalışmalarda gestasyonel diabeti gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan ve insülin tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, diyet ile regüle olan ve normal glukoz toleransı olan hastalara oranla ortalama arteriyel kan basınçları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca gebeliğin tetiklediği hipertansiyonun insülin direncinin klinik yansıması olduğunu ileri süren yazarlar da bulunmaktadır. Son yıllarda glukoz düzeyi ile preeklampsinin şiddeti arasında bağlantı kuran yayınlar mevcuttur⁸⁵. Bu sorun diabetik gebelerdeki erken doğumun da ana nedenidir. Günümüzde bulgular giderek birikmektedir ve preeklampsi gelişmesinde en azından kısmi olarak insülin direncinin rolü olduğu ve bu kişilerde klinik olarak sessiz ancak süre gelen insülin direnci değişiklikleri olduğu düşünülmektedir.

2. 5. 5 Neonatal Metabolik Bozukluklar

GDM'li annelerden doğan bebeklerde hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi sıklığı artmıştır. Hipoglisemi insidansı % 25-40 olarak bulunmuştur⁸⁶. İyi plazma glukoz konsantrasyonu sağlanan annelerde de hipoglisemi insidansı yüksek olarak bildirilmiştir⁸⁷. Diabetik anne bebeklerinin umbilikal kord eritropoetin seviyeleri tipik olarak yüksektir ve bu nedenle polisitemi insidansı bu bebeklerde artmıştır. Polisitemi, doğum sonrası hiperbilirubinemi sıklığında ve fototerapi gereksiniminde artışa neden olur⁸².

2. 5. 6 Doğum Sonrası Oluşan Riskler

Yaş arttıkça diabet sıklığı artmaktadır. Vücut Kütle indeksi'ne (VKİ) göre obez olarak tanımlanan grupta risk artışı belirgindir. Obezite süresinin uzaması da diabet riskini arttırmaktadır. Tip II DM tanısı alan hastaların %80'i obezdir. Farklı etnik gruplara, izlem sürelerine ve tanıda kullanılan testlere göre GDM sonrası Tip II diabet gelişme insidansı % 9 ile % 70 arasındadır⁸². Gebeliğinde insülin ihtiyacı olan hastalarda Tip II DM gelişme ihtimali daha yüksektir⁸⁸. Ailesel risk tartışmalıdır. Ancak şiddetli kontrolsüz diabette ailesel bir ilişki bulunmaktadır. Parite artışı, DM için bir risk faktörü olarak görülmemektedir. Fakat sonraki gebelikte hastaların yarısı yine diabetik olacaktır⁸⁹. ADA, GDM'li hastaların doğum sonrası 6.-8. haftada ve sonrasında her 3 yılda bir taranmasını önermektedir⁹⁰. Gebelikte var olan hiperinsülinemi doğumdan hemen sonra %30-50 azalma gösterir. Azalma sonraki 6-12 hafta içinde yavaşlayarak devam eder. GDM'li hastaların çoğunda doğum sonrası erken dönemde kan glukoz değerleri normal seviyelere dönmektedir. Bu nedenle doğum sonrası 6. ve 12. haftalar arasında hastaların glukoz metabolizması açısından değerlendirilmesi gelecek 5-10 yıl içinde Tip II DM gelişimi riskinin ve hasta takip stratejisinin belirlenmesinde çok önemli yere sahiptir²⁵.

Diabetik anne bebeklerini ileride diabet gelişimi yönünden izleyen araştırmacılar, diabetik olmayan annelerin bebeklerine göre 20 kez daha sık diabet geliştiğini bildirmişlerdir⁹¹. Aynı zamanda bu bebeklerde obezite sıklığı da artmıştır. Annedeki diabetin fetusta ileride gelişecek obeziteye hangi mekanizmayla yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Diabetik anne bebeklerinde artan obezite ve diabet sıklığı, annedeki diabet tipinden bağımsızdır²⁵.

2. 6 GDM için Tarama

Gebelikte tarama testlerinin amacı tanı koymak değil, risk altındaki grubu belirlemektir. Gebelikte diabetes taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı halen tartışmalıdır. 1994'den önce Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği (ACOG) 50 gr tarama testini 30 yaş ve üzeri tüm kadınlara, 30 yaşın altında ise sadece risk faktörü bulunanlara önermiştir⁹². Daha sonra bu kararda değişiklikler yaparak bazı risk altındaki popülasyonlara genel tarama önerilmiştir⁹³. 1997'ye kadar ADA tüm gebelere 50 gramlık glukoz tarama testi önermiştir⁹⁴. Fakat daha sonra taramanın maliyet-etkinlik açısından faydalı olmadığı düşük riskli popülasyonu tarifledi. Bu grup 25 yaşından küçük, normal vücut ağırlığında, ailede DM öyküsü olmayan ve DM prevalansının yüksek olduğu etnik veya ırksal gruptan olmayan gebeleri içermektedir. GDM üzerine en son yapılan "Dördüncü Uluslararası GDM Konferansı" nda düşük, orta ve yüksek riskli gebe popülasyonu bildirildi ve tarama için önerilerde bulunuldu (Tablo-3)⁹⁵.

GDM taramasında düşük risk faktörüne sahip hastaların laboratuvar tarama yöntemine yönlendirilmemesi tartışmalı bir konudur. Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar gebe popülasyonunun yaklaşık % 10'unu oluşturmaktadır. Laboratuvar tarama yöntemi ile değerlendirilmesi gereken hasta sayısında önemli bir azalma olmaksızın düşük riske sahip hastaların taranmaması, GDM'li bazı hastaların atlanmasına sebep olabilir. GDM taramasında risk faktörlerine göre oluşturulan bu algoritmaların kullanılması bir tarama testi için oldukça karışık ve kullanımı zordur⁹⁶. 2001'de son yayınladığı bildiriye ACOG, düşük riske sahip hastalarda tarama yapılmasına gerek olmadığını kabul edip tüm hastaların GDM açısından taranmasının daha pratik bir yaklaşım olduğunu belirtmiştir⁹⁷.

2. 6. 1 Tarama için Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Taramada amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta popülasyonunu belirlemektir. Önceleri tarama için sadece gebenin özgeçmişi ve aile öyküsü kullanılıyordu. Ailede DM öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerinde ölü doğum, makrozomik bebek öyküsü olanlar tanısal 3 saatlik 100 gr oral glukoz tolerans testine (OGTT) yönlendiriliyordu. Sadece hikayeye dayanan bu taramada GDM'li gebelerin ancak % 50'sinin yakalanabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁹⁸.

1990 yılında “Chicago Workshop Conference on GDM” tarama programı çerçevesinde; 24.-28. haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi yapılması önerilmiştir. Bu testte 50 gr glukoz, oral yoldan, son yemek yenilen saate bakılmaksızın, günün herhangi bir saatinde verilebilir. Hastanın aç olması gerekmez. 50 gr glukoz verildikten 1 saat sonra glukoz düzeyi için venöz serum örnekleme yapılır. Testin 24.-28. gebelik haftaları arasında yapılmasının nedeni; artan östrojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve HPL’ye bağlı insülin direncinin bu haftalarda belirgin hale gelmesidir.

Risk Kategorisi ve Klinik Karakterler	Serum Glukoz Taraması için Öneriler	
<p><u>Yüksek risk</u> (aşağıdakilerden en az biri)</p> <p>Belirgin obezite (VKİ > 27 kg/m²)</p> <p>Birinci derece akrabada diabet öyküsü</p> <p>Glukoz intoleransı öyküsü</p> <p>Önceki gebeliklerde makrozomik bebek öyküsü</p> <p>Glukozüri</p>	İlk antepartum vizitte tarama yapılır; GDM tanısı konmazsa 24-28. haftalar arasında tekrar edilir.	
<p><u>Orta risk</u></p> <p>Düşük veya yüksek riskli gruba dahil olmayan hasta grubu</p>		
<p><u>Düşük risk</u> (aşağıdaki tüm kriterler)</p> <p>< 25 yaş</p> <p>Düşük riskli ırksal veya etnik gruba ait olmak (Yerli Amerikan, siyah, güney veya doğu Asya, Avusturya, Pasifik dışındakiler)</p> <p>Birinci derece akrabalarda DM öyküsünün olmaması</p> <p>Gebelik öncesi ve gebelikte alınan kilonun normal olması</p> <p>Anormal glukoz testi hikayesinin olmaması</p> <p>Kötü obstetrik öykünün olmaması</p>		Tarama gerekli değildir.

Tablo 3. Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Klinik Tarama ve Risk Grupları

50 gr glukoz yükleme testinde eşik değer konusunda görüş ayrılığı mevcuttur. Eşik değer 140 mg/dl kabul edildiğinde olguların % 10-15'de 3 saatlik OGTT'e geçilmektedir. 140 mg/dl eşik değeri ile hesaplanan duyarlılık % 80, özgüllük ise % 90 olmakta ve olguların yaklaşık %20'sinin tanısı gözden kaçmaktadır⁹⁹. GDM'li hastaların % 10'unda glukoz yükleme testindeki serum glukoz düzeyi 130 mg/dl ile 140 mg/dL arasındadır. Bu nedenle glukoz yükleme testinde sınır değer 130 mg/dl'ye düşürüldüğünde testin duyarlılığı % 90'a yükselmekte ancak tanısız testlere yönlendirilen hasta sayısı % 60 oranında artmaktadır. 2002'de yapılan bir çalışmada GDM tarama yöntemleri için tespit edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri tespit edilmiş ve bu değerler Tablo-4'de özetlenmiştir¹⁰⁰. Son olarak, ADA ve ACOG serumda glukoz eşik değeri olarak 140 mg/dl'yi önermektedir^{23,100}.

Tarama yöntemi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Risk faktörleri	50	66
Rastgele glukoz ölçümü	40	90
HbA1c	40	90
Açlık glukoz (86 mg/dl)	81	76
Açlık glukoz (88 mg/dl)	88	78
Açlık glukoz (74 mg/dl)	92	44
50 gr GTT (1.saat 140 mg/dl)	59	91
50 gr GTT (1.saat 135 mg/dl)	61	88
50 gr GTT (1.saat 126 mg/dl)	68	82
75 gr OGTT	79	83

Tablo-4 GDM taramasında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri (*Hana FWF. Screening for gestational diabetes;past,present,future.Diabet.Med.2002*)

1970 yılına kadar glukoz seviyesi venöz tam kanda bakılmıştır. 1970'li yılların sonunda laboratuvarlar kan glukoz seviyesini serumda ölçmeye başlamışlardır. Serum glukoz değeri, tam kan glukoz değerinden ortalama % 14 daha yüksektir.

50 gr GTT'nin günümüzde en çok kabul gören venöz serumda bakılan eşik değerleri ve değerlendirilmesi şu şekildedir:

- 50 gr GTT < 140 mg/dl ise normaldir.

- 50 gr GTT; 140-200 mg/dl arası ise 3 saatlik 100 gr OGTT uygulanır.
- 50 gr GTT \geq 200 mg/dl ise hastaya direkt olarak GDM tanısı konur ve tedaviye başlanır.

GDM taramasında glukoz yükleme testinden başka hasta tarafından daha iyi tolere edilebilen testler de önerilmiştir. Fakat bu testlerin duyarlılığı glukoz yükleme testine göre daha düşüktür¹⁰¹.

2. 6. 2 GDM taramasında diğer yöntemler

2. 6. 2. 1 İdrarda glukoz taranması

Eskiden GDM ve bozulmuş glukoz toleransının taranmasında sıkça kullanılan bu test özgüllüğünün düşük ve değişken olması (%7-46), yüksek yalancı pozitiflik olması nedeniyle günümüzde taramada pek fazla tercih edilmemektedir¹⁰².

2. 6. 2. 2 Rastgele kan glukoz ölçümü

Son yenilen yemekten iki saatten az geçmişken bakılan serum glukozunun 116 mg/dl 'nin üzerinde olması veya son yenilen yemekten iki saatten fazla geçmişken bakılan serum glukozunun 105 mg/dl'yi aşması halinde tanı testi önerilebilir. Bu şekilde yapılan taramanın duyarlılığı yaklaşık %40 iken özgüllüğü %70-80'lerdedir¹⁰³. Ancak risk faktörlerine göre taramanın duyarlılığı daha yüksektir.

2. 6. 2. 3 Açlık kan glukozu ölçümü

Taramadaki özgüllüğü %50-75, duyarlılığı ise %70-90 arasındadır. Eşik değer ise tartışmalı olmakla beraber, 75 veya 85 mg/dl olarak kabul edilir. Bu değerlerin altındaki değerlerde tanı testine gerek olmadığını söyleyen Kanada çalışmasında eşik değerinin altındaki popülasyonun ancak %1'inde GDM geliştiği ve bu yöntemle glukoz tolerans testi (GTT) uygulamalarının %50 oranında azaldığı belirtilmektedirler¹⁰⁴.

2. 6. 2. 4 Glikolize Hemoglobin düzeyi ölçümü

HbA1c (glikolize hemoglobin) insan eritrositlerinde; düşük miktarlarda bulunan hemoglobin bölümüdür. Hemoglobin A1'in beta zincirlerinin M terminal amino grupları ile glukozun birleşmesi sonucu oluşmaktadır. Araştırma sonuçları HbA1c'nin eritrositin 120 günlük ömrü süresince yavaş ve enzimatik olmayan bir yolla oluştuğunu göstermektedir. Bu nedenle, glikozile hemoglobin ölçümünün dört ile altı haftanın üzerindeki hipergliseminin geriye dönük bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Normalde HbA1c, erişkin eritrositlerindeki toplam hemoglobinin yaklaşık olarak % 4'ünü oluşturur. Kan glukoz yoğunlukları normalde aşarsa, glukoz proteinlere kovalan bağ ile bağlanır. Glukoz

hemoglobinde beta zincirindeki valine bağlanır ve eritrosit yaşamı boyunca burada tutulur. Yani HbA1c eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık son üç aylık plazma glukoz değerleri hakkında bilgi verir. Taramadan ziyade tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi HbA1c tayini ile yapılır. Objektif bir testtir. Yemek ve egzersizden etkilenmez.

2. 7 GDM Tanı Testleri

2. 7. 1 İki aşamalı test

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve dünyada birçok ülkede en sık kullanılan tanı testi, iki aşamalı tanı testidir. Başlangıçta aç olmadan verilen 50 gr glukoz solüsyonundan bir saat sonra serum glukoz değeri 140 mg/dl'yi aşarsa üç saatlik 100 gr glukoz yükleme testi yapılır. Buradaki sorunların en önemlisi kabul edilecek eşik değerlerdir. Duyarlılığı arttırmak için daha düşük eşik değerler alındığında daha fazla GDM tanısı alan gebe ortaya çıkacaktır. Yapılan pek çok çalışmada eşik değerler arasında perinatal morbidite açısından anlamlı bir farkın olmadığı belirtilmektedir. Bu yüzden 'Dördüncü Uluslararası GDM Konferansı'nda düşürülmüş serum glukoz değerleri olan Carpenter ve Coustan Kriterleri'nin kullanılması önerilmektedir⁹⁵. Schwartz ve arkadaşlarının yaklaşık 9000 gebe üzerine yaptığı bir çalışmada Ulusal Diabet Veri Grubu (NDDG) ile Carpenter ve Coustan'ın eşik değerlerinin perinatal sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmasında, düşük eşik değerlerde GDM tanısı alan gebe sayısı % 54 artmış ancak uygun tedaviyle 4000 gramı aşan bebek sayısı %17,1'den % 16'ya, 4500 gramı aşan bebek sayısı ise %2,95'den %2,91'e indiği ortaya konulmuştur¹⁰⁵.

2. 7. 2 Tek aşamalı Test

Avrupa Diabetik Gebelik Çalışma Grubu (EDPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GDM tanısı için iki saatlik 75 gram glukoz yükleme testini önermektedir. Bu test gebe olmayan erişkinlerde uluslararası kabul edilen tanı testidir. Tek aşamalı WHO kriterleri hem GDM hem de bozulmuş glukoz toleransını (IGT) tanımlar¹⁰⁶. Dördüncü Uluslararası GDM Konferansı tek aşamalı testi, perinatal sonuçlar üzerinde yeterli kanıt olmadığını da belirterek iki aşamalı teste bir alternatif olarak tanımladı⁹⁵. Tek aşamalı testin uygulamasının daha kolay, daha ucuz, gebe olmayanlarla karşılaştırılabilir olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca hem tarama hem de tanı testi olarak da kullanılabilirliğinin olması tek aşamalı testin avantajlarından biridir.

2. 7. 3 GDM Tanı Kriterleri

GDM 'nin kesin tanısı için uygun, uluslararası kabul edilen kriterler bulunmamaktadır. WHO iki saatlik 75 gr GTT önermekte¹⁰⁶ ve Carpenter ve Coustan 'in tespit ettiği eşik değerlerini uygun görmektedir. Ayrıca hem venöz hem de kapiller kandan yapılan ölçümleri kabul etmektedir. ABD'de ise GDM tanısı için 3 saatlik 100 gr GTT yapılmaktadır⁹³. ACOG eşik değerler konusunda hem Carpenter ve Coustan'ın hem de NDDG'nin eşik değerlerinin kullanılabilceğini bildirmektedir.

Zaman	Venöz* (plazma/serum) Somogi-Nelson 100 gr OGTT	Venöz** (Plazma/serum) Carpenter&Coustan 100 gr OGTT	Venöz*** (plazma/serum) 75 gr OGTT
Açlık	105 mg/dl	95 mg/dl	126 mg/dl
1.saat	190 mg/dl	180 mg/dl	-
2.saat	165 mg/dl	155 mg/dl	140 mg/dl
3.saat	145 mg/dl	140 mg/dl	-

*National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;18:1039-42, (NDDG ve ACOG önermekte)

**Carpenter ve Coustanın önerdiği düzeltilmiş değerler, 1982. (ADA ve ACOG önermekte)

*** (WHO ve EPDSG önermekte; ADA önermekte[açlık 95 mg/dl, 2.saat 155 mg/dl eşik değerleri])

Tablo 5- 100 ve 75 gr OGTT'de eşik değerleri

2. 7. 4 100 gram OGTT uygulamasında dikkat edilecek noktalar

- Test sabah yapılmalıdır.
- En az 8 saat, en fazla 14 saatlik açlık gereklidir.
- En az üç gün kesintisiz diyet (günde en az 150 gr karbonhidrat) almış olmalıdır.

Test öncesi hasta karbonhidrattan fakir diyetle beslenmişse, teste insülin cevabı beklenenden daha az olmakta ve yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir.

- Test süresince hasta oturur durumda olmalı, efor sarfetmemelidir.
- Hasta test öncesi 12 saat sigara içmemelidir.
- Açlık glukoz ölçümü öncesi 30 dakika istirahat etmelidir.

- Açlık glukoz ölçümü sonrasında 100 gram glukoz solusyonu 5 dakika içinde içmelidir.

100 gr OGTT sonrasında, Tablo 5'deki kan glukozu değerlerinden 2 veya daha fazla eşik değer yüksekliği varsa GDM tanısı konur. WHO ve ADA 75gr OGTT'nin GDM tanısında kullanılabileceğini bildirmiştir. Ancak bu iki örgütün tanı için önerdiği sınır değerler birbirinden farklıdır. ADA tanı kriterlerine göre, GDM tanısı konulabilmesi için ölçülen en az iki değer sınır değere eşit veya bu değer üstünde olması gerekir. Ayrıca ADA'nın eşik değerleri WHO'dan farklı olarak açlık için 95 mg/dl ve 2. saat için 155 mg/dl'dir. WHO'ya göre ise açlık veya 2. saat glukoz ölçümlerinden en az birinin sınır değer üzerinde olması GDM tanısının konması için yeterlidir.

75 veya 100 gr OGTT'de tek değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşımda da görüş birliği yoktur. OGTT'de tek değerde anormallik saptanırsa 32. haftada testin tekrarlanması klasik bilgi olsa da bu hastalarda makrozomi, polihidramnios, preeklampsi ve sezaryen doğum oranının arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur^{107,108,109}. 50 gr glukoz tarama testinin anormal fakat 100 gr OGTT'nin normal olduğu vakalarda da % 11-12 oranında makrozomi saptanmıştır³⁵. 75 veya 100 gr OGTT bulantı ve kusma gibi nedenlerle yapılamıyorsa, 25 gr glukoz ile intravenöz glukoz tolerans testi (% 50'lik glukoz çözeltisinden 50 ml) yapılabilir. GDM'li kadınlara doğumdan 6 hafta sonra glukoz toleransını değerlendirmek için 75 gr OGTT yapılmalıdır.

2. 8 GDM Tedavi Yaklaşımları

Tedavinin ana amacı, tüm kadınlarda glukoz seviyelerini gebelik için normal olan sınırlarda tutabilmektir. Çünkü fetal riskler göz önüne alındığında maternal kan şekeri eşik değeri bilinmemektedir. Sadece açlık glukoz değerlerinin değil, yemek sonrası glukoz değerlerinin de normal olması hedeflenir. Yemek sonrası hipergliseminin yemek öncesi hiperglisemiye göre daha fazla fetal makrozomi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların sonuçlarına bakıldığında yemek sonrası 1. saat glukoz değerleri 120-140 mg/dl aralığında tutulduğunda makrozomi riskinin minimum olduğu bildirilmiştir^{110,111}. ACOG 1994 bülteninde açlık serum glukozunun 105 mg/dl ve yemek sonrası 2. saat serum glukozunun 120 mg/dl olarak hedeflenmesini önermiştir. 1998'de Dördüncü Uluslararası GDM Konferansı'nda hedef açlık serum glukoz seviyesi değiştirilerek 95 mg/dl olması, yemek sonrası 1. saat 140 mg/dl ve 2. saat 120 mg/dl'ye eşit veya altında tutulması önerilmiştir⁹⁵.

ADA benzer önerilerde bulunmuştur. Tedavide seçilecek yaklaşımlar diyet, egzersiz ve ilaç tedavisidir.

2. 8. 1 Diyet Tedavisi

Diyet ilk ve en önemli basamaktır. Bu tedavinin amacı kan glukozunu kontrol altında tutarken, açlık ketoasidoza sebep olmadan anne ve bebeğe gerekli besinleri sağlayabilmektir. Diyet; % 50-55 kompleks karbonhidrat, % 20-30 özellikle doymamış (poliansatüre) yağ (% 10 doymuş yağ asitleri), % 20-30 protein ve yüksek oranda lif içerecek şekilde planlanır. Diyet ile maternal glukoz seviyelerinde 15-20 mg/dl'lik bir düşüş beklenir. Diyet tedavisi esas olarak insüline karşı periferik yanıtı güçlendirmek için gereklidir. Obezite doğrudan insülin direncine neden olmakta ve GDM olgularının yaklaşık % 60-80'inin obez olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda az miktarda kilo kaybının bile olumlu etkisi vardır. Tüm gebelik boyunca diabetik annelerin kilo alımı 7.5-10 kg ile sınırlı kalırsa perinatal mortalite oranı düşer. Hastaların 3 ana öğün, 3 ara öğün şeklinde diyetleri ayarlanır. Gebeye verilecek günlük kalori miktarı aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$\text{Boy}^2 \text{ (metre}^2 \text{) } \times 27 = \text{İdeal kilo}$$

$$\text{İdeal kilo} \times 35 = \text{Günlük total ideal kalori miktarı}$$

2. 8. 2 Egzersiz

Tüm gebelere tavsiye edilmelidir. Egzersiz ile maternal glukoz seviyesi düşer, hepatik glukoz yapımı ve klirensi düzenlenir. Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler önerilir. Yapılan bir çalışmada egzersiz ve diyet tedavisinde, yalnız diyet tedavisine göre daha düşük glukoz konsantrasyonları izlenmiştir¹¹². Egzersizin glukoz seviyesine etkisi 4 hafta sonra ortaya çıkar.

2. 8. 3 İnsülin Tedavisi

İnsülinin kimlere ne sıklıkta ve hangi dozda verileceği tartışma konusudur. İnsülin tedavisinin hedefleri fetal makrozomi ve neonatal komplikasyonların engellenmesidir. GDM'li hastalarda fetal ve neonatal komplikasyonların hangi glukoz düzeyinden sonra arttığı henüz tam olarak belirlenememiştir. GDM'li hastalarda insülin tedavi protokolü açlıktan çok yemek sonrası kan şeker profiline göre yapılırsa glukoz düzeyleri daha iyi kontrol edilir ve neonatal hipoglisemi, makrozomi ve sezaryen ile doğum riski azalır. Etkisinin ortaya çıkma

zamanı, pik süresi ve toplam etki süresine göre değişik insülin formulasyonları mevcuttur. İnsülin tedavisinde hedeflenen plazma glukoz değerleri, açlık 60-95 mg/dl, yemek sonrası 1. saat <140 mg/dl, yemek sonrası 2. saat <120 mg/dl'dir ¹¹³.

Diabetik gebelerde insülin dozlarının ayarlanması için, glukoz değerlerinin çok sıkı izlenmesine ihtiyaç vardır. Genellikle günde 4 kez açlık, 3 kez yemek sonrası 1.saat ve 3 kez yemek sonrası 2.saat kan şekerine bakılması ile glukoz profili çıkarılıp gerekirse insülin tedavisine başlanır.

Bölüm 3

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3. 1 Çalışma Modeli

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetrik Polikliniği'ne 1 Ekim 2007- 1 Eylül 2008 tarihleri arasında başvuran, son adet tarihine göre 24.-28. gebelik haftasında tekil gebeliği olan GDM tanısı almış 55 hasta ve gebelik seyri normal, glukoz intoleransı izlenmeyen 50 gebe dahil edildi. GDM tanı kriteri olarak iki basamaklı tarama yöntemi tercih edildi. 50 gr GTT sonrası 140 mg/dl ve üzeri gelen gebelere 100 gr OGTT yapıldı. GDM tanısı, alınan 4 maternal kan örneğinde 2 veya daha fazla değerin Carpenter ve Coustan kriterlerine göre (açlık \geq 95, 1. saat \geq 180, 2. saat \geq 155, 3. saat \geq 140 mg/dl) yüksek çıkması ile konuldu. Kontrol grubu ise bu kriterleri karşılamayan sağlıklı gebeler arasından seçildi.

- Çoğul gebeliği olanlar
- Tip I DM, Tip II DM, kronik hipertansiyon, polikistik over sendromu, gebelik öncesi hiperlipidemi, metabolik sendrom öyküsü olanlar
- Kan glukoz ve insülin düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar
- Endokrin bozukluğu olanlar
- Böbrek, karaciğer, kalp ve kronik sistemik inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olanlar
- Malignitesi olanlar
- Sigara kullananlar çalışmaya alınmadı.

Gebelik takiplerinde;

- Gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi gelişenler (3 GDM, 1 kontrol)
- Erken membran rüptürü veya erken doğum tehdidi nedeniyle ilaç kullananlar [kortikosteroid, ritodrin vb.] (2 GDM, 1 kontrol)
- Preterm doğum yapanlar (2 GDM, 1 kontrol)
- İntrauterin gelişme geriliği olan bebek doğuranlar (1 kontrol)
- Malformasyonu ve metabolik hastalığı tespit edilen bebeğe sahip olanlar (1 GDM)
- Doğumda fetal distres tespit edilenler (3 GDM, 3 kontrol)

- Gebelik takibine kliniğimizde devam etmeyen hastalar (4 GDM, 3 kontrol) çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya toplam 80 hasta (40 GDM ve 40 kontrol) ile devam edildi.

Çalışma; tek merkezli, multidisipliner, prospektif, kontrollü bir klinik araştırma olarak planlandı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya katılan gebelerden bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya katılan gebelerden yaş, gravida, parite, önceki gebeliklerin öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, mevcut gebelik öyküsü, ilaç kullanımı, gebelikte aldığı kilo bilgilerini içeren ayrıntılı anamnez alındı. Hastanın gebelik tarihi, son adet tarihinin ilk gününe göre tespit edildi. Şüphede kalınan durumlarda geriye dönük ilk trimester ultrasonografisindeki baş-popo mesafesine göre gebelik haftası belirlendi. Her hastanın çalışmaya alındığı gün ağırlık ve boy ölçümü yapıldı. Vücut Kütle İndeksi (VKİ) ($\text{ağırlık [kg]}/\text{boy}^2 [\text{m}^2]$) olarak hesaplandı. Ayrıca gebelik öncesi ağırlık ve VKİ de hesaplandı.

GDM tespit edilen hastalar hastaneye yatırıldı ve diet tedavisine başlandı. Dietle kan glukoz regülasyonu sağlanamayan hastalarda insülin tedavisine geçildi. Kan şekeri regülasyonu sonrası taburcu edilen hastaların kan glukoz düzeyleri 2 haftada bir poliklinik şartlarında kontrol edildi. Tüm gebeler doğuma kadar takip edildi. Doğumda tekrar ağırlık ölçümü yapıldı. Gebelik süresince aldığı kilo ve doğumdaki VKİ hesaplandı. Ayrıca bebeğin ağırlığı, boyu, cinsiyeti, doğum şekli ile 1. ve 5. dakika APGAR skorları kaydedildi.

3. 2 Laboratuvar Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 24.-28. gebelik haftalarında en az 8 saat açlık sonrası antekubital bölgeden 10 cc venöz maternal kan örneği alındı. Alınan kan örneğinde total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, HbA1c ve glukoz düzeyleri Abbott Architect C 16000 analizöründe, orjinal Abbott kitleri kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, Illinois, USA). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı. İnsülin ve C-peptid düzeyleri Immulite 2500 cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA), solid faz, kemiluminisans immünometrik yöntemle çalışıldı.

İnsülin direnci, HOMA-IR (homeostasis model assessment- insulin resistance) indeksi ile $[\text{açlık glukoz (mmol/mL)} \times \text{açlık insülin } (\mu\text{IU/mL}) / 22,5]$ formülüne göre hesaplanarak kaydedildi. Bir miktar kan ise 4000 devirde 10 dakika soğuk santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Elde edilen serumlar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak saklandı.

Çalışmaya katılan gebelerden doğum için geldikleri gün ve postpartum 24. saatte 8 saatlik açlık sonrası tekrar 10 cc venöz maternal kan örneği alındı. Ayrıca doğum şekline bakılmaksızın tüm gebelerden doğum esnasında fetus çıktıktan sonra ve plasenta ayrılmasından önce umbilikal kordon klemplenecek umbilikal venden 10 cc fetal kan örneği alındı. Yine bu örnekler 4000 devirde 10 dakika soğuk santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Elde edilen serumlar -80 °C' de dondurularak saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra saklanan her 4 serum örneği için ayrı ayrı resistin ve adiponektin çalışıldı. Adiponektin ve resistin konsantrasyonları ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay-Enzim ilintili immun test) yöntemi ile ölçüldü (Assaypro, St. Charles, USA). Deteksiyon limiti adiponektin için 0,5 ng/ml, resistin için 100 pg/ml; gün-içi “interassay co-efficient of variation” (CV) değerleri adiponektin için % 4,1, resistin için % 4,0 olarak çalışıldı.

3. 3 İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15.0) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Kolmogorov-Smirnov Testi ile verilerin dağılımına bakıldı. Parametrik dağılım gösteren verilerde, iki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Student's-t testi kullanıldı. Non-parametrik dağılım gösterenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Pearson korelasyonu kullanılarak veriler arasındaki korelasyon araştırıldı. Çoklu değişkenlerin incelenmesinde sürekli değişkenler için lineer, kategorik değişkenler için lojistik regresyon modelleri kullanıldı. Resistin ve adiponektinin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin hesaplanmasında ROC eğrisi (Receiver-operator characteristic curve) kullanıldı. Tüm testler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bölüm 4

BULGULAR

. Çalışmaya katılan toplam 80 gebe değerlendirilmeye alındı. 40 hastada GDM mevcutken, 40 sağlıklı gebeden kontrol grubu oluşturuldu. Her iki grup için çalışmaya katıldığı andaki demografik verileri Tablo-6'da özetlendi. Buna göre GDM'li hastalar ve sağlıklı gebeler arasında yaş (GDM ort. $29,80 \pm 4,15$ ve kontrol ort. $28,47 \pm 5,19$; $p=0,21$), gebelik (GDM ortanca 2 [minimum 1- maksimum 6) ve kontrol ortanca 2 [minimum 1- maksimum 6); $p=0,49$), parite (GDM ortanca 1 [minimum 0- maksimum 4) ve kontrol ortanca 1 [minimum 0- maksimum 2); $p=0,54$), çalışmaya katıldıkları gebelik haftası (GDM ort. $27,43 \pm 1,56$ ve kontrol ort. $26,47 \pm 1,89$; $p=0,11$), gebelikte aldıkları kilo (GDM ort. $9,80 \pm 5,18$ ve kontrol ort. $8,07 \pm 3,37$; $p=0,08$), gebelik öncesi ağırlık (GDM ort. $67,51 \pm 16,06$ ve kontrol ort. $66,16 \pm 10,02$; $p=0,65$), gebelik öncesi VKİ (GDM ort. $25,57 \pm 4,96$ ve kontrol ort. $24,70 \pm 3,51$; $p=0,37$), çalışmaya katıldıkları gebelik haftasındaki ağırlık (GDM ort. $77,31 \pm 14,99$ ve kontrol ort. $74,23 \pm 10,83$; $p=0,29$) ve VKİ (GDM ort. $29,33 \pm 4,67$ ve kontrol ort. $27,56 \pm 4,00$; $p=0,07$) bakımından anlamlı fark yoktu.

	GDM (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Yaş	$29,80 \pm 4,15$	$28,47 \pm 5,19$	<i>0,21</i>
Gebelik	2 (1-6)	2 (1-6)	<i>0,49</i>
Parite	1 (0-4)	1 (0-2)	<i>0,54</i>
Tam Gebelik Haftası	$27,43 \pm 1,56$	$26,47 \pm 1,89$	<i>0,11</i>
Gebelik Öncesi Ağırlık (kg)	$67,51 \pm 16,06$	$66,16 \pm 10,02$	<i>0,65</i>
Gebelik Öncesi VKİ (kg/m²)	$25,57 \pm 4,96$	$24,70 \pm 3,51$	<i>0,37</i>
Tam Esnasında Ağırlık (kg)	$77,31 \pm 14,99$	$74,23 \pm 10,83$	<i>0,29</i>
Tam Esnasında Gebelikte Aldığı Kilo (kg)	$9,80 \pm 5,18$	$8,07 \pm 3,37$	<i>0,08</i>
Tam Esnasında VKİ (kg/m²)	$29,33 \pm 4,67$	$27,56 \pm 4,00$	<i>0,07</i>

Gebelik ve parite hariç sonuçlar= Ortalama \pm Standart Sapma

Gebelik ve parite sonuçları= Ortanca (minimum-maksimum)

* $p < 0,05$, anlamlı

Tablo-6 Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri

Çalışmaya katılan gebelerin açlık sonrası serumlarında yapılan laboratuvar analizinde; GDM'lilerde sağlıklı gebelere göre HbA1C (GDM ort. % $5,52 \pm 0,79$ ve kontrol ort. % $4,41 \pm 0,54$; $p<0,001$), C-peptit (GDM ort. $5,07 \pm 1,90$ ng/ml ve kontrol ort. $2,40 \pm 0,73$ ng/ml ; $p<0,001$), insülin (GDM ort. $21,21 \pm 17,56$ μ IU/ml ve kontrol ort. $4,24 \pm$

2,32 μ IU/ml; $p < 0,001$), glukoz (GDM ort. 99,92 \pm 51,42 mg/dl ve kontrol ort. 75,70 \pm 9,19 mg/dl ; $p = 0,005$), trigliserit (GDM ort. 251,55 \pm 78,53 mg/dl ve kontrol ort. 193,35 \pm 64,09 mg/dl; $p = 0,001$), LDL kolesterol (GDM ort. 155,20 \pm 44,05 mg/dl ve kontrol ort. 138,32 \pm 29,44 mg/dl; $p = 0,04$) ve resistin (GDM ort. 22,16 \pm 10,14 pg/ml ve kontrol ort. 15,25 \pm 7,98 pg/ml; $p = 0,001$) düzeyleri anlamlı olarak yüksekken; adiponektin (GDM ort. 2,45 \pm 2,73 ng/ml ve kontrol ort. 4,39 \pm 4,33 ng/ml; $p = 0,02$) düzeyleri anlamlı olarak düşüktü. Total kolesterol (GDM ort. 251,95 \pm 46,36 mg/dl ve kontrol ort. 237,62 \pm 34,98 mg/dl; $p = 0,12$) ve HDL kolesterol (GDM ort. 57,20 \pm 11,38 mg/dl ve kontrol ort. 61,72 \pm 11,62 mg/dl; $p = 0,08$) düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Hesaplanan HOMA-IR skoru GDM'lilerde sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak daha yüksekken (102,72 \pm 11,37 ve 14,12 \pm 7,71; $p < 0,001$); C-peptit/insülin (0,36 \pm 0,22 ve 0,71 \pm 0,41; $p < 0,001$) ve C-peptit/glukoz (0,005 \pm 0,02 ve 0,03 \pm 0,01; $p < 0,001$) oranı anlamlı olarak düşüktü. Yapılan 50 gram GTT sonrası ölçülen kan glukoz düzeyleri GDM'lilerde sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak daha yüksekti (180,97 \pm 66,46 mg/dl ve 123,87 \pm 25,56 mg/dl; $p < 0,001$). Tanı ve çalışmaya katılma esnasındaki laboratuvar verileri Tablo-7'de özetlendi.

	GDM (n=40)	Kontrol (n=40)	p
HbA1C (%)	5,52 \pm 0,79	4,41 \pm 0,54	<0,001*
C-peptit (ng/ml)	5,07 \pm 1,90	2,40 \pm 0,73	<0,001*
İnsülin (μIU/ml)	21,21 \pm 17,56	4,24 \pm 2,32	<0,001*
Açlık Glukoz (mg/dl)	99,92 \pm 51,42	75,70 \pm 9,19	0,005*
HOMA-IR	102,72 \pm 11,37	14,12 \pm 7,71	<0,001*
C-peptit/insülin	0,36 \pm 0,22	0,71 \pm 0,41	<0,001*
C-peptit/glukoz	0,005 \pm 0,02	0,03 \pm 0,01	<0,001*
Trigliserit (mg/dl)	251,55 \pm 78,53	193,35 \pm 64,09	0,001*
Total Kolesterol (mg/dl)	251,95 \pm 46,36	237,62 \pm 34,98	0,12
HDL (mg/dl)	57,20 \pm 11,38	61,72 \pm 11,62	0,08
LDL (mg/dl)	155,20 \pm 44,05	138,32 \pm 29,44	0,04*
Resistin (pg/ml)	22,16 \pm 10,14	15,25 \pm 7,98	0,001*
Adiponektin (ng/ml)	2,45 \pm 2,73	4,39 \pm 4,33	0,02*
Glukoz Yükleme Testi (mg/dl)	180,97 \pm 66,46	123,87 \pm 25,56	<0,001*

Sonuçlar, Ortalama \pm Standart Sapma

* $p < 0,05$, anlamlı

Tablo-7 Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar verileri

GDM tespit edilen tüm hastalara (n=40) diabetik diyet başlandı ve kan glukoz düzeyleri kontrol edildi. Kan şekeri regüle edilemeyen 26 hastaya diyetle birlikte insülin

tedavisi başlandı. Kan şekeri regülasyonu sağlanıncaya kadar insülin dozları arttırıldı. Sağlıklı gebelere herhangi bir diyet veya tedavi başlanmadı.

GDM tespit edilen gebelerde ortalama $38,66 \pm 0,85$; kontrol grubunda ise ortalama $38,45 \pm 0,76$ gebelik haftasında doğum gerçekleşti ($p=0,25$). Doğum şekli olarak GDM grubunda 16 normal doğum ve 24 sezaryen doğum; kontrol grubunda ise 21 normal doğum ve 19 sezaryen mevcuttu ($p=0,08$). Bebek doğum ağırlığı GDM'lilerde ortalama $3258 \pm 0,53$ gr; kontrol grubunda $3474,37 \pm 0,52$ gr olarak izlendi ($p=0,07$). GDM'liler 24 erkek ve 16 kız; kontrol grubu 20 erkek ve 20 kız bebek doğum yaptı ($p=0,37$). Her iki grup arasında 1. dakika (GDM ort. $8,9 \pm 1,21$ ve kontrol ort. $8,95 \pm 0,38$; $p=0,92$) ve 5. dakika (GDM ort. $9,75 \pm 0,80$ ve kontrol ort. $9,97 \pm 0,15$; $p=0,08$) APGAR skorları bakımından anlamlı fark yoktu. Doğumdaki anne vücut ağırlığı (GDM ort. $80,62 \pm 14,56$ kg ve kontrol ort. $76,18 \pm 9,74$ kg; $p=0,11$), gebelikte aldığı kilo (GDM ort. $13,21 \pm 6,8$ kg ve kontrol ort. $15,03 \pm 4,11$ kg; $p=0,15$) ve doğumdaki anne VKİ (GDM ort. $30,62 \pm 4,74$ kg/m² ve kontrol ort. $30,43 \pm 4,07$ kg/m²; $p=0,85$) bakımından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Doğumla ilgili bulgular Tablo- 8'de özetlendi.

	GDM (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Doğum haftası	$38,66 \pm 0,85$	$38,45 \pm 0,76$	<i>0,25</i>
Doğum şekli	16 ND - 24 C/S	21 ND – 19 C/S	<i>0,08</i>
Doğum bebek kilo (gr)	$3258 \pm 0,53$	$3474,37 \pm 0,52$	<i>0,07</i>
Bebek cinsiyet	24 E – 16 K	20 E – 20 K	<i>0,37</i>
APGAR 1. dk	$8,9 \pm 1,21$	$8,95 \pm 0,38$	<i>0,92</i>
APGAR 5. dk	$9,75 \pm 0,80$	$9,97 \pm 0,15$	<i>0,08</i>
Doğum anne kilo (kg)	$80,62 \pm 14,56$	$81,46 \pm 11,07$	<i>0,77</i>
Gebelikte alınan kilo (kg)	$13,21 \pm 6,8$	$15,03 \pm 4,11$	<i>0,15</i>
Doğum anne VKİ (kg/m²)	$30,62 \pm 4,74$	$30,43 \pm 4,07$	<i>0,85</i>

Sonuçlar, Ortalama \pm Standart Sapma

ND= normal spontan vaginal doğum; C/S= sezaryen doğum; E= erkek; K=kız

* $p < 0,05$, anlamlı

Tablo- 8 Doğumla ilgili bulgular

Hastalar doğuma geldiklerinde alınan açlık sonrası maternal serumda resistin seviyeleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark yokken (GDM ort. $20,52 \pm 9,58$ pg/ml ile kontrol ort. $18,39 \pm 10,55$ pg/ml; $p=0,35$); adiponektin seviyeleri GDM grubunda (ort. $3,92 \pm 4,65$ ng/ml) kontrol grubuna (ort. $6,7 \pm 6,49$ ng/ml) göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,03$). Doğum esnasında alınan umbilikal kord serumunda ise resistin seviyeleri GDM grubunda (ort. $39,65 \pm 14,51$ pg/ml) kontrol grubuna (ort. $31,18 \pm 11,18$ pg/ml) göre anlamlı olarak yüksek ($p=0,006$); adiponektin seviyeleri ise anlamlı olarak daha düşük bulundu (GDM ort. $20,77 \pm 12,04$ ng/ml ve kontrol ort. $27,78 \pm 9,29$ ng/ml; $p=0,005$).

Doğumdan 24 saat sonra anneden alınan açlık serumunda her iki grup arasında resistin seviyeleri arasında anlamlı fark yokken (GDM ort. $28,08 \pm 13,86$ pg/ml ve kontrol ort. $26,6 \pm 14,72$ pg/ml; $p=0,64$); adiponektin seviyeleri GDM grubunda (ort. $11,81 \pm 5,81$ ng/ml) kontrol grubuna (ort. $7,8 \pm 5,97$ ng/ml) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,009$). Tablo- 9'da doğumda ve doğum sonrasında resistin ve adiponektin düzeyleri gösterildi.

	GDM (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Doğum Anne Resistin (pg/ml)	$20,52 \pm 9,58$	$18,39 \pm 10,55$	$0,35$
Doğum Anne Adiponektin (ng/ml)	$3,92 \pm 4,65$	$6,7 \pm 6,49$	$0,03^*$
Umbilikal Kord Resistin (pg/ml)	$39,65 \pm 14,51$	$31,18 \pm 11,18$	$0,006^*$
Umbilikal Kord Adiponektin (ng/ml)	$20,77 \pm 12,04$	$27,78 \pm 9,29$	$0,005^*$
Postpartum Resistin (pg/ml)	$28,08 \pm 13,86$	$26,6 \pm 14,72$	$0,64$
Postpartum Adiponektin (ng/ml)	$11,81 \pm 5,81$	$7,8 \pm 5,97$	$0,009^*$

Sonuçlar, Ortalama \pm Standart Sapma

* $p < 0,05$, anlamlı

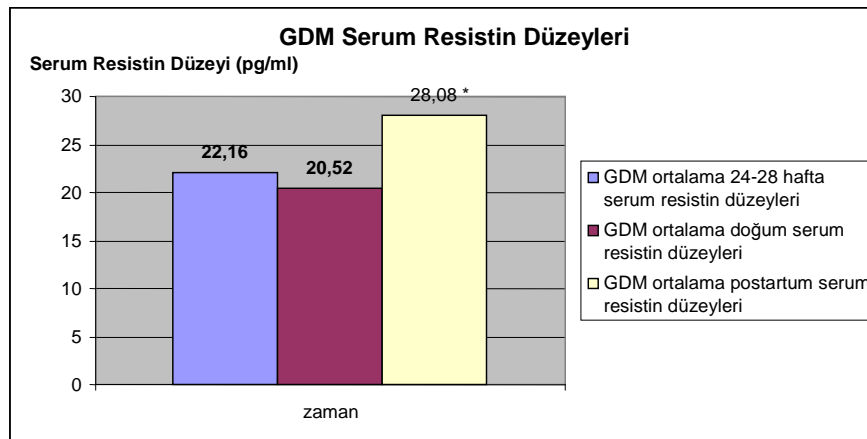
Tablo-9 Doğumda ve doğum sonrasında resistin ve adiponektin düzeyleri

Umbilikal kord resistin ve adiponektin seviyelerinin her iki grup için bebek cinsiyetinden (resistin için $p=0,69$ ve adiponektin için $p=0,33$), doğum şeklinden (resistin için $p=0,60$ ve adiponektin için $p=0,11$), bebek ağırlığından (resistin için $p=0,62$ ve adiponektin için $p=0,93$), doğumdaki anne VKİ'nden (resistin için $p=0,78$ ve adiponektin için $p=0,20$), gebelikte alınan kilo'dan (resistin için $p=0,57$ ve adiponektin için $p=0,55$) ve doğumdaki anne ağırlığından (resistin için $p=0,40$ ve adiponektin için $p=0,39$) etkilenmediği gözlemlendi. GDM'lilerde umbilikal kord resistin seviyesi insülin kullanan hastalarda (ort. $35,86 \pm 13,70$ pg/ml) sadece diyet alanlara (ort. $45,34 \pm 14,21$ pg/ml) göre

anlamli olarak daha dusukken ($p=0,02$); umbilikal kord adiponektin seviyeleri acısından GDM’de insülin kullanan ve sadece diyet alan hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (sadece diyet alan GDM ort. $22,52 \pm 13,06$ ng/ml ve insülin kullanan GDM ort. $19,60 \pm 11,44$ ng/ml; $p=0,43$).

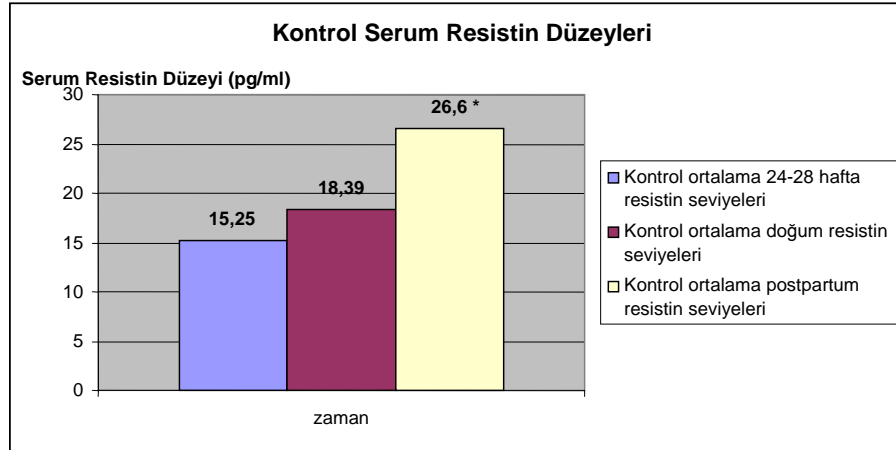
GDM’de insülin kullanan hastalarda sadece diyet alanlara göre dogumdaki anne VKİ anlamlı olarak daha yuksekken ($p=0,03$); iki grup arasında dogumda anne serumundaki resistin ($p=0,93$) ve adiponektin seviyeleri ($p=0,48$), bebek dogum ağırlığı ($p=0,36$), dogumdaki anne ağırlığı ($p=0,1$) ve gebelik süresince annenin aldığı kilo ($p=0,08$) bakımından anlamlı fark yoktu.

Hem GDM hem kontrol grubunda 24.-28. haftada ve dogumda alınan serum adiponektin ve resistin düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi (GDM resistin için $p=0,31$; GDM adiponektin için $p=0,73$; kontrol resistin için $p=0,72$; kontrol adiponektin için $p=0,07$). GDM’li hastalardan dogumda alınan anne serumundaki adiponektin seviyeleri (ort. $3,92 \pm 4,65$ ng/ml), dogum sonrası adiponektin seviyelerine (ort. $11,81 \pm 5,81$ ng/ml) göre anlamlı olarak daha dusukken ($p<0,001$); kontrol grubunda anlamlı fark izlenmedi (kontrol anne dogum adiponektin ort. $6,7 \pm 6,49$ ng/ml ve kontrol postpartum adiponektin ort. $7,8 \pm 5,97$ ng/ml; $p=0,42$). Yine aynı şekilde GDM’li hastalardaki dogum sonrası resistin düzeyleri (ort. $28,08 \pm 13,86$ pg/ml) dogum öncesine (ort. $20,52 \pm 9,58$ pg/ml) göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p=0,003$). Kontrol grubunda yapılan değerlendirmede de dogum sonrası resistin düzeylerinin (ort. $26,6 \pm 14,72$ pg/ml) dogum öncesine (ort. $18,39 \pm 10,55$ pg/ml) göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p<0,001$). Her iki grup için serum resistin ve adiponektin düzeyi değişimleri Şekil-1, Şekil-2, Şekil-3 ve Şekil-4’de gösterildi.



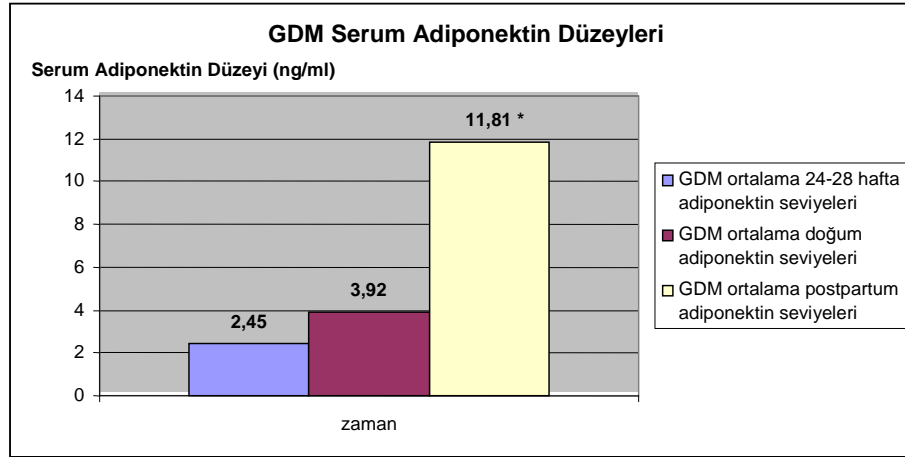
* GDM dogum vs postpartum serum resistin düzeyleri; $p=0,003$

Şekil-1 GDM hastalarında serum resistin düzeylerinin değişimi



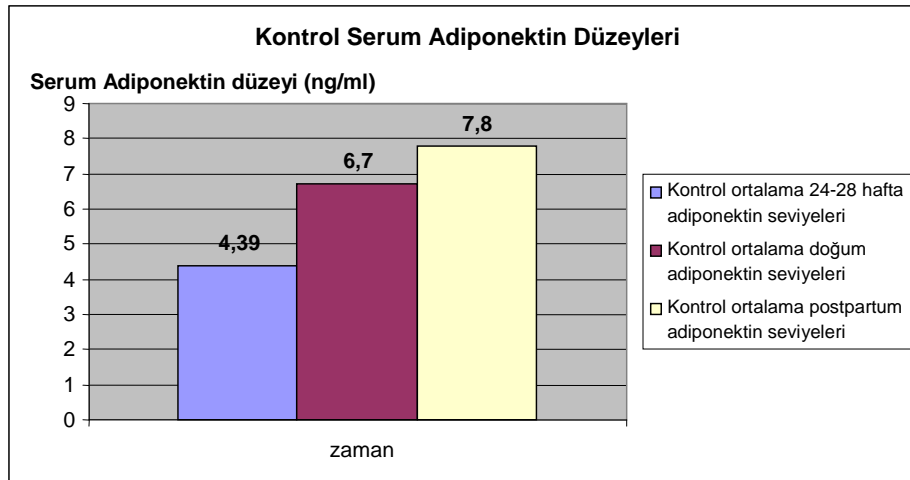
* Kontrol doğum vs postpartum serum resistin düzeyleri; $p < 0,001$

Şekil-2 Kontrol grubunda serum resistin düzeylerinin değişimi



* GDM doğum vs postpartum serum adiponektin düzeyleri; $p < 0,001$

Şekil-3 GDM hastalarında serum adiponektin düzeylerinin değişimi



Şekil-4 Kontrol grubunda serum adiponektin düzeylerinin değişimi

Pearson korelasyonu'nda 24.-28. hafta adiponektin değerleri ile total kolesterol düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcutken ($p=0,021$; $r=0,257$); ölçülen diğer parametrelerde korelasyon saptanmadı. 24.-28. hafta resistin düzeyleri ile sadece C-peptit/insülin oranı arasında negatif yönde korelasyon tespit edildi ($p=0,005$; $r= -0,313$). 24.-28. hafta resistin ve adiponektin düzeyleri ve aynı haftalarda saptanan diğer değişkenler için Pearson korelasyonu Tablo-10'da özetlendi.

n=80	24-28 hafta Resistin Düzeyleri		24-28 hafta Adiponektin Düzeyleri	
	r	p	r	p
Yaş	0,146	0,19	0,03	0,79
Gebelik öncesi VKİ	-0,094	0,4	0,094	0,4
24-28 hafta VKİ	-0,101	0,37	0,061	0,59
24-28 haftaya kadar aldığı kilo	-0,006	0,96	0,085	0,45
Glukoz Yükleme Testi	0,096	0,39	-0,095	0,4
HbA1C	0,151	0,18	-0,109	0,33
C-peptit	0,188	0,09	-0,093	0,41
İnsulin	0,148	0,189	-0,094	0,4
C-peptit/insülin	-0,313	0,005*	-0,03	0,79
Açlık glukoz	0,079	0,48	-0,087	0,44
HOMA-IR	0,111	0,32	-0,084	0,45
Trigliserit	0,113	0,32	-0,059	0,6
Total kolesterol	0,003	0,97	0,257	0,02*

VKİ= vücut kütle indeksi

* $p < 0,05$, anlamlı

Tablo-10 24-28. hafta resistin ve adiponektin düzeyleri ve aynı haftalarda tespit edilen diğer değişkenler için Pearson korelasyonu

Doğumda anne serumundaki resistin düzeyleri ile annenin gebelikte aldığı kilo ($r=0,248$; $p=0,02$), doğumda anne adiponektin düzeyleri ($r=0,25$; $p=0,02$), umbilikal kord resistin düzeyleri ($r=0,213$; $p=0,04$) ve postpartum resistin düzeyleri ($r=0,367$; $p=0,001$) arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilirken; diğer bakılan parametrelerde korelasyon izlenmedi. Tablo-11’de doğumda anne serumundaki resistin ve adiponektin düzeyleri ile doğumda tespit edilen diğer değişkenler için Pearson korelasyonu özetlendi.

n=80	Resistin Doğum Anne Düzeyleri		Adiponektin Doğum Anne Düzeyleri	
	r	p	r	p
Doğum VKİ	-0,077	0,49	0,033	0,77
Doğum Anne Ağırlık	-0,13	0,25	0,107	0,34
Gebelikte Annenin Aldığı Kilo	0,248	0,02*	0,192	0,08
Bebek Ağırlığı	0,158	0,16	0,081	0,47
Doğum Haftası	-0,032	0,79	0,01	0,93
Resistin Tanı	0,187	0,09	0,123	0,27
Adiponektin Tanı	-0,192	0,08	0,126	0,26
Resistin Doğum Anne	-	-	0,25	0,02*
Adiponektin Doğum Anne	0,25	0,02*	-	-
Umb.Kord Resistin	0,213	0,04*	0,148	0,19
Umb. Kord Adiponektin	0,082	0,46	0,12	0,29
PP Resistin	0,367	0,001*	0,092	0,41
PP Adiponektin	0,148	0,19	0,087	0,44

VKİ=vücut kütle indeksi, Umb.Kord= umbilikal kord, PP= postpartum

* $p < 0.05$, anlamlı

Tablo-11 Doğumda anne serumundaki resistin ve adiponektin düzeyleri ve doğumda tespit edilen diğer değişkenler için Pearson korelasyonu

Umbilikal kord resistin düzeyleri ile umbilikal kord adiponektin düzeyleri ($r=0,025$; $p=0,04$) ve postpartum maternal serumdaki resistin düzeyleri ($r=0,287$; $p=0,001$) arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilirken; umbilikal kord adiponektin düzeyleri ile doğum haftası ($r=0,258$; $p=0,02$) arasında yine pozitif yönde korelasyon saptandı. Diğer bakılan parametreler arasında korelasyon tespit edilmedi. Tablo-12’de Umbilikal kord resistin ve adiponektin düzeyleri ve doğumda tespit edilen diğer değişkenler için Pearson korelasyonu özetlendi.

n=80	Umbilikal Kord Resistin Düzeyleri		Umbilikal Kord Adiponektin Düzeyleri	
	r	p	r	p
Doğum VKİ	0,012	0,91	-0,137	0,22
Doğum Anne Ağırlık	-0,028	0,8	-0,156	0,16
Gebelikte Annenin Aldığı Kilo	0,132	0,24	0,208	0,164
Bebek Ağırlığı	0,032	0,78	-0,026	0,81
Doğum Haftası	-0,075	0,5	0,258	0,02*
Resistin Tanı	0,215	0,055	-0,141	0,21
Adiponektin Tanı	-0,134	0,23	0,026	0,81
Umb.Kord Resistin	-	-	0,225	0,04*
Umb. Kord Adiponektin	0,225	0,04*	-	-
PP Resistin	0,287	0,001*	0,118	0,29
PP Adiponektin	0,217	0,055	0,006	0,96

VKİ=vücut kütle indeksi, Umb.Kord= umbilikal kord, PP= postpartum

* p < 0.05, anlamlı

Tablo-12 Umbilikal kord resistin ve adiponektin düzeyleri ve doğumda tespit edilen diğer değişkenler için Pearson korelasyonu

24.-28. gebelik haftalarında adiponektin ve resistin seviyeleri üzerine gebelerin demografik özelliklerinin etkilerini belirlemek amacıyla çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. 24.-28. hafta adiponektin düzeyleri bağımlı değişken olarak alındığında; adiponektin düzeylerini bağımsız olarak gebelerin çalışmaya katıldıkları gebelik haftasının ($\beta=0,264$; $p=0,02$) ve GDM mevcudiyetinin ($\beta=-0,28$; $p=0,02$) etkilediği gözlemlendi. Diğer verilerle 24.-28. hafta adiponektin düzeyleri arasında bağımsız ilişki saptanmadı. Tablo-13’de bağımlı değişken olarak 24.-28. hafta adiponektin düzeyleri alındığında çoklu lineer regresyon analiz modeli gösterildi.

Değişken	β	Standart hata	t	p
Yaş	0,106	0,079	0,914	0,36
Tanı Gebelik Haftası	0,264	0,233	2,333	0,02*
Gebelik öncesi VKİ (kg/m²)	0,32	0,218	1,057	0,29
Tanı VKİ (kg/m²)	-0,2	0,223	-0,638	0,29
GDM varlığı	-0,28	0,774	-2,318	0,02*

VKİ= vücut kütle indeksi, GDM= Gestasyonel Diabetes Mellitus. Bağımlı değişken adiponektin düzeyleri (24-28.gebelik haftası); **Model $r^2=0,139$** ; * p < 0.05, anlamlı

Tablo-13 Bağımlı değişken olarak 24.-28. hafta adiponektin düzeyleri alındığında çoklu lineer regresyon analiz modeli

24.-28. hafta resistin düzeyleri bağımlı değişken olarak alındığında ise resistin düzeylerini bağımsız olarak sadece GDM varlığının etkilediği tespit edildi ($\beta=-0,483$; $p<0,001$). Diğer verilerle 24.-28. hafta resistin düzeyleri arasında bağımsız ilişki saptanmadı. Tablo-14’de bağımlı değişken olarak 24.-28.hafta resistin düzeyleri alındığında çoklu lineer regresyon analiz modeli gösterildi.

Değişken	β	Standart hata	t	p
Yaş	0,046	0,227	0,42	0,67
Tanı Gebelik Haftası	0,086	0,668	0,795	0,42
Gebelik öncesi VKİ (kg/m ²)	0,221	0,626	0,767	0,44
Tanı VKİ (kg/m ²)	-0,537	0,639	-1,793	0,07
GDM varlığı	0,483	2,22	4,195	<0,001*

Bağımlı değişken resistin düzeyleri (24-28.gebelik haftası); **Model $r^2=0,216$**

* p < 0.05, anlamlı

Tablo-14 Bağımlı değişken olarak 24.-28. hafta resistin düzeyleri alındığında çoklu lineer regresyon analiz modeli

GDM varlığı bağımlı değişken olarak alındığında ise, GDM ile bağımsız olarak HOMA-IR ($\beta= -0,099$; $p=0,005$; Odd’s Oranı: 8,057 [0,846-0,97 %95 güven aralığı) arasında ilişki olduğu izlendi. Diğer verilerle GDM arasında bağımsız ilişki saptanmadı. Tablo-15’de bağımlı değişken GDM varlığı alındığında lojistik regresyon analizi modeli gösterildi.

Değişken	β	p	OR	% 95 GA
Yaş	0,013	0,87	0,024	0,856-1,119
Gebelik öncesi VKİ (kg/m ²)	0,036	0,88	0,02	0,632-1,699
Tanı VKİ (kg/m ²)	-0,217	0,36	0,812	0,501-1,291
HOMA-IR	-0,099	0,005*	8,057	0,846-0,970
Resistin Tanı	-0,063	0,17	1,813	0,857-1,290
Adiponektin Tanı	0,092	0,39	0,717	0,886-1,357

VKİ= vücut kütle indeksi, GDM= Gestasyonel Diabetes Mellitus.

OR= Odd’s oranı, GA= güven aralığı

Bağımlı değişken GDM varlığı; **Model $r^2=0,75$** ; * p < 0.05, anlamlı

Tablo-15 Bağımlı değişken olarak GDM alındığında lojistik regresyon analizi modeli

Doğumdaki resistin düzeyleri bağımlı değişken olarak alınan modelde gebelikte alınan kilonun ($\beta=0,271$; $p=0,02$) ve GDM varlığının ($\beta=0,238$; $p=0,04$) bağımsız olarak doğumdaki resistin düzeylerini etkilediği gösterildi (model $r^2= 0,223$). Doğum haftası, bebek doğum ağırlığı, bebek cinsiyeti, doğum şekli ve doğumda annenin VKİ'sinin bağımsız olarak resistin düzeylerini etkilemediği görüldü.

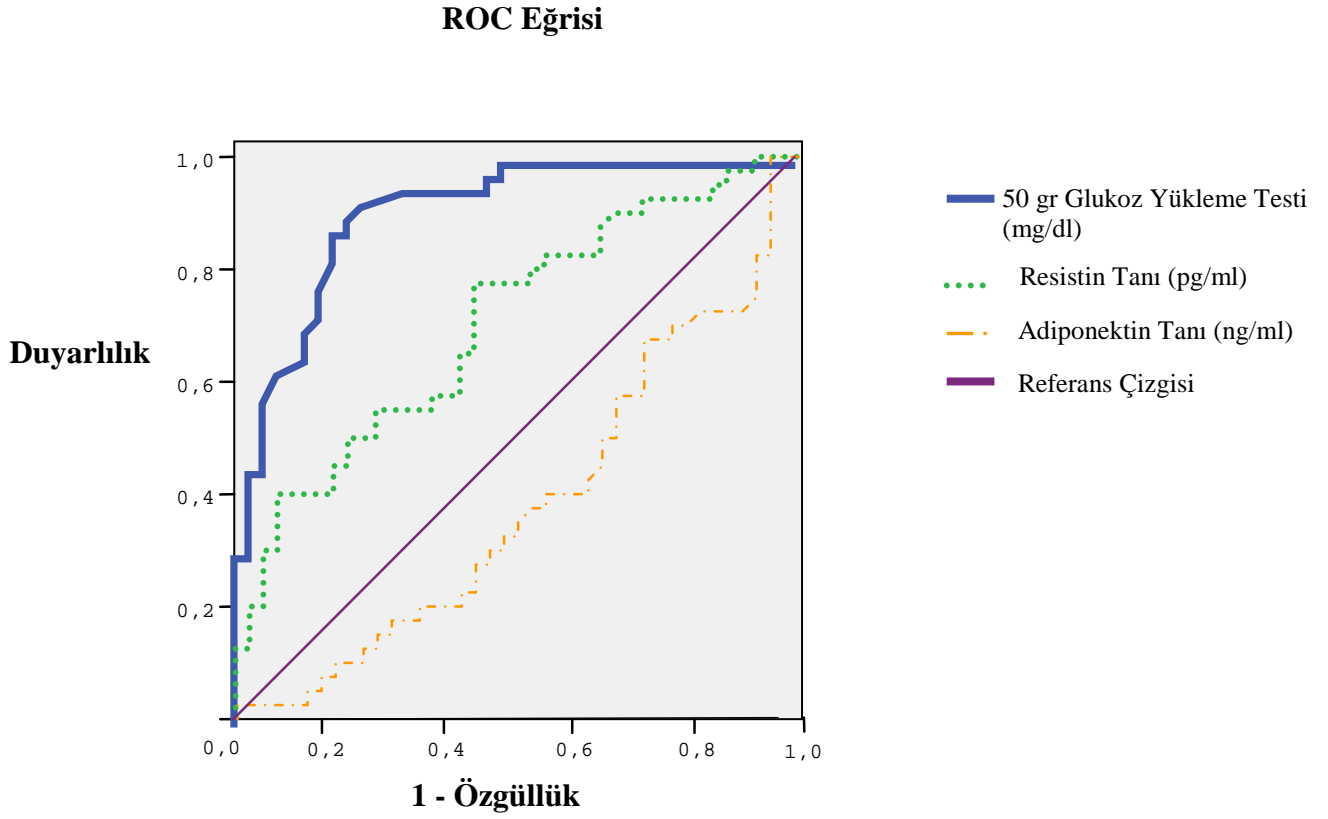
Doğumdaki adiponektin düzeyleri bağımlı değişken olarak alınan modelde ise yukarıdaki hiçbir değişkenin doğumdaki adiponektin düzeylerini bağımsız olarak etkilemediği gözlemlendi. (model $r^2= 0,096$).

Umbilikal kord resistin düzeyleri bağımlı değişken olarak alınan modelde sadece GDM varlığının ($\beta=0,355$; $p=0,005$) umbilikal kord resistin düzeylerini bağımsız olarak etkilediği izlendi (model $r^2= 0,179$). Doğum haftası, bebek doğum ağırlığı, bebek cinsiyet, gebelikte alınan anne kilosu, doğum şekli, doğumda annenin VKİ'si ve doğumdaki anne resistin seviyelerinin umbilikal kord resistin düzeylerini bağımsız olarak etkilemediği gözlemlendi.

Umbilikal kord adiponektin düzeyleri bağımlı değişken olarak alınan modelde de sadece GDM varlığının ($\beta=0,24$; $p=0,04$) umbilikal kord adiponektin düzeylerini bağımsız olarak etkilediği izlendi (model $r^2= 0,208$). Doğum haftası, bebek doğum ağırlığı, bebek cinsiyet, gebelikte alınan anne kilosu, doğum şekli, doğumda annenin VKİ'si ve doğumdaki anne adiponektin seviyelerinin umbilikal kord adiponektin düzeylerini bağımsız olarak etkilemediği gözlemlendi.

GDM'nin 50 gram glukoz yükleme testi ve 24-28. gebelik haftasında resistin ve adiponektin değerlerinin en iyi kesme noktasını belirlemek için SPSS programı kullanılarak ROC eğrisi (Receiver operating characteristic curve) oluşturuldu. ROC eğrisi üzerinde duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek olduğu noktalar belirlendi. ROC eğrisinde 50 gram glukoz yükleme sonrası 1. saat glukoz için 140 mg/dL kesme noktası olarak alındığında GDM'yi saptamada duyarlılık % 90, özgüllük % 80, pozitif öngörü değeri %81,8 ve negatif öngörü değeri %88,8 olarak bulundu ($p<0,001$; eğri altında kalan alan=0,91). Resistin için 13,47 pg/ml değeri kesme noktası olarak alındığında duyarlılık % 77,5, özgüllük % 57,5, pozitif öngörü değeri %64,5 ve negatif öngörü değeri %71,8 olarak saptandı ($p= 0,002$; eğri altında kalan alan=0,702). Adiponektin için 1,4 ng/ml değeri kesme noktası olarak alındığında

duyarlılık % 57,5, özgüllük % 32,5, pozitif öngörü değeri %46 ve negatif öngörü değeri %43,3 olarak saptandı ($p=0,07$; eğri altında kalan alan=0,383).



Şekil-5. 50 gram glukoz yükleme testi, resistin ve adiponektin testlerinin tanısal doğruluklarının karşılaştırıldığı ROC eğrileri

Bölüm 5

TARTIŞMA

GDM, gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Ancak; patogenezi, tanısı, taraması, takibi ve tedavisinde tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. GDM, gebelikte anne ve fetusta morbidite ve perinatal mortaliteyi arttıran nedenler arasında ön sırada yer almaktadır. GDM'li gebelerde fetal kayıp ve hastalık oranları normal gebelere kıyasla yaklaşık dört kat artmıştır. Erken doğum, erken membran rüptürü, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, sezaryen doğum ve makrozomik infant doğumunun GDM'li hastalarda normal gebelere göre daha yaygın olduğu gözlenmiştir^{114,115}.

Artmış maternal yağlanma ve plasenta hormonlarının insülin karşıtı etkisinin kombinasyonunun yol açtığı insülin direncinin GDM patogenezinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir^{1,24,116}. Aynı şekilde pankreas β hücrelerinde fonksiyon bozukluğunun da GDM patogenezinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir^{1,24,116}. GDM tanısında, insülin direnci ve β hücre disfonksiyonu sonucunda bozulan serum glukoz değerleri kullanılmaktadır.

ADA önerilerine göre GDM tanısında iki basamaklı yaklaşımın ilk basamağını 50 gram glukoz yükleme testi oluşturmaktadır²³. Kesme noktası 140 mg/dl'nin üzeri alındığında GDM tanısında başarı oranı artmakta ve yanlış negatif hasta sayısı azalmaktadır. Di Cianni ve arkadaşları 50 gram glukoz yükleme testinin çoğu GDM hastasını tespit ettiği ve yanlış negatif değerlerin %1,6 olduğunu bulmuşlardır¹¹⁷. Bizim çalışmamızda da 50 gram glukoz yükleme testi ile GDM tanısında yüksek doğruluk oranı tespit edildi. 50 gram glukoz yükleme testinin GDM'yi saptamadaki duyarlılığını %90 olarak bulundu. Bu oranın da ADA'nın tahmin oranları ile uyumlu olduğunu gözlemlendi²³.

Bir başka ilginç bulgumuz da 24.-28. gebelik haftasında HbA1c seviyelerinin, GDM'lilerde normal gebelere göre anlamlı olarak yüksek olmasıydı. Bu gebelik haftalarında glukoz intoleransında HbA1c'nin belirteç olarak kullanılması farklı yorumlanmıştır. Agarwal ve arkadaşları, GDM'li gebelerin 1/3'ünde HbA1c düzeylerinde anlamlı bir artış saptamışlar¹¹⁸. Buna karşın GDM'lilerle normal gebeler arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı değişiklik saptamayan çalışmalar da mevcuttur^{119,120}.

Diğer sonuçlarımızdan biri de, GDM hastalarında trigliserit düzeylerinin normal glukoz toleransına sahip gebelere göre daha yüksek olmasıydı. GDM'de serum

trigliseritlerindeki bu artış, muhtemelen insülindeki artışın, dolaşımdaki yağ asitlerinin miktarını arttırmasına bağlıdır.

GDM'de kontrol grupları ile karşılaştırıldığında azalmış insülin duyarlılığı söz konusudur. Çeşitli çalışmalarda GDM'de öglisemik klemp tekniği ile insülin duyarlılığının azaldığı bulunmuştur^{3,121}. Düşük insülin duyarlılığı aynı zamanda HOMA ve QUICKI (quantative insulin sensitivity check index- nicel insülin duyarlılık kontrol indeksi) modellerinde de tarif edilmiştir¹²². GDM'de insülin direnci ise artmış açlık insülin ve C-peptit seviyeleri ile kanıtlanmıştır⁷⁴. Bizim çalışmamızda da GDM hastalarında normal gebelere göre açlık insülin, C-peptit ve HOMA-IR skorunun daha yüksek olması, artmış insülin direncini göstermektedir.

Son zamanlarda adipokinlerdeki değişimin GDM patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmeye başlandı. Bir adipokin olarak tanımlanan resistin, thiazolidinedione'un (TZD) hedeflediği organlar araştırılırken tanımlanmış adipositlerden salgılanan bir peptittir. Stepan ve arkadaşları obez farelerde resistin seviyelerinin yüksek olduğunu ve bunun TZD tedavisi ile düştüğünü göstermişlerdir⁶⁰. Yine aynı çalışmada obez farelere anti-resistin otoantikoru verildiğinde insülin bağımlı glukoz geri alımının arttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak resistinin fare modellerinde DM, insülin direnci ve obezite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda kemirgen modellerinde insülin direnci ve obezitede resistinin rolü konusunda farklı bulgular tespit edilmiştir^{123,124,125}. İnsanlarda ise adipositlerdeki resistin ekspresyonunun kemirgenlere göre daha az olduğu ve normal insülin direnci olan veya tip II DM'li hastalarda değişmediği gözlenmiştir^{126,127}. Fakat yeni çalışmalarda resistin konsantrasyonlarının tip II DM hastalarında normal kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiş ve resistin geninin genetik değişikliklerinin insanlarda hem insülin direnci hem de obezite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir^{128,129}.

Gebelikte resistinin rolü henüz belirlenmemiştir. Çeşitli çalışmalarda resistinin plasentadan da salgılandığı ve gebelik süresince serum seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir^{13,14}. Gebelikte resistin düzeyinin neden yükseldiği net olarak açıklanamamıştır. Plasentada resistin yapılması ve gebelik ilerledikçe plasenta kütlelerinin artması bir neden olarak öne sürülmüştür¹³. Yine gebelik süresince yağ dokusunun miktarının artması da başka bir neden olarak düşünülmüştür¹⁴. Resistinin gebeliğin ikinci yarısındaki azalan insülin duyarlılığı ve buna bağlı olarak gelişen yemek sonrası hiperglisemi ve fetustaki hızlı büyüme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir¹³. Daha önce yapılan bazı çalışmalar, resistinin GDM'li

insanlarda ve hayvanlarda insülin duyarlılığını azalttığını göstermiştir^{130,131}. Palik ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, GDM hastalarında resistin seviyelerinin normal gebelere ve gebe olmayan kadınlara oranla daha yüksek olduğunu saptamışlardır⁵⁸. Bizim çalışmamızda da GDM hastalarda gebeliğin 24.-28. haftalarında serum resistin seviyelerinin normal gebelere oranla daha yüksek olduğu tespit edildi. Aynı zamanda 24.-28. hafta serum resistin düzeylerini sadece GDM mevcudiyetinin etkilediği gösterildi. Bu bulgular GDM'de yükselen resistin düzeylerinin, insülin direncine neden olarak GDM patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. 24.-28. hafta resistin düzeyleri ile sadece C-peptit/insülin oranının ters yönde orta düzeyde korele olduğunu saptadık. Bu bulgu, resistin düzeylerinin gebelikte periferik insülin direncinde rol oynayabileceğini destekler niteliktedir.

50 gram glukoz yükleme testi referans alınarak resistin düzeylerinin GDM için tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı. 50 gr glukoz yükleme için ROC eğrisi altında kalan alan 0.91 ve resistin için 0.702 bulundu. Bir testin tanısal değeri olabilmesi için eğri altında kalan alanın 0.5'ten büyük olması gereklidir. Resistinin tanısal değeri olmakla birlikte, 50 gr glukoz yükleme testinden daha zayıftır. Resistinin tanısal yararlılığını belirleyecek daha geniş populasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Yaptığımız maliyet analizinde; şu an itibariyle 50 gr glukoz yükleme için test başına ücret 16,83 TL, resistin için 59 TL olarak belirlenmiştir. Gelişen teknoloji ve resistinin rutin kullanıma girmesiyle, test başına maliyetin gelecekte daha az olacağı düşünülebilir. Fakat şu an itibariyle; 50 gr glukoz yükleme testine göre resistinin hem tanısal değeri düşük hem de maliyeti yüksektir.

Çalışmamızda doğuma kadar olan süreçte hem GDM'lilerde hem de normal gebelerde serum resistin seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı tespit edildi. Doğumda da serum resistin seviyeleri için her iki grup arasında fark izlenmedi. Chen ve arkadaşları daha az hasta ile yaptıkları çalışmada doğumda aldıkları serumda, sağlıklı gebelere oranla GDM'lilerde daha yüksek resistin düzeyleri tespit etmişlerdir⁵⁹. Biz GDM hastalarında insülin kullanımının veya diyetin, serum resistin düzeylerinde değişiklik yapmadığını gözlemledik. Doğumdaki resistin seviyelerinin gebelikte annenin aldığı kilo ile zayıf düzeyde pozitif yönde korele olduğunu tespit ettik. Bu bulgu da gebelik süresince yağ dokusunun artması ile bu dokuda resistin sentezinin ve salgılanmasının arttığını kanıtlar niteliktedir.

Çalışmamızda doğumdan 24 saat sonra her iki grupta da resistin düzeylerinin anlamlı olarak arttığını gözlemledik. Bununla birlikte doğumdan sonraki resistin seviyelerinde iki grup arasında fark olmadığını tespit ettik. Chen ve arkadaşları, 20 hasta üzerinde yaptıkları

çalışmada resistin düzeylerinin doğumdan sonra anlamlı olarak hem GDM'lilerde hem de normal gebelerde düştüğünü gözlemlemiştirler⁵⁹. Normal şartlarda plasentanın ayrılması sonrası resistin düzeylerinde düşme beklenir. Fakat yağ dokusu ve plasenta haricinde monosit ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerde de resistin sentezi olmaktadır. Doğum sürecinde ve sonrasında doku iyileşmesi, inflamasyona yol açmakta ve bu nedenle kanda ve çevre dokularda monosit-makrofaj sayısı artmaktadır. Bu da doğum sonrası resistin düzeylerindeki artışın her iki grupta da inflamasyona ve strese sekonder olabileceğini düşündürmektedir. Yapılacak yeni çalışmalarda inflamasyon ve akut stres süreci sonrası elde edilecek serumlar ile resistin seviyelerindeki doğum sonrası değişim daha net değerlendirilebilir.

Maternal ve umbilikal resistin seviyeleri arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Umbilikal serumdaki yüksek resistin seviyelerinin hiperglisemiye yol açarak fetusun santral sinir sisteminin kullanımı için substrat sağlamada kritik rolü olabileceği düşünülmüştür¹³². Bu yüzden resistinin gebelik sürecinde annenin enerji metabolizması yanı sıra fetusun enerji metabolizması için de önemi mevcuttur. Teorik olarak 500 dalton (Da) üzeri moleküller plasenta bariyerini geçemezler¹³³. Resistinin moleküler ağırlığı 12,5 kDa olduğu için maternal serumdaki bu molekülün fetal dolaşıma geçmesi beklenmez. Bununla birlikte daha önce anlatıldığı gibi insan plasenta dokusunda öncelikle sinsityotroblastlarda resistin geninin eksprese edildiği gösterilmiştir¹⁶. Çalışmamızda umbilikal kord resistin düzeylerinin belirgin şekilde maternal resistin düzeylerinden yüksek olduğunu tespit ettik. Cho ve arkadaşları, 37 sağlıklı gebe ve fetuslarını içeren çalışmalarında maternal ve umbilikal kord resistin seviyelerinin korele olduğunu bulmuşlardır¹³⁴. Biz de maternal ve umbilikal kord resistin düzeylerinin pozitif yönde zayıf düzeyde korele olduğunu tespit ettik. Bu bulgular maternal dolaşımda olduğu gibi plasentanın, fetal dolaşıma da resistin sekrete ettiğini akla getirmektedir. Bununla birlikte fetal yağ dokusunun da fetal dolaşımdaki artan resistin seviyelerine neden olabileceği düşünülebilir. Fakat çalışmamızda umbilikal kord resistin seviyelerinin bebek cinsiyeti, yenidoğan ağırlığı, doğumdaki anne VKİ ve gebelikte annenin aldığı kilo ile ilişkisi olmadığını gördük. Cortelazzi ve arkadaşları, 18 GDM ve 33 normal gebeyi içeren çalışmalarında iki grup arasında umbilikal kord resistin düzeyleri açısından anlamlı fark saptamamışlardır⁵⁷. Çalışmamızda GDM'li hastalarda umbilikal kord resistin düzeyleri normal gebelere oranla daha yüksek bulundu. GDM varlığının, umbilikal kord resistin değerlerini bağımsız olarak etkilediğini tespit ettik. Mevcut bulgularımız GDM'de fetal dolaşımda artan hiperglisemiye plasentadan salgılanan resistinin de katkı yaptığını

düşündürmekle birlikte, bu mekanizmanın nasıl gerçekleştiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılacak çalışmalarla fetal dolaşımdaki resistin seviyelerinin plasenta veya fetal yağ dokusundan hangi oranlarda salgılandığı belirlenip, fetal dolaşımdaki bu yüksek seviyelerin nedeni aydınlatılabilir.

Ayrıca insülin kullanan GDM hastalarında umbilikal kord resistin miktarı sadece diyet alan GDM hastalarına göre daha düşüktü. Dışarıdan verilen insülinin, GDM'lilerde kan glukoz yükünü azaltacağı, bu şekilde endojen insülin miktarının da azalacağı; bütün bunların sonucu olarak da umbilikal kord resistin düzeylerinde azalma olabileceği düşünüldü.

Adiponektinin, adipositlerden salgılanan bir protein olarak GDM patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Adiponektin, serbest yağ asitlerinin β oksidasyonunu artırıp hücre içindeki trigliserit konsantrasyonunu azaltmaktadır^{135,136}. Farelerde intravenöz adiponektin verilmesi ile ağırlıkta azalma ve yağ asitlerinin serumdaki düzeylerinde düşüş izlenmiştir¹⁶. Serum adiponektin düzeyleri ile toplam vücut yağ kütlelerinin ters yönde orantılı olduğu gösterilmiştir¹³⁷. Adiponektinin anti-inflamatuar, anti-aterojenik ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir⁶⁶. GDM'de adiponektin düzeyinin normal gebelere göre azaldığını^{138,139} ve değişmediğini¹⁴⁰ gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda 24.-28. gebelik haftasında GDM hastalarında normal gebelere oranla serum adiponektin düzeyleri daha düşük bulundu. Bununla birlikte beklentilerin tersine sadece total kolesterol düzeyi ile 24.-28. hafta adiponektin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon tespit ettik. Yapılan birçok çalışma, dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonlarının triaçilgliserol düzeyleri ile negatif, HDL düzeyleri ile pozitif korele olduğunu göstermektedir^{141,142}. Aynı zamanda hem normal gebelik sürecinde hem de GDM hastalarında gebelik haftası ilerledikçe hormon bağımlı olan kolesterol, fosfolipid ve trigliseritlerin serum seviyelerinde fizyolojik artış izlenir^{38,39}. Bu bulgumuzun adiponektinin potansiyel anti-aterojenik etkisi ile bağdaşmadığı görülmektedir. Hotta ve arkadaşları düşük adiponektin seviyelerinin koroner arter hastalığında artmış risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁴³. Makrofaj ve endotelial hücrelerde adiponektinin anti-inflamatuar özellikleri olduğu bilinmektedir. Bunun için adiponektinin direkt veya indirekt olarak fetusa yönelik maternal immun toleransı etkileyebileceği düşünülmektedir. Adiponektinin farklı hastalıklarda ve gebelikte kan lipid düzeylerini nasıl değiştirdiğini değerlendirmek için yeni araştırmalara gereksinim vardır.

Yapılan regresyon analizinde ise 24.-28. hafta adiponektin düzeyini sadece gebelik haftasının ve GDM varlığının bağımsız olarak etkilediğini gördük. Bu durumun, gebelikte daha önce leptin için tanımlanmış ovaryan ve plasental steroid hormonların neden olduğu endokrin değişikliklerle ilgili olabileceğini düşündük¹⁴⁴. Ayrıca; bu bulgu adiponektin sekresyonu veya yapımının, gebelik süresince artan fizyolojik insülin direnci tarafından indüklenebileceğini de göstermektedir. Altınova ve arkadaşları, 34 GDM ve 31 normal gebe ile yaptıkları çalışmada 24.-28. hafta adiponektin düzeylerini GDM grubunda daha düşük bulmuşlar ve sadece bu düzeyin HOMA-IR oranı ile bağımsız ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir¹⁴⁵. Cseh ve arkadaşları ise diabetik olmayan gebelerde yaptıkları çalışmada birinci trimester’le karşılaştırıldığında ikinci ve üçüncü trimester’de adiponektin düzeylerinin daha düşük olduğunu tespit etmişler ve buna bağlı olarak gebelikte özellikle de GDM’de düşük adiponektin düzeylerinin insülin direnci gelişiminde rol oynadığını düşünmüşlerdir¹⁴⁶. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da bu bulguları destekler niteliktedir.

50 gram glukoz yükleme testi referans alınarak adiponektin düzeylerinin de GDM için tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı. 50 gr glukoz yükleme için ROC eğrisi altında kalan alan 0.91, adiponektin için 0.383 bulundu. Bir testin tanısal değeri olabilmesi için eğri altında kalan alanın 0.5’ten büyük olması gerektiğinden, adiponektinin tanısal değeri olmadığı düşünüldü. Adiponektin için test başına maliyet 59 TL olarak belirlendi. 50 gr glukoz yükleme testine göre; adiponektin maliyetinin daha yüksek olduğu tespit edildi.

Farelerde yapılan çalışmalar, adiponektinin gebelik öncesi düzeyleri ile ilk trimesterdeki düzeyleri arasında herhangi bir fark olmadığını; ikinci trimester’de ise artan insülin direnci ile düzeylerinin azaldığını göstermektedir^{147,148}. Son trimester’de gelişen glukoz intoleransı ile adiponektin düzeylerindeki azalma daha da belirgin hale gelmektedir. Son trimesterden doğuma kadar olan süreçte adiponektin düzeylerindeki değişim net değildir. Doğumdan sonraki dönemde ise insülin duyarlılığının normale gelmesi ile adiponektin düzeylerinde artış gözlenir. Plasentadan adiponektin salgısının olup olmadığı ise halen kanıtlanmamıştır. Lappas ve arkadaşları sezaryen esnasında 15 GDM ve 15 normal gebe ile yaptıkları çalışmada maternal yağ ve kas dokusu ile plaseenta ve fetal membranlarda adiponektin düzeylerini incelemişlerdir. % 70 oranında maternal yağ dokusundan adiponektin sekresyonu olduğunu ve geri kalan adiponektinin bir kısmının da plasentadan sekrete edildiğini göstermişlerdir, fakat GDM ve normal gebeler arasında anlamlı fark tespit

etmemişlerdir¹⁴⁹. Corbetta ve arkadaşları ise fetal dokularda adiponektin saptamışken, plasentada adiponektin olmadığını gözlemişlerdir¹⁵⁰. Çalışmamızda hastaların doğumda ölçülen adiponektin düzeyleri ile 24.-28. hafta adiponektin seviyeleri arasında fark saptamadık. GDM'li hastalarda doğum adiponektin düzeyleri normal gebelere oranla daha düşük bulundu. Kontrol grubunda postpartum dönemde adiponektin düzeylerinde doğumdaki değerlere göre anlamlı değişiklik saptanmamışken; GDM'lilerde doğum sonrası değerlerin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Bu bulgularla adiponektin düzeylerinde son trimester'de herhangi bir değişiklik olmadığını gösterdik. Bununla birlikte tedaviden bağımsız olarak GDM'lilerde kontrol grubuna göre bulduğumuz düşük adiponektin seviyeleri; Cortelazzi ve arkadaşlarının 37.-41. hafta miad gebelerde yaptığı çalışmadaki verileriyle uyumludur⁵⁷. Özellikle GDM'li gebelerde doğumdan sonra insülin duyarlılığının muhtemelen akut bir şekilde normale gelmesi, postpartum 24. saat adiponektin seviyelerindeki artışa neden olmaktadır. Bu nedenle de çalışmamızda postpartum adiponektin seviyeleri, GDM'lilerde normal gebelere oranla daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda ayrıca doğumdaki maternal adiponektin ve resistin seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon tespit edildi. Cortelazzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu iki veri arasında korelasyon tespit edilmemiştir⁵⁷. Bu bulgumuz muhtemelen insülin duyarlılığı ve direnci mekanizmasındaki bu iki proteinin birbirini dengeleme çabası ile birbirlerine cevap olarak yükseldiklerini düşündürmektedir.

Fetal dolaşımında adiponektin en erken gebeliğin 24. haftasında gösterilebilir. Gestasyonel yaş ilerledikçe fetal dolaşımdaki adiponektin seviyesinin de arttığı gözlenmiştir¹⁵¹. Fetal adiponektin düzeyleri belirgin olarak maternal adiponektin düzeylerinden daha yüksek olarak tespit edilmiştir¹⁵². Bizim çalışmamızda da benzer bulgular izlenmiştir. Gebelik haftası ile umbilikal kord adiponektin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon tespit ettik. Bununla birlikte umbilikal kord adiponektin ve resistin seviyeleri de zayıf düzeyde pozitif yönde koreleydi. Buna neden olarak daha önce belirttiğimiz bu iki proteinin birbirlerini dengeleme çabası gösterilebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda^{153,154} olduğu gibi bizim çalışmamızda da maternal ve fetal sirkülasyondaki adiponektin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. 30 kDa molekül ağırlığı olan adiponektinin, 500 Da'dan daha büyük maddelerin transplasental geçişi olmadığı için muhtemelen her iki dolaşım kendi adiponektin proteinlerini ayrı ayrı salgılamaktadır. Bu da adiponektinin yapımı ve düzenlenmesinde fetusta ve annede farklı mekanizmaların rol

oynayabileceğini göstermektedir. Yapılan regresyon analizinde ise sadece GDM varlığının umbilikal kord adiponektin düzeylerini bağımsız olarak etkilediği gösterilmiştir. Bu da GDM varlığında özellikle fetal dolaşımında fetusun karbonhidrat metabolizmasında adiponektinin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Adipokin düzeyleri ile VKİ arasındaki ilişki için literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Biz gebelik öncesi, 24.-28. hafta ve doğum VKİ'leri ile hem resistin hem de adiponektin düzeyleri arasında ilişki ve korelasyon saptamadık. Worda ve arkadaşları ilk trimester VKİ ile adiponektin düzeyleri arasında korelasyon saptamamışlardır⁷³. Weerakiet ve arkadaşları da hem gebelik öncesi hem de 24.-28. hafta VKİ ile adiponektin düzeyleri arasında korelasyon saptamışlardır¹⁵⁵. Bununla birlikte bu korelasyonu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur^{17,138,156}. Bu çelişkinin nedeni açık değildir.

Daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında GDM için diğer risk faktörleri açısından çelişkili sonuçlar bulduk. Çalışmamızda yaş, gebelik öncesi VKİ, tanı esnasındaki VKİ, doğumdaki VKİ, tanı esnasında ve gebelikte alınan kilonun GDM için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmedi. Bu da glukoz intoleransının, VKİ'ne göre adiponektin ve resistin seviyeleri için daha önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Abbasi ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benzer bulgular saptamışlardır¹⁵⁷. Daha geniş bir popülasyonda bu değişkenlerin GDM'yi öngörmeye anlamlı belirteçler olduğu gösterilmiştir¹⁵⁸. Bu bulgu, çalışma örneklem grubumuzun küçük olması ve gebelikte anormal glukoz toleransını öngörmeye gücünün az olduğuna bağlanabilir.

Cseh ve arkadaşları, GDM'li hastalarda normal glukoz toleransına sahip gebelere göre maternal adiponektin seviyeleri ile yenidoğan ağırlıkları arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir¹⁴⁶, Chan ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada bu korelasyonu tespit etmemişlerdir¹⁵³. Düşük adiponektin seviyeleri, yüksek resistin seviyeleri ve azalmış insülin duyarlılığı fetusa glukoz desteğini arttırabilir. Böylece GDM'lilerde fetusta fazla büyümeye yol açabilir⁴. Biz de hem resistin hem de adiponektin düzeyleri ile yenidoğan ağırlığı arasında korelasyon tespit etmedik. Aynı zamanda GDM'lilerle normal glukoz toleransına sahip gebeler arasında yenidoğan ağırlığı açısından anlamlı fark izlemedik. Çalışmamızda makrozomi 4500 gr ve üzeri olarak değerlendirilirse, sadece normal glukoz toleransına sahip gebelerde sadece iki bebek makrozomikti. GDM'lilerde ise makrozomik bebek yoktu. Makrozomi 4000 gr ve üzeri olarak değerlendirildiğinde ise GDM grubunda beş, kontrol grubunda dört makrozomik bebek mevcuttu. Bu muhtemelen fetal gelişimde önemli bir faktör

olan maternal beslenmeyi GDM'lilerde düzenlememiz ve bunun yetersiz kaldığı durumlarda da istenen maternal glukoz düzeylerini sağlamak için eksojen insülin tedavisine başlamamızla açıklanabilir. Çalışmamızda maternal beslenme ve glukoz düzeylerinin iyi kontrolü, GDM'lilerde yenidoğan makrozomi insidansını azaltmıştır.

Son olarak GDM varlığını bağımlı değişken olarak aldığımız lojistik regresyon analizinde, serumda artmış resistin ve azalmış adiponektin düzeylerine göre HOMA-IR'nin GDM olasılığını yaklaşık 8 kat attıracağı tespit edilmiştir. Bu da GDM patogenezinde artmış resistin ve azalmış adiponektin seviyelerinin insülin direncine katkıda bulunduğu, fakat bu dirençte başka faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir.

Bölüm 6

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız GDM tanı haftaları olan 24.-28. gebelik haftalarında, doğumda (maternal ve umbilikal dolaşımında) ve doğum sonrasında resistin ve adiponektin seviyelerinin GDM ve normal glukoz toleransına sahip gebelerde karşılaştırıldığı ilk araştırmadır.

Sonuçlarımız; adiponektin düzeylerindeki azalma ve resistin düzeylerindeki artışın GDM hastalarında insülin direnci gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. GDM'li hastalarda dolaşımdaki resistin ve adiponektin düzeylerini, glukoz ve insülin metabolizmasındaki değişiklikler düzenleyebilir.

Adiponektin düzeylerindeki azalma ve resistin düzeylerindeki artışın GDM'lilerde Tip-II DM gelişiminde erken belirteç olarak değerlendirilebilmesi için daha geniş hasta grubu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bölüm 7

KAYNAKLAR

- 1- Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest, 2005;115:485–91.
- 2- Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol, 2000;43:87-98.
- 3- Xiang AH, Peters RK, Trigo E., Kjos SL, ve ark. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. Diabetes,1999;48:848–54.
- 4- 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;133:1674– 83.
- 5- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:103-5.
- 6- Sanchez GF, Hector E, Perez T, Lara JV. Diabetes and Pregnancy. Arch Med. Res, 2005;36:291-9.
- 7- Wender-Ozegowska E, Sporna M, Zawiejska A, Sporna A, ve ark. Components of metabolic syndrome in women after gestational diabetes. Pol Arch Med Wewn, 2007;117:457-62.
- 8- Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. Diabetes Care, 2007;30:246-50.
- 9- American Diabetes Association. Position Statement. Gestational Diabetes mellitus. Diabet Care, 2004;27:88-90.
- 10- Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN. Blood glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. N Engl J Med, 1996;334:958-9.
- 11- World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report of the WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Report Series 646. WHO,1980.
- 12- Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A ve ark. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006; 91:4137-43.

- 13- Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, ve ark. Resistin is expressed in the human placenta. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003;88:1394–7.
- 14- Chen D, Dong M, Fang Q, He J, ve ark. Alterations of serum resistin in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci*, 2005;108: 81-4.
- 15- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, ve ark. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
- 16- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T ve ark. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *Journal of Biological Chemistry*, 2002;277:25863–6.
- 17- Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, ve ark. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:2306–11.
- 18- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003;26:5-20.
- 19- Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, ve ark. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care*, 2005;28:579–84.
- 20- Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet*, 1995;346:157-61.
- 21- Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. *Lancet*, 2002;359:1690-2.
- 22- Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: A summary of the evidence from the US Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol*, 2003; 101:380-92.
- 23- American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2004;27:5-10.
- 24- Buchanan TA. Pancreatic β -cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:989–93.
- 25- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 2002;25:1862–8.

- 26- Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2004;21:103–13.
- 27- Kerenyi Z, Stella P, Bosnyak Z, Tabak AG, ve ark. Association between central adiposity and multimetabolic syndrome in a special cohort of women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*, 1999;22:876–7.
- 28- Metzger BE. Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. Quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis. *Diabetes*, 1991;2:99-105.
- 29- Sheffield JS. Gestational Diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv*, 1999;6:6A.
- 30- Fraser R. Diabetic control in pregnancy and intrauterine growth of the fetus. *BJOG*, 1995;102:275-7.
- 31- Buchanan TA, Metzger BE, 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 or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;162:1008-14.
- 32- Pedersen JF. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1954;16:330-42.
- 33- Sözen T. Gebelik ve Diabetes Mellitus. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Koloğlu S (ed) Medical Network, 1. baskı Ankara 1996:501-12.
- 34- Barros LF, Yudilevich DL, Jarvis SM, Beaumont N ve ark. Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta*, 1995;16:623.
- 35- Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal-Fetal Medicine – Principles and Practice*. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co 4th ed. N.J Philadelphia, 1999; 964-95.
- 36- Bükülmez O, Durukan T. Gestasyonel Diabet- Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi ,Kişnişçi HA, Göksin E.(Editörler) Güneş kitabevi, 1. Baskı Ankara 1996:378-83.
- 37- Gabbe SG. Diabetes mellitus in pregnancy. Have all the problems been solved. *Am J Med*, 1981; 70:613-8
- 38- Wilson JD, Poster DW. Diabetes in *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company, 8th ed. 1992: 993-1005.

- 39- Hollingsworth, AK. Endocrin and metabolic homeostasis in diabetic pregnancy. Clin Perinatol, 1983;10:593-8.
- 40- Oats JN. Diabetes in pregnancy. Bailliere's Clin Obstet Gynecol, 1991;5:301-9.
- 41- Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and gestational diabetes mellitus implications for diagnosis and management. Diabetes, 1991;3:18-24.
- 42- Kristine YL, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. Clin Obstet and Gynecol, 2007;50:938-48
- 43- Akalın S. Gebelik ve Diabet. Diabetes Mellitus, Güneş Kitabevi, 1989: 34-9 ve 149-50.
- 44- Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2000;13:343–56.
- 45- Karam JH. Endocrinology and metabolism clinics of North America, diabetes mellitus: Perspectives on therapy, 1992;21:433-56
- 46- Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevich I, Leitner JW, ve ark. Increased P85 alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. J Biol Chem, 2005;280:37489-94.
- 47- Kirwan JP, Hauguel-DeMouzon S, Lepercq J, Challier JC, ve ark. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes, 2002;51;2207–13.
- 48- Frost RA, Lang CH. Skeletal muscle cytokines: regulation by pathogen-associated molecules and catabolic hormones. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2005; 8:255–63.
- 49- Shao J, Catalano P.M, Yamashita H, Ruyter I ve ark. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 over expression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. Diabetes, 2000; 610:603–10.
- 50- Joosen AM, Bakker AH, Zorenc AH, Kertsen S, ve ark. PPARgamma activity in subcutaneous abdominal fat tissue and fat mass gain during short-term overfeeding. Int J Obes (Lond), 2006;30:302–7.
- 51- Zeghari N, Vidal H, Younsi M, Ziegler O, ve ark. Adipocyte membrane phospholipids and PPAR-gamma expression in obese women: relationship to hyperinsulinemia. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000;279:736–43.

- 52-** Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, ve ark. Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002;282:522–33.
- 53-** Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, ve ark. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes*, 1999;48:1807-14.
- 54-** Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity associated insulin resistance, *Trends Endocrinol Metab*, 2002;13:18–22.
- 55-** Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci*, 2004;61:2485–96.
- 56-** Lehrke M, Reilly NP, Millington SC, Iqbal N, ve ark. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLOS Med*, 2004;1:161–8.
- 57-** Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni SS, Pelle F ve ark.. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol*, 2007;66: 447–53.
- 58-** Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M ve ark. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2007;76:351-7.
- 59-** Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H ve ark. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clinical Endocrinology*, 2007;67:208-11.
- 60-** Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ ve ark. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001;409:307–12.
- 61-** Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest*, 2003;111:225–30.
- 62-** Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, ve ark. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:1730–6.
- 63-** Sato N, Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N ve ark. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice. *Endocrinology*, 2005;146:273–9.

- 64-** Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, ve ark. Adenovirus-mediated chronic ‘‘hyperresistinemia’’ leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J. Clin. Invest*, 2004;114:224–31.
- 65-** Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, ve ark. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002;25:376–80.
- 66-** Chandran M, Ciaraldi T, Phillips S, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabet Care*, 2003;26:2442-50.
- 67-** Berg AH, Coombs TP, Du X, Brownlee M, ve ark. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*, 2001;7:947–53.
- 68-** Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2002; 13:84-9.
- 69-** Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, Hardy VE ve ark. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:5662-7.
- 70-** Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, ve ark. Adiponectin gene expression is inhibited by beta adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 2001;507:142–6.
- 71-** Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, ve ark. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*, 2002;51:1884–8.
- 72-** Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, ve ark. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002;8:1288-95.
- 73-** Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, ve ark. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;191:2120-4.
- 74-** Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, ve ark. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004;83:341-7.

- 75-** Tsai P, Yu C, Hsu S, Lee Y, ve ark. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24-31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition*, 2005;21:1095-9.
- 76-** Ong GKB, Hamilton JK, Sermer M, Connelly PW, ve ark. Maternal serum adiponectin and infant birthweight: the role of adiponectin isoform distribution. *Clin Endocrinol*, 2007;67:108-14.
- 77-** Ales KL, Santini DL. Should all pregnant women be screened for gestational glucose intolerance? *Lancet*, 1989;1:1187-91.
- 78-** Garner P, Okun N, Keely E, Wells G ve ark. A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1997;177:190-5.
- 79-** Maresh M. Screening for gestational diabetes mellitus. *Seminars In Neonatal & Fetal Medicine*, 2005;10:317-23.
- 80-** Mc Farland MB, Langer O, Fazioni E, Trylovich CG, ve ark. Anthropometric and body composition differences in large for gestational age, but not appropriate for gestational age infants of mothers with and without diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Invest*, 2000;7:231.
- 81-** Kenzel W, Misselwitz B. Unexpected fetal death during pregnancy-a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003;110:86-92.
- 82-** Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJM. Gestational Diabetes: A Review of the Current Literature and Guidelines. *Obstet Gynecol Survey*, 2007;62:125-39.
- 83-** Coustan DR. Delivery: timing, mode and management. Reece EA&Coustan DR (eds) *Diabetes Mellitus in Pregnancy: Principles and Practices*. New York: Churchill Livingstone.1995:353-60.
- 84-** Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clin Perinatol*, 1998;25:873-85.
- 85-** Yariv Y. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *Am J Obstet and Gynecol*, 2004;191:1655-60.

- 86-** Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol*, 1997;90:869-73.
- 87-** Crowther CA, Hiller JE, Moss JR. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2005;352:2477-83.
- 88-** Tamas G, Kerenyi Z. Current controversies in the mechanisms and treatment of gestational diabetes. *Curr Diab Rep*, 2002;2:337-346.
- 89-** Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, Corbett D ve ark. Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 1992;30:755-8.
- 90-** American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2000;1:77-9.
- 91-** American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin; 159, Makrosomia. September 1991.
- 92-** American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of diabetes mellitus during pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1986.
- 93-** American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1994.
- 94-** American Diabetes Association: Position statement- gestational diabetes. *Diabetes Care*, 1986;9:430-1.
- 95-** Metzger BE. Summary and Recommendations of Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, 1998;21:161-7.
- 96-** Russel MA, Carpenter MW, Coustan DR. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*, 2007;50:949-58.
- 97-** ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician & gynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol*, 2001;30:525-38.
- 98-** Coustan D. Maternal age and screening for gestational diabetes: A population based study. *Obstet Gynecol*, 1989;73:557-561.
- 99-** Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. *Ann Acad Med Singapore*, 1996;25:504-508.
- 100-** Hana FWF, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med*, 2002;19:351-8.

- 101-** Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, Gayle LJ. Jelly beans as an alternative to a fiftygram glucose beverage for gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;181:1154-7.
- 102-** Watson WJ. Screening for glycosuria during pregnancy. *South Med J*, 1990;83:156-8.
- 103-** Jowett NI. Screening for diabetes in pregnancy: is random blood glucose enough? *DiabetMed*, 1987;4:160-3.
- 104-** Perruchini D. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus. *BMJ*, 1999;319:812-5.
- 105-** Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1998;21:5-8.
- 106-** Pregnancy and Neonatal Care Group of the European Association for the Study of Diabetes. Report of the Pregnancy and Neonatal Care Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Med*, 1996; 13: 43-53.
- 107-** Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Cannizzaro D, ve ark. Positive association between a single abnormal glucose tolerance test value in pregnancy and subsequent abnormal glucose tolerance. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:339-44.
- 108-** Corrado F, D'Anna R, Benedetto A. Mild carbohydrate intolerance in pregnancy. *Current Diabetes Reviews*, 2005;1:337-41.
- 109-** Ergin T, Lembet A, Duran H, Kuscu E, ve ark. Does insulin secretion in patients with one abnormal glucose tolerance test value mimic gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:204-9.
- 110-** De Veciana M. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Eng J Med*, 1995;333:1237-141.
- 111-** Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JE, Gavin LA ve ark. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*, 1992;15:1251-7.
- 112-** Jovanovic PL, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 1989;161:415-9.

- 113-** Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, ve ark. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2000;343:1134-8.
- 114-** Chico A, Lopez-Rodo V, Rodriguez-Vaca D, Novials A. Features and outcome of pregnancies complicated by impaired glucose tolerance and gestational diabetes diagnosed using different criteria in a Spanish population. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005;68:141-6.
- 115-** Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS, Savitz DA, ve ark. The association between impaired glucose tolerance and birth weight among black and white women in central North Carolina. *Diabetes Care*, 2003;26:656-61.
- 116-** Buchanan TA, Kjos SL. Gestational diabetes: risk or myth? *J Clin Endocrinol Metab*, 1999;84:1854-7.
- 117-** Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, ve ark. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003;62:131-7.
- 118-** Agarwal MM, Hughes PF, Punnoose J, Ezimokhai M, ve ark. Gestational diabetes screening of multiethnic high risk population using glycosylated proteins. *Diabetes Res Clin Pract*, 2001;51:67-73.
- 119-** Shah BD, Cohen AW, May C, Gabbe SG. Comparison of glycohemoglobin determination and the one-hour oral glucose screen in the identification of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1982;144:774-7.
- 120-** Frisoli G, Naranjo L, Shehab N. Glycohemoglobins in normal and diabetic pregnancy. *Am J Perinatol*, 1985;2:183-8.
- 121-** 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 mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;180: 903-16.
- 122-** Endo S, Maeda K, Suto M, Kaji T, ve ark. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 2006;22:343-9.
- 123-** Gómez-Pérez Y, Amengual-Cladera E, Català-Niell A, Thomàs-Moyà E, ve ark. Gender dimorphism in high-fat-diet-induced insulin resistance in skeletal muscle of aged rats. *Cell Physiol Biochem*. 2008;22:539-48.

- 124-** Le Lay S, Boucher J, Rey A, Castan-Laurell I, ve ark. Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001;289:564-7.
- 125-** Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, ve ark. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*, 2001;276:25651-3.
- 126-** Janke J, Engeli S, Gorzelnik K, Luft FC, ve ark. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*, 2002;10:1-5.
- 127-** Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001;285:561-4.
- 128-** Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, ve ark. Plasma resistin concentrations measured by ELISA using a newly-developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:150-6.
- 129-** Cho YM, Youn BS, Chung SS, Kim KW, ve ark. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia*, 2004; 47:1337-8.
- 130-** Lee JH, Bullen JW Jr, Stoyneva VL, Mantzoros CS. Circulating resistin in lean, obese, and insulin-resistant mouse models: lack of association with insulinemia and glycemia. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2005;288:625–32.
- 131-** Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, ve ark. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003;88:4848–56.
- 132-** Ng PC, Lee CH, Lam CW, Wong E, ve ark. Plasma ghrelin and resistin concentrations are suppressed in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004;89: 5563–8.
- 133-** Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, ve ark. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. *New England Journal of Medicine*, 1993;328: 692–6.

- 134-** Cho GJ, Yoo SW, Hong SC, Oh MJ, ve ark. Correlations between umbilical and maternal serum resistin levels and neonatal birth weight. *Acta Obstet Gynecol*, 2006;85:1051-6.
- 135-** Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*, 1996;271:10697-703.
- 136-** Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, ve ark. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med*, 2001;7:941-6.
- 137-** Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, ve ark. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:3815-9.
- 138-** Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Hirning CR, ve ark. Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia*, 2005;48:993–1001.
- 139-** Kinalski M, Telejko B, Kuzmicki M, Kretowski A, ve ark. Tumor necrosis factor a system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes. *Horm Metab Res*, 2005;37:450–454.
- 140-** McLachlan KA, O’Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNFa, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005;22:131–8.
- 141-** Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, ve ark. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci*, 2002;103:137– 42.
- 142-** Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, ve ark. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*, 2003;52:239–43.
- 143-** Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, ve ark. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000;20:1595-9.

- 144-** Sagawa N, Yura S, Itoh H, Kakui K, ve ark. Possible role of placental leptin in pregnancy: a review. *Endocrine*, 2002;19:65-71.
- 145-** Altınova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, ve ark. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor- α in gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 2007;23:161-5.
- 146-** Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Kaszas E, ve ark. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; 27: 274–5.
- 147-** Ramos MP, Crespo-Solans MD, Campo S, Cacho J, ve ark. Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003;285: 318–28.
- 148-** Lo´pez-Luna P, Maier I, Herrera E. Carcass and tissue fat content in the pregnant rat. *Biol Neonate*, 1991;60:29–38.
- 149-** Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human plasenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *Journal of Endocrinology*, 2005;186:457-65.
- 150-** Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, ve ark. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:2397–402.
- 151-** Kajantie E, Hytinantti T, Hovi P, Andersson S. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:4031-6.
- 152-** Weyermann M, Beermann C, Brenner H, Rothenbacher D. Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk. *Clin Chem*, 2006;52:2095-102.
- 153-** Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF, ve ark. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004;83:165–9.
- 154-** Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Yve ark. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:5656–60.
- 155-** Weerakiet S, Lertnarkorn K, Panburana P, Pitakitronakorn S, ve ark. Can adiponectin predict gestational diabetes? *Gynecol Endocrinol*, 2006;22:362-8.

- 156-** Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, ve ark. Hypoadiponectinaemia in South Asian women during pregnancy: evidence of ethnic variation in adiponectin concentration. *Diabet Med*, 2004;21:388–92.
- 157-** Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, ve ark. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes*, 2004;53:585-90.
- 158-** Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Yu L, ve ark. Gestational diabetes mellitus in women of single gravidity in Tianjin City, China. *Diabetes Care*, 2002;25: 847–51.