

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANI VE
TARAMASINDA SERUM RESİSTİN VE OMENTİN'İN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÜLCAN KAYA**

**DANIŞMAN
PROF.DR. M. BABÜR KALELİ**

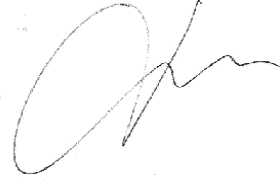
DENİZLİ -2011

PROF. Dr. M.Babür Kaleli danışmanlığında Dr.Gülcan KAYA tarafından yapılan “ Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Serum Resistin ve Omentin’in Rolü” başlıklı tez çalışması 07/09/2011 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

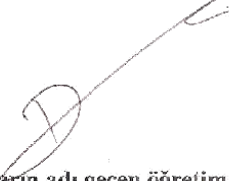
BAŞKAN :Prof. Dr. M. Babür KALELİ



ÜYE : Prof. Dr. S. Erkan ALATAŞ



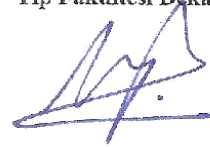
ÜYE : Doç. Dr. N. Başak YILDIRIM



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

08/09/2011

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince karşıma çıkan sorunlarda pratik çözümler üretebilmeyi, başarının ince ayrıntılarda gizli olduğunu gösteren, bilgi ve tecrübelerini büyük bir sabır içerisinde bana aktaran bilgi ve deneyimlerinden her aşamada faydalandığım tez çalışmalarım boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. M. Babür KALELİ' ye ve diğer hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarımdan Dr. Banuhan ŞAHİN' e, Dr. Soner GÖK' e ve diğer asistan arkadaşlarıma, tezimin biyokimya kısmının yürütülmesinde bilgi ve çalışmalarından faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Hülya AYBEK' e ve asistan arkadaşım Dr. Cafer GÖNEN' e, ayrıca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili ailem ve eşim Volkan ŞEN' e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanımı ve İnsidansı	3
Etiyolojik Sınıflama	3
Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması	4
Patogenezi	6
Tarama	9
Gestasyonel Diabetes Mellitus Tam Testleri	14
İki aşamalı test	14
Tek aşamalı test	14
Gestasyonel Diabetes Mellitus Tam Kriterleri	15
Tedavi	17

Diyet tedavisi	17
Egzersiz	18
İnsülin tedavisi	18
Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Olası Komplikasyonlar	19
GEREÇ VE YÖNTEM	22
Çalışma grubu	22
Örneklerin toplanması hazırlanması ve çalışılması	23
Resistin ve omentin ölçüm yöntemi	23
Verilerin istatistiksel analizi	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	45

KISALTMALAR

- ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği
- ADA:** American Diabetes Association, Amerikan Diabet Derneği
- AMPK :** Adenozin Mono Fosfat-aktive Kinaz
- BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı
- C/S:** Sezaryen Doğum
- DM:** Diabetes Mellitus
- EDPSG:** European Diabetic Pregnancy Study Group, Avrupa Diabetik Gebelik Çalışma Grubu
- ELISA:** Enzime-Linked ImmunoSorbent Assay, Enzim ilintili immun test
- GDM:** Gestasyonel Diabetes Mellitus
- GLUT-1:** Glucose Transporter-1, Glukoz Taşıyıcı-1
- GLUT-4:** Glucose Transporter-4, Glukoz Taşıyıcı Protein-4
- GTT:** Glukoz Tolerans Testi
- HbA1c:** Glikolize Hemoglobin
- HDL:** High Density Lipoprotein, Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- HOMA-IR:** Homeostasis Model Assessment-İnsulin Resistance, İnsulin Direnci
Homeostaz Model Değerlendirmesi
- HPL:** Human Plasental Laktojen
- HT:** Hipertansiyon

- IRS-1:** Insulin Reseptör Substrate-1, İnsülin Reseptör Substratı-1
- IUGR:** Intrauterine Growth Restriction, İntrauterin Gelişme Geriliği
- Kda:** kilo-Dalton
- n :** sayı
- NDDG:** National Diabetes Data Group, Ulusal Diabet Veri Grubu
- OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi
- Ort. :** Ortalama
- PPAR- γ 1:** Peroksizomal Proliferatör Aktive Reseptör-Gama1
- ROC:** Receiver-Operator Characteristic, Alıcı İşletim Karakteristiği
- SD:** Standart Deviation, Standart Sapma
- SPSS:** Statistical Package for Social Sciences
- TL:** Türk Lirası
- TNF- α :** Tumor Nekrozis Factor-alpha, Tümör Nekroz Faktörü-alfa
- TSP-1:** Thrombospondin-1
- VKİ:** Vücut Kütle İndeksi
- WHO:** World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Kontrol ve hasta grubunda serum resistin düzeylerinin değişimi	28
Şekil 2 Kontrol ve hasta grubunda serum omentin düzeylerinin değişimi	29
Şekil 3 Kontrol ve hasta grubunda glukoz yükleme testi değişimi	30
Şekil 4 50 gr. glukoz yükleme testi, resistin ve omentin testlerinin tanısal doğruluklarının karşılaştırıldığı ROC eğrileri	34

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1	Gestasyonel diabetes mellitus için klinik tarama ve risk grupları	12
Tablo 2	100 ve 75 gr OGTT' de eşik değerleri	16
Tablo 3	Yaş ve antropometrik ölçümler	25
Tablo 4	Sosyo-ekonomik düzey dağılımı	25
Tablo 5	Gebelik bulguları	26
Tablo 6	Gebelik bulguları dağılımı	27
Tablo 7	Resistin bulguları	27
Tablo 8	Omentin bulguları	29
Tablo 9	Glukoz yükleme testi	30
Tablo 10	24-28. hafta ve 32-37. hafta resistin düzeyleri ve diğer değişkenler için spearman korelasyonu	31
Tablo 11	24-28. hafta ve 32-37. hafta omentin düzeyleri ve diğer değişkenler için spearman korelasyonu	32
Tablo 12	Bağımlı değişken olarak GDM alındığında lojistik regresyon analizi modeli	33

ÖZET

Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve taramasında serum resistin ve omentinin yeri

Dr. Gülcan KAYA

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), ilk kez gebelikte saptanan, değişik şiddet derecelerinde olabilen hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat intoleransıdır. GDM, gebeliklerin yaklaşık %1-6' sında görülür ve Tip 2 DM gelişimi açısından anne için risk faktörüdür. Bu çalışmada amacımız, GDM tanısı alan hastalarda ve glukoz intoleransı olmayan normal gebelerde, tanı esnasında (24.-28. gebelik haftasında) ve gebeliğin ilerleyen haftalarında (32.-37. gebelik haftasında) serum resistin ve omentin değerlerini saptamak ve bu değerlerin ve bu değerlerdeki anlamlı değişikliklerin GDM taramasında kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır. Bu çalışmaya 24.-28. gebelik haftasında GDM tanısı almış 29 hasta ve glukoz intoleransı tespit edilmeyen 30 normal gebe alındı. Antenatal takiplerine devam etmeyen ve gebelik süresince tanımlanan komplikasyonları gelişen gebeler çalışma dışı bırakıldı (n:9). İstatiksel değerlendirme, kalan 25 GDM' li hasta ve 25 glukoz intoleransı olmayan gebe üzerinden yapıldı. 24.-28. gebelik haftasında ve 32.-37. gebelik haftasında serum resistin ve omentin konsantrasyonları *ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)* yöntemi ile ölçüldü. Gruplar arasında ölçümlerdeki farklılıklar incelendi. Ayrıca çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, gravida, parite, abortus, sosyoekonomik durum, antropometrik özellikler açısından farklılıklar incelendi. Serum resistin ve omentin düzeylerinin GDM için tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağı 50 gr glukoz tarama testi referans alınarak araştırıldı. GDM' li hastalarda 24.-28. gebelik haftasında maternal serum resistin seviyeleri normal gebelere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,045<0,05$). Fakat omentin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hem hasta hem kontrol grubunda 32.-37. gebelik haftalarında serum resistin seviyeleri 24.-28. gebelik haftasına göre anlamlı yüksekti. GDM' li gebelerde 32.-37. hafta maternal serum omentin düzeylerinde normal gebelere göre meydana gelen artış ($p=0,037<0,05$) istatistiksel olarak anlamlıydı. Oysa kontrol grubundaki olguların 24-28. hafta omentin değerine göre 32-37. hafta omentin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak

anlamli değildi ($p=0,058>0,050$). ROC eğrisi altında kalan alan 50 gr glukoz tarama testi için 0,97, resistin için 0,650, omentin için 0,410 bulundu. Sonuç olarak, GDM' li gebelerde serum resistin konsantrasyonları glukoz intoleransı tespit edilmeyen gebelerden anlamli yüksek olduğu bulunmuştur ve GDM' li gebelerdeki serum resistin konsantrasyonları gebelik haftası arttıkça arttığı saptandı. Bu bulgular maternal serum resistin düzeylerinin GDM taramasında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Resistin için ROC eğrisi altında kalan alan 0,5' den büyük olduğundan resistinin tarama testi olarak tanısal değerinin olabileceği düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: gestasyonel diabetes mellitus, resistin, omentin, insölin direnci

SUMMARY

The value of serum resistin and omentin levels measurements in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus

Dr. Gülcan KAYA

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance of various degrees that is first detected during pregnancy. Prevalence of GDM is 1-6 %, and also GDM has increased propensity for the development of type 2 diabetes for women. The aim of investigations that, this study was designed to determine serum resistin and omentin levels in patient with GDM and normal pregnant women without glucose intolerance within 24-28 and 32-37 weeks of gestation. Furthermore our aim was to asses whether the changes in these parameters during the pregnancy can be used in scanning of GDM in clinical practice. Twenty nine patients and 30 normal pregnant women without glucose intolerance within 24th-28th weeks of gestation were included in this study. Four subjects in study group and 5 pregnant women in control group were excluded because of incomplete antenatal visits and developing of pregnancy complications. Statistical analysis was performed for the rest of 25 GDM and 25 normal pregnant women without glucose intolerance. In terms of all studied parameters including age, gravity, parity, abortions, and social-economic status, anthropometric characteristics, serum resistin and omentin levels in 24th-28 and in 32nd-37th weeks of gestation, the study and the control groups were compared. Serum resistin and omentin levels were measured with ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assas). It was investigated whether serum resistin and omentin levels can be used for the scanning of GDM in introducing serum glucose level (threshold: 140 mg/dl) following ingestion of a 50 g glucose load as reference point. In addition, the cut-off values, area under curves (AUC), sensitivity, and specificity were calculated by the receiver operating characteristic (ROC) curve technique with 95% confidence intervals (CI) for resistin and omentin. Serum resistin concentrations were significantly higher in GDM patients but there was no significant difference in omentin levels between the group. In 32nd-37th weeks of gestation, serum resistin concentrations were higher than in 24th-28th weeks of gestations for both groups. Serum omentin concentrations were higher in

GDM patients than in the group of patients with normal pregnancy in 32nd-37th weeks of gestation. However lower serum omentin levels were observed in control group than in study group in 24th-28th gestational weeks. In conclusion, serum resistin levels in women with GDM were higher than in control patients. The increase in serum resistin level in women with GDM was positively correlated with gestational weeks. Being a study to develop a nomogram, this study concludes that cut-off values of >0.50 for resistin was statistically significant. Although the few numbers of the subjects in this study were included, these observations suggest that maternal serum resistin levels can be used for scanning GDM. The changes in serum resistin levels during the pregnancy may give more interesting results even though long-term studies are needed to evaluate resistin activity in GDM.

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

GİRİŞ

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 tanımlanır (1). 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 görülmektedir (2).

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 düşünölmektedir (1). GDM' li kadınlarda insülin duyarlılığı azalmış veya insülin direnci artmıştır. İnsülin direnci ikinci trimester ortalarında başlar ve üçüncü trimester boyunca artarak devam eder (3). GDM patogenezinde temel faktör olan insülin direncinin gelişiminin mekanizması, henüz tam olarak bilinmemektedir.

GDM, gebeliklerin %1-6' sında görülür ve Tip 2 DM gelişimi açısından anne için risk faktörüdür (4). 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 ilerleyen yıllarda DM' a olan eğilim de artmaktadır (6). Bazı araştırmalarda GDM' nin metabolik sendromun bir parçası olduğu tanımlanmaktadır (7, 8).

Günümüzde GDM için en sık kullanılan tarama testi 50 gram oral glukoz tarama testidir. Bu test 24.-28. haftalarda yapılır. 140 mg/dl ve üzerindeki değerlerde, 100 gram oral glukoz yükleme testine geçilir (9). *National Diabetes Data Group* kriterlerine göre

(açlık \geq 105, 1. saat \geq 190, 2. saat \geq 165, 3. saat \geq 145 mg/dl) değerlerinden en az ikisinde yükseklik varsa hasta GDM tanısını alır (10).

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 hormonlardır (11). Yeni bulunan ve halen araştırılmakta olan bu moleküllerin, insülin direnci gelişmesinde rol oynadıklarına ilişkin kanıtlar güçlenmektedir. Yağ dokusu, patogenezdaki bu olası rolünden ötürü de özerk bir endokrin organa benzetilmektedir. Resistin ve omentin bu hormon grubunun iki üyesidir (12).

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). Resistin, insan plasentasından da salgılanır ve üçüncü trimesterde 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.

Omentin, selektif olarak visceral yağ dokusundan salgılanan, sekretuar bir glukoproteindir (15). Obezite ve insülin direncinde serum omentin düzeyinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, omentinin insülin ile uyarılan glukoz transportunu artırarak, insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (15, 16).

Bu kapsamda yapacağımız çalışmada amaçlarımız, GDM tanısı alan hastalarda ve glukoz intoleransı olmayan normal gebelerde tanı esnasında (24.-28. gebelik haftasında) ve gebeliğin 32.-37. haftaları arasındaki dönemde serum resistin ve omentin seviyelerini saptamak, bu değerlerin, yalnız başına GDM tanısı koymada yeterliliğini değerlendirmek, yine bu değerlerin diğer demografik faktörlerle ilişkisini belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

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 (1). GDM tanısı, gebelik esnasında insülin kullanılmasından ve glukoz intoleransının gebelikten sonra da devam etmesinden bağımsızdır (17,18). Tüm gebeliklerin % 0.2-0.5'i önceden Tip 1 diabetes mellitus (DM) tanısı almış kadınlardan oluşmaktadır (19). Benzer bir oran, daha önceden tanı almış Tip 2 DM olan kadınlar için de geçerlidir (20). GDM ise gebeliklerin yaklaşık %1-6' sında görülür (21).

Amerikan Diabet Derneği (ADA) 2004 yılında yayınladığı DM' nin etiyolojik sınıflaması aşağıda görülmektedir.

Etiyolojik Sınıflama

1-Tip 1 DM

İmmun kaynaklı

Nedeni bilinmeyen

2-Tip 2 DM

3-GDM

4-Diğer Özgün Tipler

Pankreas β -hücre genetik defektleri

İnsülin etki mekanizmasında genetik defektler

Ekzokrin pankreas hastalıkları

Endokrinopatiler

İlaç veya kimyasal maddelere bağlı diabet

Enfeksiyonlar

İmmun mekanizmaya bağlı nadir formlar

Diabetle ilişkili olabilen genetik sendromlar

Gebeliğin kendisi ‘fizyolojik insülin direnci’ durumudur. Kadınların bir kısmında, kalıtsal insülin direnci veya obezite geğmişi, gebelikteki fizyolojik insülin direnci ile birleşince aşıkar diabet geliştirmeye yeterli olmaktadır. GDM, gebelikte pankreas β -hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile karakterizedir (22). GDM, tip 2 DM’ nin ilk dönemlerine benzemekle birlikte; ileride Tip 2 DM gelişimi için risk faktörüdür (1, 23). GDM’ li kadınlarda 5-16 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %17 ile %63 arasında değişmektedir (24).

GDM’ nin etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Gelişiminde pek çok etkenin rolü olduğu düşünölmektedir. Ailede (özellikle birinci derece akrabalarında) diabet öyküsü, vücut ağırlığının gebelik öncesindeki 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 tanısının konulması, gebelikte hipertansiyon (HT) gelişmesi ve ikiz gebelik öyküsü gibi risk faktörleri olan olgularda GDM daha sık görölmektedir (6).

Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelikte karbonhidrat metabolizmasında yapım (anabolik) ve yıkım (katabolik) olmak üzere iki faz bulunmaktadır. Gebeliğin ilk yarısında yapım fazı baskın iken, ikinci yarısında yıkım fazı baskın hale gelir.

Gebeliğin ilk yarısında östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak beta hücre hiperplazisi oluşur ve glukoz yüksekliliğine insülin yanıtı artar. Glukozun periferik tüketimindeki artış, açlık kan şekerinde düşüşe yol açar. Bu nedenle ilk üç ay sıklıkla hipoglisemi göröölür. Bu evre genellikle protein yıkımı ve glukoneogenezin arttığı devre olup karbonhidrat metabolizması açısından yapım fazıdır. Annenin protein depoları azalırken, glikojen ve yağ depoları artar. Aminoasitler plasentayı kolaylıkla

geçer ve fetusun pankreas beta hücrelerince glukozdan önce insülin salınımını uyarırlar. Gebeliğin erken evresinde hiperinsülinizm lipolizi engeller, lipogenezi artırır ve bu evrede glikojen düzeyi baskılanmıştır (25, 26).

Gebeliğin ikinci fazında yıkım fazı baskındır. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan insan plasental laktojeni (HPL), plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda yağ yıkımı artar, böylece serbest yağ asitleri, glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır (27).

İnsülin direncinden sorumlu olan HPL, progesteron, büyüme hormonu (GH), kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diabete eğilim yaratan bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde bir azalma söz konusu değildir. GDM' de görülen insülin direnci büyük olasılıkla reseptör sonrası düzeyde bir bozukluğa bağlıdır (26).

Normal bir gebelikte insülin duyarlılığının üçüncü trimesterde %44 oranında azaldığı bildirilmiştir (28). Diabetik olmayan gebelerde insülin duyarlılığındaki bu azalma, insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. İnsülin rezervi kısıtlı olan veya insülinin hemen hemen hiç üretilmediği diabetik hastalarda, artan insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli düzeyde hormon salgısı olan, fakat gebeliğin diabetojenik etkisiyle insülin direncindeki artışı tolere edemeyen gebelerde gestasyonel diabet ortaya çıkar. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (29, 30).

Plasental glukoz transportu insüline bağımlı değildir. Glukoz plasentadan kolaylaştırılmış difüzyonla geçer. Difüzyonun gerçekleşmesini sağlayan en önemli protein Glukoz Transporter-1 (GLUT-1)' dir. GLUT-1 sinsityotrofoblast, mikrovillus ve bazal membranlarda bulunur. Bazal membranlardaki GLUT-1 plasentadan glukoz transpotunda hız kısıtlayıcı basamaktır (31). İnsülin büyük bir molekül olduğundan plasentayı geçemez. Plasenta ürettiği bazı hormonlar ile fetusun glukoz regülasyonunda rol oynar. HPL, plasenta tarafından sentezlenen major polipeptit

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 uyarır (31).

Normalde gebelik süresince, hiperinsülinemi ve ilerleyici insülin direnci durumu mevcuttur. Yemek öğünlerini takiben glukoz yükselmeleri göreceli olarak düşük olsa da (30-35mg/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 artırması, periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması ve proinsülin salgısının artması ile diabete yatkınlık oluşur.

Patogenezi

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 göstermektedir (32). Son dönemde yapılan çalışmalar adipokin olarak bilinen adiponektin, resistin, leptin, ghrelin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi faktörlerin gebelikteki insülin direnci gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir. GDM' de insülin direncini artıran diğer bir mekanizma, kas dokusunda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonundaki azalmadır. Bunun sonucunda insülin reseptör aktivitesinde ve glukoz taşıyıcı protein-4 (GLUT-4)' ün plazma membranına glukoz transportunda azalma ile insülin reseptör substratı-1 (IRS-1)'de daha az fosforilasyon meydana gelmesidir (33). İnsülin direnci gelişiminde suçlanan diğer bir mekanizma, inflamatuvar sitokinlerin serin kinazları aktive ederek insülin reseptör ve IRS-1' in serin fosforilasyonunun azalmasıdır. IRS-1' in serin fosforilasyonunun azalması, insülin reseptör-insülin reseptör substratı-fosforidil inositol-3 kinaz iletim sistemini bozması ve böylece, GLUT-4' ün translokasyonunun azalması ve sonuçta insülin direnci gelişmesidir (34).

Adipokinler ve insülin direnci

İnsülinin reseptörüne bağlanmasından sonra, hücre içi sinyal iletiminde yer alan protein, enzim ve transkripsiyon faktörlerindeki değişiklikler, insülin direnci gelişimine neden olur (35). 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.

Resistin ve insülin direnci

Resistin, insan yağ hücrelerinden salgılanan sisteinden zengin 12,5 kDa ağırlığında bir proteindir. Ayrıca monosit ve makrofajlardan da salgılanır. Hayvan deneylerinde resistinin insülin direncine sebep olduğu tespit edilirken, insanlardaki fizyolojik etkisi daha az bilinmektedir. Obezitede serumda artmış resistin seviyeleri bulunmuşken (36); insanlarda tip 2 DM, insülin direnci ve hipertansiyondaki rolü tartışmalıdır. İn vitro ortamda; moleküler düzeyde, kas hücrelerinde GLUT-4 aktivitesini azaltarak glukozun hücre içine alımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna bağlı olarak da karaciğerde insülin direncine sebep olduğu saptanmıştır (37,38).

Resistin, yağ hücrelerinin glukoz alımını bozarak, plazma glukoz konsantrasyonunu artırır ve buna bağlı olarak insülin duyarlılığını da azaltır (14). 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 düşünülür (39). 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 bulunmuştur (40). Başka bir çalışmada da GDM' de doğum öncesi anlamlı olarak yüksek olan seviyelerin doğumdan 24 saat sonra düştüğü izlenmiştir (41).

Resistin gen ekspresyonu, term plasentada ilk trimesterdeki koryonik villus yapılarına göre anlamlı olarak daha yüksektir (13). Farelerde resistinin glukoz homeostazını ve insülin duyarlılığını bozduğu gözlenmiştir. Obez farelere resistin antikorları enjekte edildiğinde kan glukoz seviyelerinin düştüğü ve insülin duyarlılığının tekrar sağlandığı gözlenmiştir. Bu bulgular peroksizomal proliferatör aktive reseptör gamal (PPAR- γ 1) agonisti tarafından baskılanan genleri ararken keşfedilmiştir (42). Kemirgenlerde öglisemik-hiperinsülinemik koşullarda resistin infüzyonunun, hepatik glukoz yapımında artışa yol açtığı gözlenmiştir (43).

Resistin genindeki delesyonun, hepatositlerde adenozin mono fosfat-aktive kinaz (AMPK) aktivitesini artırdığı, 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 gözlenmiştir. İnsan ve farelerdeki bu çalışmalar resistinin insülin direncindeki rolünün artmış visceral adipositeyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (44).

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 artırarak gösterdiği düşünülmektedir (45, 46). Bununla birlikte resistin, monosit ve makrofajlarda yüksek miktarlarda bulunduğu için, insülin direncini inflamatuvar yollarla da tetiklediği düşünülmektedir. Sonuç olarak, resistinin hepatik insülin direncini artırırken, periferik insülin direncini değiştirmediği söylenebilir.

Omentin ve insülin direnci

Matür omentin, 295 aminoasitten oluşan, N-terminalinde oligosakkarit bağlı, sekretuar bir glikoproteindir. Temel yapısal ünitesi 40 kDa' luk polipeptidlerin disülfid bağı ile bağlandiğı, 12 kDa bir homotrimerdir. Rekombinant omentin, sistein-31 (Cys-31) ve sistein-48 (Cys-48) arası disülfid bağlı ve asparagin-163 (Asn-163) N-glikolize edilmiş bir trimerdir. Omentin, insan omental yağ dokusunda fazla, azalan yoğunlukta ince bağırsak, akciğer, kalpte, kas ve böbrekte gösterilmiştir.

Ayrıca, enterosit fırçamsı hücrelerinde bulunan intestinal laktoferin reseptörleri ile özdeş olduğu bilinmektedir (16).

Omentin, galaktofuranozu tanıyan yeni bir tip lektindir. Böylece, hastalardaki bakteri özellikli komponentlerin tanınmasında önemli bir rol oynamaktadır (16).

Viseral obezite, insülin direnci, tip 2 DM ve kardiovasküler hastalık gelişiminde, subkutan obeziteden daha çok etkilidir. Viseral yağ birikimi, kas ve yağ dokusunda trigliserid birikimi ile ilişkilidir. Viseral yağ dokusundan açığa çıkan omentin, glukoz metabolizmasında insülin etkinliğini artırmaktadır. Omentin, omental adipositlerde olduğu kadar subkutan adipositlerde de insülin ile uyarılmış glukoz transportunu artırmaktadır (15).

Omentin, parakrin etki ile insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizmasını arttırmaktadır. Böylece, viseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vücut yağ dağılımını regüle etmektedir. Diğer taraftan, omentin, kan dolaşımı ile kas, karaciğer ve subkutan yağ dokusu gibi uzak mesafelerde de insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizmasını artırmaktadır. Bu şekilde, omentin besin depolanması ve kullanılmasında daha önemli bir rol oynamaktadır (47).

Aşırı kilolu ve obezlerde, plazma omentin düzeyleri zayıf bireylerden düşüktür. Plazma omentin düzeyleri bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKI), HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direnci ile ters, plazma adiponektin ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile doğru orantılı bulunmuştur (16). Obezitede, omentin gen ekspresyonu azalmıştır. Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle omentin düzeyleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde belirteç olarak kullanılabilir (16).

Tarama

Gebelikte tarama testlerinin amacı tanı koymak değil, risk altındaki grubu belirlemektir. Gebelikte diabetes taramasının yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı halen tartışmalıdır. Amerikan Obstetrisyen ve

Jinekologlar Derneği (ACOG) 1994' den önce 50 gr tarama testini 30 yaş ve üzeri tüm kadınlara, 30 yaşın altında ise sadece risk faktörü bulunanlara önermiştir (48). Daha sonra bu kararda değişiklikler yaparak bazı risk altındaki popülasyonlara genel tarama önerilmiştir (49). ADA 1997' ye kadar tüm gebelere 50 gr glukoz tarama testi önermiştir (50). 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 (51). (Tablo-1)

GDM taramasında düşük risk faktörüne sahip hastaların laboratuvar tarama yöntemine yönlendirilmemesi tartışmalıdır. Düşük riske sahip hastaların taranmaması, GDM' li bazı hastaların atlanmasına sebep olabilir. GDM taramasında risk faktörlerine göre oluşturulan tablo 1' deki algoritmaların kullanılması bir tarama testi için oldukça karışık ve kullanımı zordur (52). ACOG 2001' de son yayınladığı bildiri de, tablo 1' deki algoritmanın gerek olmadığını kabul edip tüm hastaların GDM açısından taranmasının daha pratik bir yaklaşım olduğunu belirtmiştir (53).

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 yakalanabiliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (54).

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 yenen saate bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde verilebilir. Glukoz düzeyi için venöz kan örnekleme, 50 gr glukoz verildikten 1 saat sonra yapılır. Testin 24.-28. gebelik

haftaları arasında yapılmasının nedeni, artan östrojen, progesteron, kortizol, GH ve HPL'ye bağlı insülin direncinin bu haftalarda belirgin hale gelmesidir.

50 gr glukoz tarama testinde eşik değer konusunda görüş ayrılığı mevcuttur. Eşik değer 140 mg/dl kabul edildiğinde olguların %10-15' inde 3 saatlik OGTT' e geçilmektedir. Eşik değer 140 mg/dL ile hesaplanan duyarlılık %80, özgülük ise %90 olmakta ve olguların yaklaşık %20' sinin tanısı gözden kaçmaktadır (55). GDM' li hastaların %10' unda glukoz yükleme testindeki serum glukoz düzeyi 130 mg/dL ile 140 mg/dl arasındadır. Glukoz yükleme testinde sınır değer 130 mg/dL' ye düşürüldüğünde testin duyarlılığı %90' a yükselmekte ancak tanısal testlere yönlendirilen hasta sayısı %60 oranında artmaktadır (58). Son olarak, ADA ve ACOG serumda glukoz eşik değeri olarak 140 mg/dl' yi önermektedir (21, 56).

Venöz serumda bakılan 50 gr glukoz tarama testinin (GTT) günümüzde en çok kabul gören eşik değerleri;

50 gr GTT <140 mg / dl ise normaldir.

50 gr GTT 140-200 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 tarama testine göre daha düşüktür (57).

Tablo 1.Gestasyonel diabetes mellitus için klinik tarama ve risk grupları

Risk Kategorisi ve Klinik Karakterler	Serum Glukoz Taraması için Öneriler
<p>Yüksek Risk (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 gebelikde makrozomik bebek öyküsü</p> <p>Glukozüri</p>	<p>İlk antepartum vizitte tarama yapılır. GDM tanısı konmazsa 24.-28. haftalar arasında tekrar edilir.</p>
<p>Orta Risk</p> <p>Düşük veya yüksek riskli gruba dahil olmayan hasta grubu</p>	<p>24.-28. haftalar arası tarama yapılır.</p>
<p>Düşük Risk (Aşağıdaki tüm kriterler)</p> <p><25 yaş</p> <p>Düşük riskli ırk veya etnik gruba ait olmak</p> <p>Birinci derece akrabalarda DM öyküsü 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>	<p>Tarama gerekli değildir.</p>

Taramada diğer yöntemler

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 edilmemektedir (58).

Rastgele kan glukozu 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 %40 iken özgüllüğü %70-80' leredir (59). Ancak risk faktörlerine göre taramanın duyarlılığı daha yüksektir.

Açlık kan glukozu ölçümü

Taramadaki özgüllüğü %50-75, duyarlılığı %70-90 arasındadır. Eşik değer ise tartışmalı olmakla beraber, 75 veya 85 mg/dl olarak kabul edilir. Bu değeri altındaki değerlerde tanı testine gerek olmadığını söyleyen Kanada çalışmasında eşik değerin altındaki populasyonun ancak %1' inde GDM geliştiği ve bu yöntemle GGT uygulamalarının %50 oranında azaldığı belirtilmektedir (60).

Glikozile 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, glikolize hemoglobin ölçümünün dört ile altı haftanın üzerindeki hipergliseminin geriye dönük bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Normalde HbA1c, erişkin eritrositlerindeki toplam hemoglobinin yaklaşık %4' ünü oluşturur. Kan glukoz yoğunlukları normali aşarsa, glukoz proteinlere kovalan bağla bağlanır. Glukoz hemoglobinde beta zincirindeki valine bağlanır ve eritrosit yaşamı boyunca burada tutulur. Yani HbA1c eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık üç aylık plazma glukoz değerleri hakkında bilgi verir. Taramadan ziyade tedavinin etkinliğinin

değerlendirilmesi HbA1c tayini ile yapılır. Objektif bir testtir. Yemek, egzersizden etkilenmez.

Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Testleri

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 tarama testi yapılır. Buradaki sorunların en önemlisi kabul edilecek eşik değeridir. Duyarlılığı artırmak için düşük eşik değerleri 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 görüşülmüş serum glukoz değerleri olan Carpenter ve Coustan Kriterleri'nin kullanılması önerilmektedir (53). Schwartz ve arkadaşlarının yaklaşık 9000 gebe üzerinde 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 tedavi ile 4000 gr' ı aşan bebek sayısı %17.1' den % 16' ya, 4500 gr' ı aşan bebek sayısı ise %2.95' den %2.91' a indiği ortaya konulmuştur (61).

Tek aşamalı test

Avrupa Diabetik Gebelik Çalışma Grubu (EDPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GDM tanısı için iki saatlik 75 gr 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 (BGT) tanımlar (62). Dördüncü Uluslararası GDM Konferansı tek aşamalı testi, perinatal sonuçlar üzerinden yeterli kanıt olmadığını da belirterek iki aşamalı teste bir alternatif olarak tanımladı (51). 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 avantajlarındandır.

Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

GDM' nin kesin tanısı için uygun, uluslararası kabul edilen kriterler bulunmamaktadır. WHO iki saatlik 75 gr GTT (64) önermekte 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 yapılmaktadır (49). ACOG eşik değerler konusunda hem Carpenter ve Coustan' ın hem de NDDG' nin eşik değerlerinin kullanılabilceğini bildirmektedir.

100 gr 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) alınmış olmalıdır.
- Test süresince hasta oturur durumda olmalı, efor sarfetmemelidir.
- Açlık glukoz ölçümü öncesi 30 dakika istirahat etmelidir.
- Hasta test öncesi 12 saat sigara içmemelidir.
- Açlık glukoz ölçümü sonrası 100 gr glukoz solüsyonu 5 dakika içinde içilmelidir.

Tablo 2-100 ve 75 gr OGTT’de eşik değerleri

Zaman	Venöz (plazma/serum) Somogi-Nelson 100gr OGTT #	Venöz (plazma/serum) Carpenter-Coustan 100gr OGTT##	Venöz (plazma/serum) 75gr 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)

##*Carpenter ve Coustan’ın önerdiği düzeltilmiş değerler, 1982. (ADA ve ACOG)*

###*(WHO ve EPDSG), ADA (açlık 95 mg/dl, 2. saat 155mg/dl eşik değerleri)*

100 gr OGTT sonrasında, Tablo 2’ deki kan glukozu değerlerinden iki veya daha fazla eşik değer yüksekliği varsa GDM tanısı konur. WHO ve ADA 75 gr 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’ ya göre ise açlık veya 2. saat glukoz ölçümlerinden en az birinin sınır değer üzerinde olması GDM tanısının konması için yeterlidir.

Tanı testi olarak kullanılan 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 gerektiği belirtilir ve bu hastalarda makrozomi, polihidramnios, preeklampsi ve sezaryan doğum oranının

arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur (63, 64, 65). 50 gr glukoz tarama testinin anormal fakat 100 gr OGTT' nin normal olduğu vakalarda da %11-12 oranında makrozomi saptanmıştır (66). 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 altı hafta sonra glukoz toleransını değerlendirmek için 75 gr OGTT yapılmalıdır.

Tedavi

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 değerinin değil, yemek sonrası glukoz değerinin 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 (67-68). ACOG 1994 bülteninde açlık serum glukozunun 105 mg/dl ve yemek sonrası 2. saat serum glukozunun 120 mg/dl olarak hedeflenmesi önerilmiştir. 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 önerilmiştir (51). ADA benzer önerilerde bulunmuştur. Tedavide seçilecek yaklaşımlar diyet, egzersiz ve ilaç tedavisidir.

Diyet tedavisi

Diyet ilk ve en önemli basamaktır. Bu tedavinin amacı kan glukozunu kontrol altında tutarken, açlık ketoasidoza sebep olmadan anne ve bebeğe gerekli besinler 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 seviyesinde 15-20mg/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. Tüm gebelik boyunca diabetik annelerin kilo alımı 7.5-10 kg ile sınırlı kalırsa perinatal mortalite oranı düşer.

Hastaların üç ana öğün, üç ara öğün şeklinde diyetleri ayarlanır. Gebeye verilecek günlük kalori miktarı aşağıdaki şekilde hesaplanır;

$$\text{Boy}^2(\text{metre}^2) \cdot 27 = \text{İdeal Kilo}$$

$$\text{İdeal Kilo} \cdot 35 = \text{Günlük total ideal kalori miktarı}$$

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 diet tedavisinde, yalnız diyet tedavisine göre daha düşük glukoz konsantrasyonları izlenmiştir (69). Egzersizin glukoz seviyesine etkisi dört hafta sonra ortaya çıkar.

İnsülin tedavisi

İnsülinin kimlere ne sıklıkta ve hangi dozda verileceği tartışmalıdır. 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 formasyonları 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 (70).

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

Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Olası Komplikasyonlar

GDM taramasının amacı, gebelerde erken dönemde tanı koyarak tedavi etmektir. Böylece hiperglisemiye bağlı oluşabilecek sorunların önüne geçilmiş olur. GDM' ye bağlı oluşabilecek komplikasyonlar aşağıda sıralanmıştır.

Fetal makrozomi

Makrozomi, GDM ile ilgili en yaygın problemlerden biridir (71). Her çalışmada makrozomi için aynı kriterler kullanılmamaktadır. Örneğin yazarların çoğu doğum ağırlığının 90. persentilin üzerinde veya 4000 gr' ın üzerinde olmasını makrozomi kriteri olarak alırken, bazıları sınır olarak 4500 gr' ı kabul etmektedir (72). GDM' li gebelerde makrozomi insidansı (yenidoğan doğum ağırlığı \geq 4000 gr) %16-29 arasında değişirken bu oran GDM' si olmayanlarda %10' dur. Diğer yandan makrozomiden sorumlu tek faktör GDM değildir. Spellacy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 4500 gr üzerinde doğum ağırlığı olan bebeklerinin annelerinin sadece %5' inde GDM olduğunu bulurken, başka çalışmalarda da 4000 gr üzerinde doğum ağırlığı olan bebeklerin annelerinin sadece %10' unda GDM olduğu ortaya çıkmıştır (73). Casey ve arkadaşları makrozomilerin en fazla %12' sinin GDM ile açıklanabileceğini ve makrozominin geri kalan sebeplerinin annenin yaşı, paritesi ve ağırlığına bağlı olduğunu bildirmişlerdir (74). Ayrıca Jaroslaw ve arkadaşları GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerde yaptıkları bir çalışmada neonatal doğum ağırlıklarını ve makrozomi oranlarını benzer bulmuşlardır (75).

Sezaryenle doğum

Makrozomi artışı ile birlikte sezaryenle doğum oranı ve doğum travması (brakial pleksus hasarı, klavikula kırığı) oranı artar. Naylor ve arkadaşları normal ve GDM' li kadınlardaki sezaryen oranının sırasıyla %20 ve %30 olduğunu bildirmiştir (76).

Omuz distosisi ve doğum travması

Omuz distosisi ve doğum travması makrozomiye bağlı olarak artar. Brakial pleksus yaralanması GDM' li anne bebeklerinin %6' sında oluşabilir ve vakaların %5-22' sinde hasar kalıcı olabilir.

Neonatal metabolik problemler

GDM artmış neonatal hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi ile ilişkilidir (77). Hipoglisemi GDM' li anne bebeklerinin %24' ünde görülür ve neonatal hipoglisemi annede GDM olmasından ziyade fetal makrozomi ile ilişkilidir (78). Perinatal mortalite GDM' nin en önemli komplikasyonudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda GDM' de perinatal mortalitenin artmadığı ortaya kinsa da bu konuda daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hipertansiyon ve preeklampsi

Hipertansif bozukluklar ve GDM arasındaki ilişki tam olarak açığa kavuşmamıştır. Bir çalışmada GDM' li kadınlarda hipertansif bozuklukların oranı %20 bulunurken kontrol grubunda bu oran %11 bulunmuştur (77). Naylor ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tedavi edilmeyen GDM' li annede preeklampsi insidansını %9 olarak bulmuşlardır. Bu oran GDM, Tip 1 DM veya Tip 2 DM tedavisi alan grupta benzerdir (79). Bu nedenle GDM tedavisi hipertansif bozuklukların insidansını anlamlı ölçüde azaltmamakta, anne yaşı ile kilosu bu bozuklukların gelişmesinde daha önemli rol oynamaktadır.

Gestasyonel diabetes mellitus ile ilişkili diğer komplikasyonlar

Nadir olmakla birlikte preterm doğum ve 3.-4. derece perineal yırtık oranı GDM' li kadınlarda artabilmektedir. GDM' de anne ve bebek açısından oluşabilecek komplikasyonlar (perinatal mortalite, makrozomi, hipertansif bozukluklar, sezaryen) yüksek kan şekere sahip (75 gr OGTT'de 2. saat plazma glukoz ≥ 200 mg/dl) grupta daha sık görülmektedir (80). Plazma glukoz düzeyi nispeten düşük (75 gr OGTT' de 2. saat plazma glukozu 145-200 mg/dl olan), yani bozulmuş glukoz toleransı olan grupta, Nasrat ve arkadaşları GDM olan ve olmayan gruplar arasında özellikle makrozomi, neonatal hipoglisemi ve polisitemi gibi olumsuz neonatal akıbet açısından fark bulmamışlardır (81).

Gestasyonel diabetes mellitusun anne ve bebek üzerindeki geç etkileri

GDM tanısı alan gebelerin %17-63 kadarında 5-16 yıl içerisinde Tip 2 DM gelişebilir (82-85). Özellikle obez olanlarda ve gebelikte insülin tedavisine ihtiyaç duyanlarda bu risk daha fazladır. Ancak GDM tedavisinin Tip 2 DM gelişme riskini

azalttığına dair kanıt yoktur. Ayrıca bir gebeliğinde GDM olan gebenin diğer gebeliklerinde de diabet gelişme riski artmaktadır (86). GDM' li annelerin çocuklarında da ilerleyen yıllarda Tip 2 DM ve obezite gelişme riski artabilir ve bazen bu çocuklarda nöropsikiyatrik problemler de ortaya çıkabilir (87).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, tek merkezli, multidisipliner, prospektif, kontrollü bir klinik araştırma olarak planlandı. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu ve etik kurulun 08. 11. 2010 tarih ve 2010/116 sayılı onayıyla çalışmalara başlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yazılı izinleri alındı.

Çalışma Grubu

Bu çalışmaya 08. 11. 2010 ve 01. 04. 2011 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, son adet tarihine göre 24.-28. gebelik haftasında tekil gebeliği olan GDM tanısı almış 29 hasta ve gebelik seyri normal, glukoz intoleransı izlenmeyen 30 normal 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 dört maternal kan örneğinde iki veya daha fazla değer National Diabetes Data Group (NDGG) kriterlerine göre (açlık \geq 105, 1. saat \geq 190, 2. saat \geq 165, 3. saat \geq 145 mg/dl) yüksek çıkması ile konuldu. Kontrol grubu ise bu kriterleri karşılamayan sağlıklı gebeler arasından seçildi.

Çoğul gebeliği olanlar, Tip 1 DM, Tip 2 DM, kronik hipertansiyon, polikistik over sendromu, gebelik öncesi hiperlipidemi, metabolik sendrom öyküsü olanlar, kan glukoz ve insülin düzeyini etkileyecek ilaç kullananlar, endokrin bozukluğu olanlar, böbrek, karaciğer, kalp ve kronik sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar, malignitesi olanlar, sigara kullananlar çalışmaya alınmadı.

Gebelik takiplerinde, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi gelişenler (1 GDM, 1 kontrol), erken membran rüptürü veya erken doğum tehdidi nedeniyle ilaç kullananlar (kortikosteroid, ritodrin vb.) (1 GDM, 2 kontrol), preterm doğum yapanlar (1 GDM, 2 kontrol), intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olan bebek doğuranlar (1 kontrol), malformasyonu veya metabolik hastalığı tespit edilen bebeğe sahip olanlar, gebelik takibine kliniğimizde devam etmeyen hastalar (1 GDM) çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya toplam 50 hasta (25 GDM ve 25 kontrol) ile devam edildi.

Örneklerin Toplanması, Hazırlanması ve Çalışılması

Çalışmaya katılan gebelerden yaş, gravida, parite, önceki gebeliklerin öyküsü, özgeçmiş, soygeçmiş, mevcut gebelik öyküsü, ilaç kullanımını 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. VKİ (ağırlık[kg]/boy²[m²]) olarak hesaplandı.

GDM tespit edilen hastalara öncelikle diyet tedavisi başlandı. Dietle kan glukoz regülasyonu sağlanamayan hastalarda insülin tedavisine geçildi. Kan şekeri regülasyonu sonrası hastalar iki haftada bir poliklinik şartlarında kontrol edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 24.-28. gebelik haftalarında ve 32.-37. gebelik haftalarında 5-10 cc venöz maternal kan örneği alındı. Bu örnekler 4000 devirde 10 dakika soğuk santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Elde edilen serumlar -20°C’ dondurularak saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra saklanan serum örneklerinde ayrı ayrı resistin ve omentin çalışıldı.

Resistin ve Omentin Ölçüm Yöntemi

Resistin konsantrasyonları Human Resistin ELISA sandviç enzim immun tip yöntemi ile ölçüldü, Rayto RT-2100C Microplate Reader cihazı ile değerler okundu. Omentin konsantrasyonları Human Omentin ELISA sandviç enzim immun tip yöntemi ile ölçüldü, yine aynı cihazla okundu. Resistin ve omentin düzeyleri ng/ml birimiyle verildi.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma sonucunda elde edilen veriler, amaçlar doğrultusunda SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı yardımıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı.

Spearman korelasyonu kullanılarak veriler arasındaki korelasyon araştırıldı. Çoklu değişkenlerin incelenmesinde kategorik değişkenler için lojistik regresyon modelleri kullanıldı. Resistin ve omentin duyarlılık ve özgüllük değerlerinin hesaplanmasında ROC eğrisi (Receiver-operator characteristic curve) kullanıldı.

Araştırmada tüm bulgular $p = 0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p=0,01$ ileri anlamlılık düzeyinde çift yönlü olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan, yaşları 18 ile 41 arasında değişmekte olan toplam 50 gebe değerlendirilmeye alındı. GDM' li 25 gebeden hasta grubu ve sağlıklı 25 gebeden kontrol grubu oluşturuldu. Her iki grup için çalışmaya katıldığı andaki demografik verileri Tablo 3' de özetlendi. Olguların ortalama yaşı $28,40 \pm 5,19$, boy ortalaması $1,60 \pm 0,49$, vücut ağırlığı ortalaması $66,6 \pm 13,62$, VKİ ortalaması $26,08 \pm 5,00$ idi.

Tablo 3. Yaş ve antropometrik ölçümler

	Kontrol		Hasta		P
	Ort	SS	Ort	SS	
Yaş (yıl)	29,800	4,150	28,470	5,190	0,21
Boy (cm)	1,596	0,036	1,609	0,060	0,366
Vücut ağırlığı (kg)	59,480	9,583	73,720	13,480	0,000**
VKİ (kg/m ²)	23,524	3,901	28,628	4,737	0,000**

*p<0,05 **p<0,01

Hasta grubundaki olguların yaş ortalaması ($30,0 \pm 4,7$), kontrol grubundaki olguların yaş ortalamasına ($26,8 \pm 5,3$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,05$). Hasta grubundaki olguların vücut ağırlığı ortalaması ($73,7 \pm 13,5$), kontrol grubundaki olgulara ($59,5 \pm 9,6$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,01$). Hasta grubundaki olguların vücut kitle indeksi ortalaması ($28,6 \pm 4,7$), kontrol grubundaki olgulara ($23,5 \pm 3,9$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,01$).

Tablo 4. Sosyo-ekonomik düzey dağılımı

	Kontrol		Hasta		p
	N	%	N	%	
Düşük	5	% 20	10	% 40	0,291
Orta	11	% 44	9	% 36	
Yüksek	9	% 36	6	% 24	

Kontrol grubundaki olguların 5'i (%20,0) düşük, 11'i (%44,0) orta, 9'u (%36,0) yüksek sosyo-ekonomik düzeydedir. Hasta grubundaki olguların 10'u (%40,0) düşük, 9'u (%36,0) orta, 6'sı (%24,0) yüksek sosyo-ekonomik düzeydedir. Hasta ve kontrol grubu arasında sosyo-ekonomik düzey dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 5. Gebelik bulguları

	Kontrol				Hasta				p
	Med	IQR	Min	Max	Med	IQR	Min	Max	
Gravida sayısı	1	1	1	5	2	1	1	4	0,043*
Parite sayısı	0	1	0	2	1	1	0	2	0,272
Abortus sayısı	0	0	0	2	0	1	0	3	0,099
Küretaj sayısı	0	0	0	1	0	0	0	2	0,493

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Hastalarda gravida sayısı (2 [1-4]), kontrollere göre (1 [1-1]) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubu arasında parite, abortus ve küretaj sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 6. Gebelik bulguları dağılımı

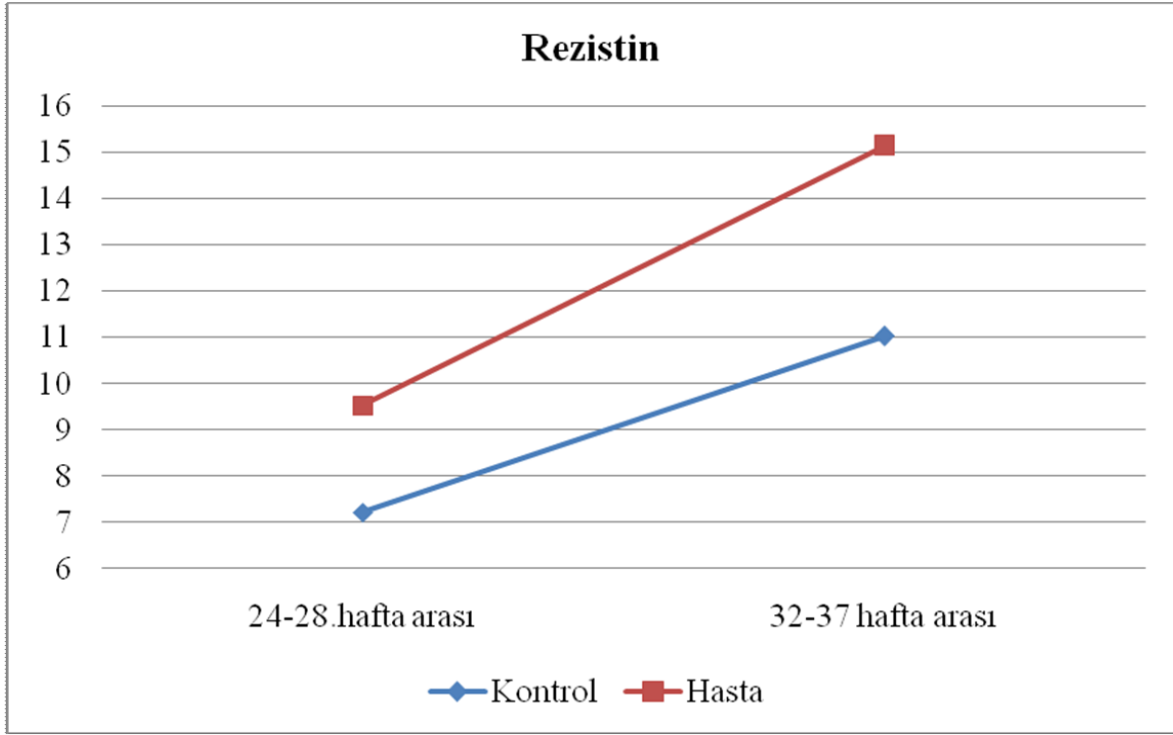
		Kontrol		Hasta	
		N	%	N	%
Gravida	1	13	% 52	5	% 20
	2	7	% 28	10	% 40
	3	2	% 8	7	% 28
	4	1	% 4	3	% 12
	5	2	% 8	0	% 0
Parite	0	16	% 64	11	% 44
	1	6	% 24	12	% 48
	2	3	% 12	2	% 8
Abortus	0	22	% 88	17	% 68
	1	1	% 4	4	% 16
	2	2	% 8	3	% 12
	3	0	% 0	1	% 4
Küretaj	0	20	% 80	22	% 88
	1	5	% 20	2	% 8
	2	0	% 0	1	% 4

Tablo 7. Resistin bulguları

Resistin	Kontrol		Hasta		p
	Ort	SS	Ort	SS	
24-28.hafta arası	7,215	2,549	9,522	4,312	0,045*
32-37 hafta arası	11,015	4,487	15,122	5,291	0,034*

Hasta grubundaki olguların 24-28. hafta arası resistin değerleri ortalaması, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,045$, $p<0,05$).

Hasta grubundaki olguların 32-37. hafta arası resistin değerleri ortalaması, kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,034$, $p<0,05$).



Şekil-1 Kontrol ve hasta grubunda serum resistin düzeylerinin değişimi

Kontrol grubundaki olguların 24-28. hafta arası resistin değerine göre 32-37. hafta arası resistin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002<0,01$).

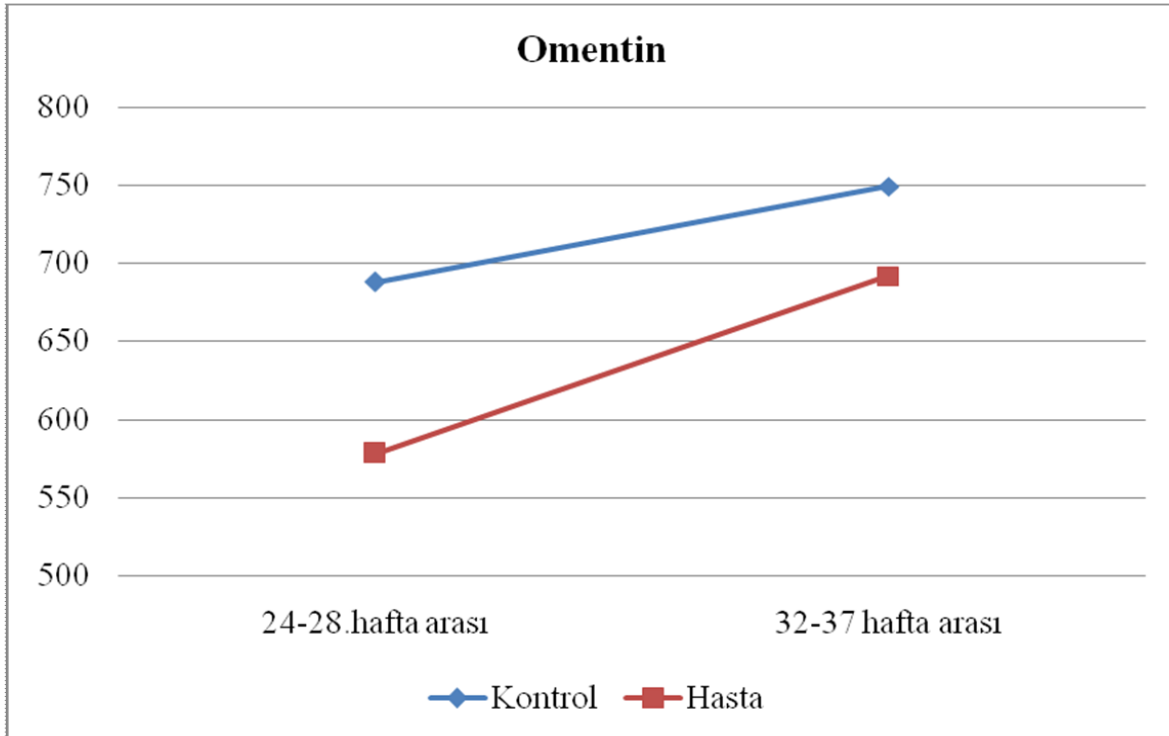
Hasta grubundaki olguların 24-28. hafta arası resistin değerine göre 32-37. hafta arası resistin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002<0,01$).

Tablo 8. Omentin bulguları

Omentin	Kontrol		Hasta		P
	Ort	SS	Ort	SS	
24-28.hafta arası	687,715	334,013	577,772	178,691	0,277
32-37 hafta arası	749,139	383,751	691,779	213,245	0,467

Hasta ve kontrol grubu arasında 24-28. hafta arası bakılan serum omentin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grubu arasında 32-37. hafta arası bakılan omentin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil-2 Kontrol ve hasta grubunda serum omentin düzeylerinin değişimi

Kontrol grubundaki olguların 24-28. hafta arası omentin değerine göre 32-37. hafta arası omentin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,058>0,05$).

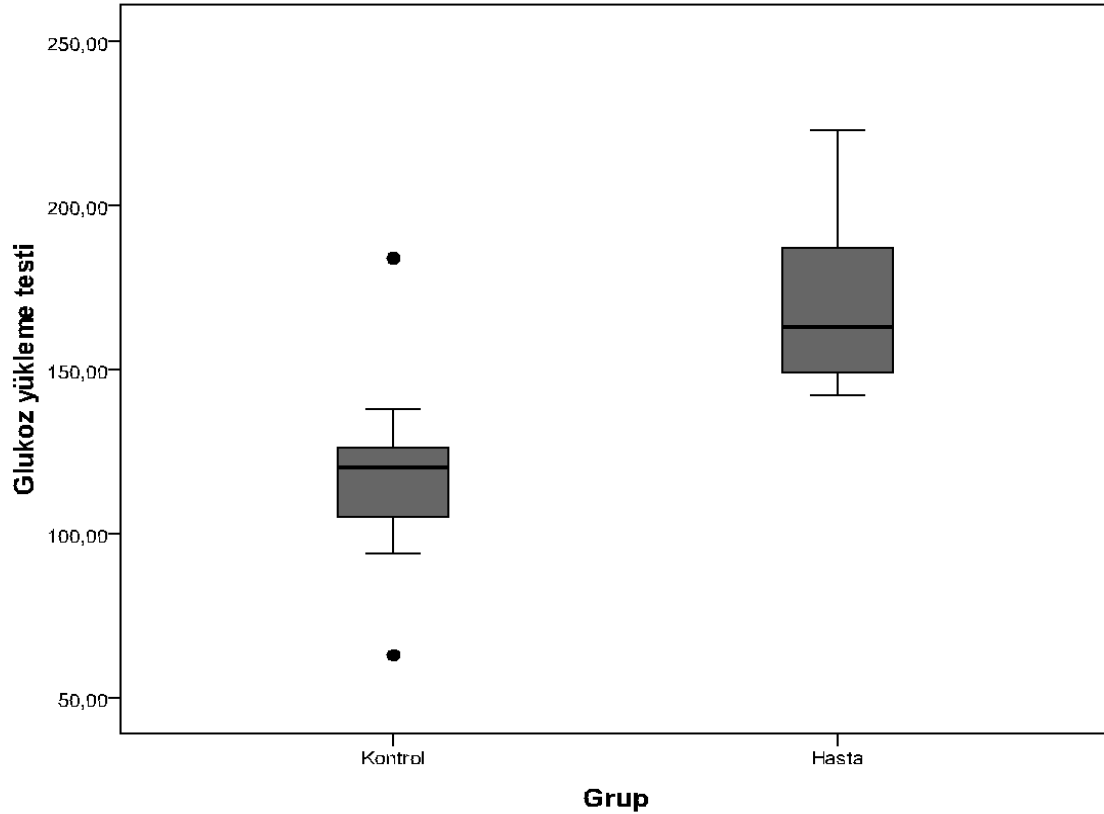
Hasta grubundaki olguların 24-28. hafta arası omentin değerine göre 32-37. hafta arası omentin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,037<0,05$).

Tablo 9. 50 gr glukoz tarama testi

	Kontrol		Hasta		p
	Ort	SS	Ort	SS	
Glukoz tarama testi sonuçları	116,680	21,775	168,880	24,665	0,000**

** $p<0,01$

Hasta grubundaki olguların 50 gr Glukoz tarama testi sonucunun ortalaması ($168,9 \pm 24,7$); kontrol grubundaki olgulara ($116,7 \pm 21,8$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,02$).



Şekil-3 Kontrol ve hasta grubunda 50 gr glukoz tarama testi sonuçlarının değişimi

Tablo 10. 24-28. hafta ve 32-37. hafta resistin düzeyleri ve diğer değişkenler için spearman korelasyonu

n=50	Resistin 24-28.hafta arası		Resistin 32-37 hafta arası	
	r	p	r	p
Yaş	-0,122	0,397	-0,097	0,501
Boy	0,070	0,629	-0,074	0,609
Vücut ağırlığı	-0,017	0,908	-0,203	0,157
VKİ	-0,039	0,789	-0,175	0,224
Gravida	0,231	0,107	-0,147	0,309
Parite	0,033	0,817	-0,095	0,513
Abortus	0,287	0,043	-0,039	0,789
Küretaj	-0,093	0,521	0,026	0,859
Glukoz yükleme testi	0,162	0,262	-0,093	0,519

24.-28. hafta resistin düzeyleri ile abortus sayısı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcutken ($r=0,287$; $p=0,043$); diğer parametrelerle korelasyon saptanmadı. 32.-37. hafta resistin düzeyleri ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 11. 24-28. hafta ve 32-37. hafta omentin düzeyleri ve diğer değişkenler için spearman korelasyonu

n=50	Omentin 24-28.hafta arası		Omentin 32-37 hafta arası	
	r	p	r	p
Yaş	-0,225	0,115	-0,300	0,034
Boy	-0,108	0,457	-0,054	0,709
Vücut ağırlığı	-0,282	0,047	-0,274	0,054
VKİ	-0,278	0,051	-0,313	0,027
Gravida	-0,037	0,800	-0,020	0,890
Parite	0,086	0,554	-0,101	0,484
Abortus	-0,165	0,253	0,081	0,575
Küretaj	-0,057	0,696	-0,082	0,570
Glukoz yükleme testi	-0,04	0,78	0,015	0,917

24.-28. hafta omentin değerleri ile kilo arasında negatif yönde anlamlı korelasyon ($r=-0,282$; $p=0,047$) ve 24.-28. hafta omentin değerleri ile VKİ arasında negatif yönde anlamlı korelasyon ($r=-0,278$; $p=0,051$) mevcutken; diğer parametrelerle korelasyon saptanmadı.

32.-37. hafta omentin değerleri ile yaş arasında ($r=-0,300$; $p=0,034$), 32.-37. hafta omentin değerleri ile vücut ağırlığı arasında ($r=-0,274$; $p=0,054$) ve 32.-37. hafta omentin değerleri ile VKİ arasında negatif yönde anlamlı korelasyon ($r=-0,313$; $p=0,027$) mevcutken; diğer parametrelerle korelasyon saptanmadı.

Tablo 12. Bağımlı değişken olarak GDM alındığında lojistik regresyon analizi modeli

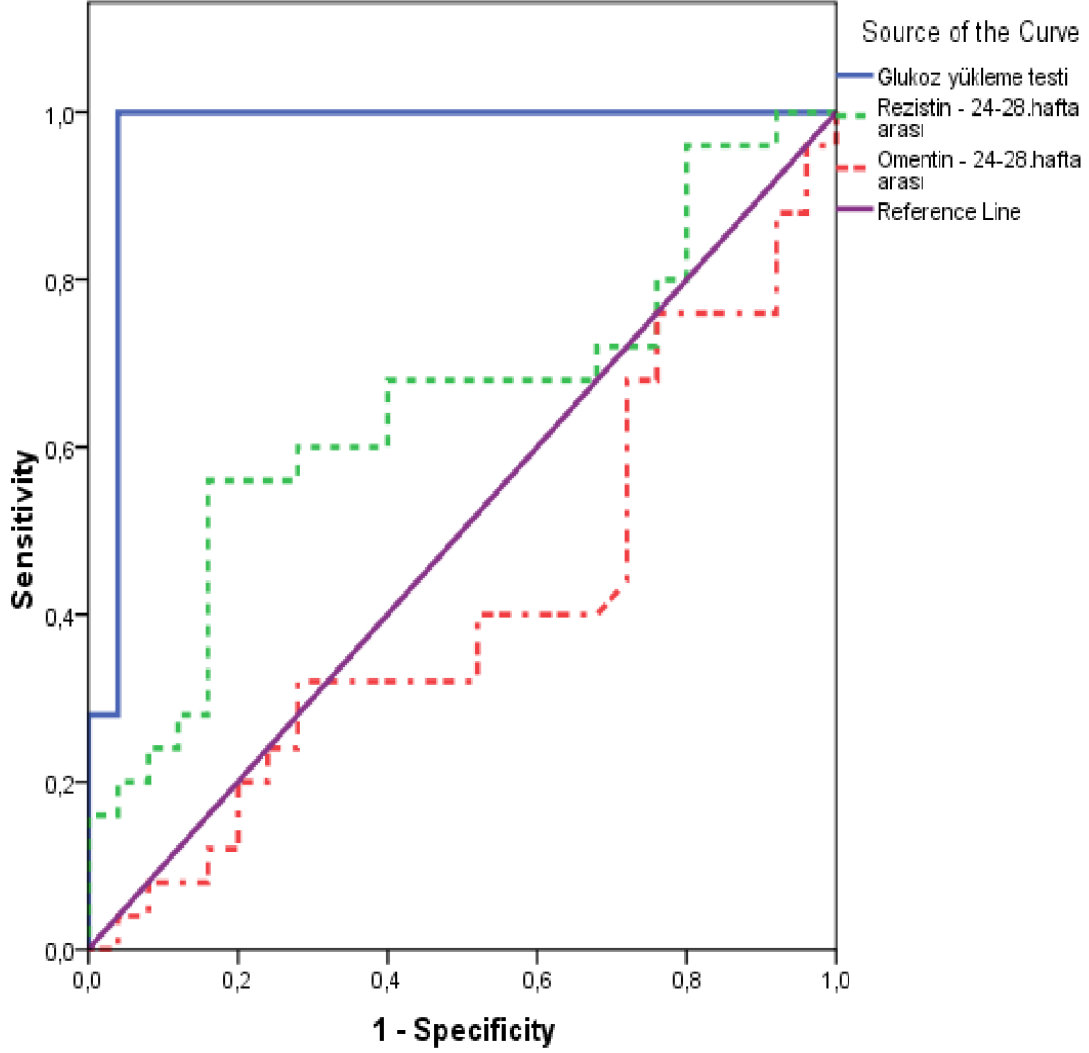
	B	p	OR	95% Güven Aralığı	
Yaş	0,203	0,391	1,226	0,770	1,951
VKI	-0,009	0,967	0,991	0,653	1,506
Gravida	-0,362	0,758	0,696	0,070	6,953
Parite	0,216	0,893	1,241	0,054	28,729
Abortus	0,078	0,967	1,081	0,027	42,885
Resistin	0,531	0,124	1,700	0,864	3,347
Omentin	-0,003	0,454	0,997	0,988	1,005
Glukoz yükleme testi	0,145	0,011*	1,156	1,034	1,292

Model $R^2 = 0,64$ * $p < 0,05$

GDM varlığı bağımlı değişken olarak alındığında ise, GDM ile bağımsız olarak Glukoz tarama testi sonucunun $\beta = 0,145$; $p = 0,011$; Odd's Oranı: 1,156 (1,034-1,292) %95 güven aralığı arasında olduğu izlendi. Diğer verilerle GDM arasında bağımsız ilişki saptanmadı.

Olgulara 50 gram glukoz yükleme testi ve 24-28. gebelik haftasında ve 32-37. gebelik haftasında resistin ve omentin değerlerinin en iyi kesme noktasını belirlemek için SPSS programı kullanılarak ROC eğrisi (Receiver operating characteristic curve) oluşturuldu.

ROC Curve



Şekil-4 50 gr glukoz tarama testi, resistin ve omentin tarama testi olarak tanısal doğruluklarının karşılaştırıldığı ROC eğrileri

ROC eğrisinde 50 gr glukoz tarama testi sonrası 1. saat glukoz için 140 mg/dL kesme noktası olarak alındığında DM' yi saptamada duyarlılık % 100, özgüllük % 96, pozitif öngörü değeri %100 ve negatif öngörü değeri %96,2 olarak bulundu ($p < 0,001$; eğri altında kalan alan=0,97).

Resistin için 8,189 pg/ml değeri kesme noktası olarak alındığında duyarlılık % 56, özgüllük % 85, pozitif öngörü değeri %77,8 ve negatif öngörü değeri %65,6 olarak saptandı (p= 0,080; eğri altında kalan alan=0,650). Omentin için 692,38 ng/ml değeri kesme noktası olarak alındığında duyarlılık % 32, özgüllük % 72, pozitif öngörü değeri %53,3 ve negatif öngörü değeri %51,4 olarak saptandı (p= 0,082; eğri altında kalan alan=0,410).

TARTIŞMA

GDM, ilk kez gebelikte saptanan, değişik Şiddet derecelerinde olabilen, hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (1). 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. Son 4-8 haftada açlık hiperglisemisinin bulunması, son trimesterde intrauterin fetal ölüm riski ile doğru orantılıdır. Komplike olmayan GDM' de perinatal mortalitede artış olmamıştır fakat fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi riski artmıştır. Yine GDM' de hipertansiyon, preeklampsi ve prezentasyon anomalisi görölme sıklığı artmıştır. Bu problemlere bağlı olarak sezaryenle doğum oranı da 10 kat artmıştır (88, 89)

Gebeliğin ileri evrelerinde hormonal-metabolik etkiler sonucunda glukoz toleransı azalmakta ve insülin rezistansı gelişmektedir. Artmış maternal yağlanma ve plasenta hormonlarının insülin karşıtı etkisinin kombinasyonunun yol açtığı insülin direncinin, GDM patogenezinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Aynı Şekilde pankreas β hücrelerinde fonksiyon bozukluğunun da GDM patogenezinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (1, 22, 90). İnsülin direncindeki artış normal gebelerde insülin üretiminde artışla karşılanırken, sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diabetik hastalarda artmış insülin rezistansı, gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açmaktadır.

Gebelikte diabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı tartışma konusudur. GDM' nin çoğu toplumda %5' in altında olması taramanın gereksiz olduğunu düşündürse de perinatal mortalite oranında dört kat artışa neden olduğu dikkate alındığında bu hastalık taranmaya değer gözükmemektedir (91). GDM gebelerin yaklaşık %3-5' inde saptanır, ancak bu oran topluma ve uygulanan teste göre %1-14 arasında değişebilir (92, 93).

ADA önerilerine göre GDM tanısında iki basamaklı yaklaşımın ilk basamağını 50 gr glukoz tarama testi oluşturmaktadır (21). Testten 1 saat sonra alınan serum glukoz değeri 140 mg/dl' nin üzeri alındığında GDM tanısında başarı oranı artmakta ve yanlış negatif hasta sayısı azalmaktadır. Di Cianni ve arkadaşları (94) 50 gr glukoz tarama testinin çoğu GDM hastasını tespit ettiği ve yanlış negatif değerlerin %1,6 olduğunu bulmuşlardır. GDM olgularında en belirgin fetal komplikasyon makrozomi ve buna bağlı gelişen obstetrik sorunlardır. Sereday ve arkadaşlarının (95) yaptıkları çalışmada gebelik komplikasyonu olarak makrozomi seçilerek; 50 gr, 100 gr, 75 gr glukoz yükleme testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü karşılaştırılmış, en duyarlı yöntemin 50 gr glukoz tarama testi olduğu saptanmıştır. 75 gr testinin en yüksek seçiciliğe sahip olduğu bulunmuş, bunu 100 gr testinin takip ettiği görülmüştür. Aynı çalışmada iki aşamalı testlerin antenatal takiplerine devam etmeyen gebeler olabileceği düşünüldüğünde dezavantaj olacağı belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında 75 gr yükleme testinin tercih edilebileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da 50 gr glukoz tarama testi ile GDM tanısında yüksek doğruluk oranı tespit edildi. 50 gr glukoz tarama testinin GDM' yi saptamadaki duyarlılığı %100 olarak bulundu. Bu oranın da ADA'nın tahmin oranları ile uyumlu olduğu gözlemlendi. 50 gr glukoz tarama testi referans alınarak resistin ve omentin düzeylerinin GDM için tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı. 50 gr glukoz tarama testi için ROC eğrisi altında kalan alan 0,97 ve resistin için 0.650 bulundu. Bir testin tanısal değeri olabilmesi için eğri altında kalan alanın 0.5' den büyük olması gerekir. Resistin' in tanısal değeri olmakla birlikte, 50 gr glukoz yükleme testinden daha zayıftır. Yaptığımız maliyet analizinde 50 gr glukoz tarama testi için test başına ücret 15,00 TL, resistin için 53,00 TL olduğu belirlenmiştir. Gelişen teknoloji ve resistinin kullanıma girmesiyle, test başına maliyetin gelecekte daha az olacağı düşünülebilir. Resistinin tanısal yararlılığını belirleyecek daha geniş populasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Omentin düzeylerinin 50 gr glukoz tarama testi referans alınarak GDM için tarama testi olarak kullanıldığında omentin için eğri altında kalan alan 0.410 bulundu. Omentinin tanısal değeri olmadığı düşünüldü.

Son zamanlarda adipokinlerdeki değişimin GDM patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünölmeye başlandı. Bir adipokin olarak tanımlanan resistin, thiazolidinedione' un (TZD) hedeflediği organlar araştırılırken tanımlanmış, adipositte salgılanan bir peptittir. Steppan ve arkadaşları (42) obez farelerde resistin seviyelerinin yüksek olduğunu ve bunun TZD tedavisi ile düştüğünü göstermişlerdir. 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 düşünölmüştür. Daha sonraki çalışmalarda kemirgen modellerinde insülin direnci ve obezitede resistinin rolü konusunda farklı bulgular tespit edilmiştir (99, 100, 101). İnsanlarda ise adipositlerdeki resistin ekspresyonunun kemirgenlere göre daha az olduğu ve normal insülin direnci olan veya Tip 2 DM' li hastalarda değişmediği gözlenmiştir (102, 103). Fakat yeni çalışmalarda resistin konsantrasyonlarının Tip 2 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 (104, 105).

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 kütesinin artması bir neden olarak düşünölmüştür (13). Yine gebelik süresince yağ dokusunun miktarının artmasının da neden olabileceği düşünölmüştür (14). Resistinin gebeliğin ikinci yarısındaki azalan insülin duyarlılığı ve buna bağlı olarak gelişen yemek sonrası hiperglisemi ve fetustaki hızlı büyüme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (13). Daha önce yapılan bazı çalışmalar, resistinin GDM' li insanlarda ve hayvanlarda insülin duyarlılığını azalttığını göstermiştir (106, 107).

Palik ve arkadaşları (40) yaptıkları çalışmada, GDM hastalarında resistin seviyelerinin normal gebelere ve gebe olmayan kadınlara oranla daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda 24.-28. gebelik haftasındaki resistin seviyeleri ortalama 9,522 ng/ml, kontrol grubunda ise 7,215 ng/ml bulundu. GDM hastalarında resistin seviyelerinin normal gebelere oranla daha yüksek olduğu saptandı.

Zavalza ve arkadaşları (108) yaptıkları çalışmada, adiponektinlerden olan resistinin leptinin tersine serum düzeyinin gebelik süresince arttığını saptamışlardır. Bu değerlerin genellikle gebeliğin sonraki evrelerinde gelişen azalmış insülin duyarlılığı ile korele olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da serum resistin düzeyi 32.-37. gebelik haftaları arasında olan gebelerde daha yüksek bulunmuştur. Muhtemelen bu artışın nedeni plasentada resistin yapılması ve gebelik ilerledikçe plasenta kütlesinin artması ile resistin salgılanmasının artması veya gebelik süresince yağ dokusunun miktarının artmasıdır.

Chen ve arkadaşları (41) 20 normal gebe kadın ve 20 GDM' li kadın üzerinde yaptıkları çalışmada GDM' li kadınlarda serum resistin düzeyi, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Doğum sonrası ise her iki grupta da serum resistin seviyeleri önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Ama yine de GDM olanlarda serum resistinin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu görmüşlerdir. Bu sonuçlara göre, GDM patogeneğinde serum resistin düzeylerinin önemli rol oynadığını düşünmüşlerdir.

Gebelik süresince enerji metabolizması, hızla büyüyen fetusun ihtiyacı olan enerjiyi karşılamak için değişiklik gösterir. Düşük insülin duyarlılığından oluşan postprandial hiperglisemi genellikle gebelikte incelenmiştir. Plasenta kaynaklı hormonlar insülin rezistansından kısmen sorumludur. Bu olayın mekanizması hala belirsizdir. Deneysel çalışmaların sonucu; orijinal bir yağ doku kökenli olan resistinin hayvanlarda insülin rezistansına neden olan faktör olduğunu göstermektedir. Son zamanlardaki çalışmalar resistinin ayrıca plasentada sentezlenen bir hormon olduğunu göstermektedir. Bundan dolayı 'insüline olan hücre hassasiyetinden; resistin, gebelik sırasında diabet gelişimine katkıda bulunabilir' deniyor (110).

Maternal ve umbilikal resistin seviyeleri arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmış değildir. Umbilikal serumdaki yüksek resistin seviyelerinin hiperglisemiye yol açarak fetusun santral sinir sisteminin kullanımı için substrat sağlamada kritik rolü olabileceği düşünülmüştür (111). Bu yüzden resistinin gebelik süresince annenin enerji metabolizması yanı sıra fetusun enerji metabolizması için de önemi mevcuttur. Teorik olarak 500 dalton (Da) üzeri moleküller plasenta bariyerini geçemezler (112). 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 sinsityotrofoblastlarda resistin geninin eksprese edildiği gösterilmiştir (113).

Kulik ve arkadaşları (114) 20 GDM' li ve 20 normal gebelerde 23.-32. ve 35.-37. gebelik haftalarında maternal kan ve kord kanında yaptıkları çalışmada, kontrol grubunda 35.-37. gebelik haftalarında olanlarda, maternal serum resistin konsantrasyonları yüksek, GDM' li grupta kontrol grubundakiyle benzer sonuçlar bulmuşlardır. Yine bu çalışmada maternal resistin ve insülin konsantrasyonları arasında veya maternal resistin konsantrasyonları ile BMI veya HOMA-IR arasında ilişki bulunamamıştır. Yaptıkları çalışma sonucunda; maternal serum resistin konsantrasyonu gebelik haftası arttıkça artmaktadır. Dietle regüle GDM' li ve iyi glisemik kontrollü gebelerde resistin konsantrasyonları sağlıklı gebelerdeki ile benzerdir. Kord kanındaki resistin konsantrasyonları ve yenidoğanın somatik özellikleri arasında fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda 24.-28. ve 32.-37. gebelik haftalarında maternal kanda yapılan çalışmada GDM' li grupta kontrol grubundakiyle benzer sonuçlar bulduk. Her iki grupta da 32.-37. gebelik haftasında maternal serum resistin seviyeleri ve 24.-28. gebelik haftasına göre anlamlı yüksekti. Fakat yaptığımız çalışmada maternal serum resistin konsantrasyonları ile BMI arasında ilişki bulunamamıştır.

Cortelazzi ve arkadaşları (39) 30 sağlıklı gebe olmayan, 33 normal gebe, 50 komplike gebe (18 GDM' li, 5 HT' lu, 9 preeklampitik, 8 kronik HT, 10' u 41 haftalık) üzerinde yaptıkları çalışmada resistin seviyeleri normal gebe kadınlarda, gebe olmayanlara göre yüksekti. Aynı gestasyonel yaştaki sadece preeklampsili kadınlarda serum resistin seviyeleri normotansif kadınlara göre önemli ölçüde düşüktü. On sekiz GDM ve 33 normal gebeyi içeren çalışmalarında iki grup arasında umbilikal kord resistin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanamamıştı.

Resistin salınımının bazı inflamatuvar mediatörler ve hormonlardan etkilendiği düşünülmektedir. Lappas ve arkadaşlarının (116) yaptıkları çalışmada, resistin isimli plasenta kaynaklı hormonun insülin, deksametazon, östrojen, progesteron ve inflamatuvar mediatörler ile regüle olduğu gösterilmiştir. Deksametazon, progesteron ve

östrojen plasental resistin salınımını azaltırken, insülin plasental resistin salınımını arttırdığı düşünülmektedir.

Adipokinlerdeki değişimin, insülin rezistansında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bir adipokin olarak omentin, 295 aminoasitten oluşan sekretuar bir glikoproteindir. Omentin, insan omental yağ dokusunda fazla, azalan yoğunlukta incebağırsak, akciğer, kalp, kas ve böbrekte gösterilmiştir (16). Zayıf insanlarda, aşırı kilolu ve obezlere göre daha fazla omentin düzeyleri belirlenmiştir. Böylece, omentinin obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde bir belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür. Plazma omentin düzeylerinin bel çevresi, BMI ve HOMA-IR indeksi ile negatif, plazma adiponektin ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir. Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (15).

Omentin, son zamanlarda güçlü bir insülin duyarlılaştırıcı adipokin olarak düşünülmektedir fakat insanlarda patofizyolojik rolleri bilinmemektedir. Yan ve arkadaşlarının (117) 35 Tip 2 DM' li, 35 bozulmuş glukoz tolerans testi (BGT) olan, 35 normal hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Enzim-linked immunosorbent assay kullanılarak, açlık serum omentin ve adiponektin düzeyleri ölçülmüş ve omentin, adiponektin ve metabolik parametreler arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Açlık serum omentin seviyeleri Tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda, normal gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yine obezlerdeki omentin düzeyleri, normal vücut ağırlıklı olanlara göre anlamlı düşük bulunmuş, tüm gruplarda kadın olanlarda, erkeklere göre orta derecede yüksek bulunmuştur. Tip 2 DM ve normal glukoz toleransı olan grupta, açlık serum adiponektin düzeyleri ve omentin düzeyleri aynı düzeylerde bulunmuştur. Açlık serum omentin seviyeleri HOMA-IR ile negatif, adiponektin düzeyleri ile pozitif korele bulunmuştur. Yapılan çalışma sonucunda, serum omentin düzeylerinin muhtemelen insülin direnci ve diabet patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Lewandowski ve arkadaşları (118), WHO kriterlerine göre tanı koydukları 20 GDM' li ve normal gebe ve gebe olmayan üzerinde yaptıkları çalışmada, GDM ve kontrol grupları arasında omentin ve trombospondin-1 (TSP-1) düzeyleri arasında pozitif

yönde korelasyon saptamışken, omentin ile TSP-1 ve HOMA-IR indeksi arasında belirli bir korelasyon saptamamışlardır. Kontrol grubunda omentin düzeyleri ile OGTT' deki 60. ve 90. dakika glukoz seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Omentin ve TSP-1 konsantrasyonları gebelikle ilişkili görülmektedir. Ancak GDM ve normal gebelerde serum düzeyleri arasında fark yoktur. Bu araştırma gebelikteki adipokin konsantrasyonunun gebe olmayanlardan farklı bir mekanizmayla regüle edildiğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda GDM' li gebeler ve normal gebeler arasında serum omentin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Omentin değerleri gebelik haftası arttıkça artmaktaydı. Kontrol grubundaki olguların 24-28. hafta arası omentin değerine göre 32-37. hafta arası omentin değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,058>0,05$). Hasta grubundaki olguların 24-28. hafta arası omentin değerine göre 32-37.hafta arası Omentin değerinde meydana gelen artış ise istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,037<0,05$).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda plazma omentin düzeylerinin bel çevresi, BMI ve HOMA-IR indeksi ile negatif, plazma adiponektin ile pozitif korele olduğu belirtilmektedir (15). Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da 24.-28. hafta omentin değerleri ile hastaların vücut ağırlığı arasında ($r=0,282$; $p=0,047$) ve VKİ' leri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon ($r=0,278$; $p=0,051$) saptandı ve yine 32-37 hafta omentin değerleri ile hastaların kilosunu arasında ($r=0,274$; $p=0,054$); ve 32-37 hafta omentin değerleri ile VKİ' leri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon ($r=0,313$; $p=0,027$) saptandı. Bu sonuca dayanarak plazma omentin düzeylerinin artan obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada GDM ve normal glukoz toleransına sahip gebelerde 24.-28. ve 32.-37. gebelik haftalarında çalışılan maternal serum resistin ve omentin düzeyleri karşılaştırılmış ve GDM tanısı ve taraması için kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır.

Sonuçlarımız;

- Hasta ve kontrol grupları arasında parite, küretaj ve abortus sayıları arasında İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Hasta grubundaki olguların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ortalaması, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hasta grubundaki olguların vücut kitle indeksi ortalaması kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
- Kontrol grubundaki olguların 5' i düşük, 11' i orta, 9' u yüksek sosyo-ekonomik düzeydeydi. Hasta grubundaki olguların 10' u düşük, 9' u orta, 6' sı yüksek sosyo-ekonomik düzeydeydi. Hasta ve kontrol grubu arasında sosyo-ekonomik düzey dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.
- GDM' li ve normal glisemik kontrollü hastalar arasında 24.-28. hafta resistin değerleri ve 32-37. hafta resistin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu.
- Hasta ve kontrol grubu arasında 24-28. hafta arası maternal serum omentin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hasta ve kontrol grubu arasında 32-37. hafta arası maternal serum omentin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.
- 24.-28. hafta ve 32-37. hafta omentin değerleri ile vücut ağırlığı ve VKİ arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu.

- Hasta grubundaki olguların 50 gr glukoz tarama testi sonuçlarının ortalaması kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

- ROC eğrisinde 50 gr glukoz tarama testi sonrası 1. saat glukoz için 140 mg/dL kesme noktası olarak alındığında DM' yi saptamada duyarlılık % 100, özgüllük % 96, pozitif öngörü değeri %100 ve negatif öngörü değeri %96,2 olarak bulundu.

- Resistin için 8,189 pg/ml değeri kesme noktası olarak alındığında duyarlılık % 56, özgüllük % 85, pozitif öngörü değeri %77,8 ve negatif öngörü değeri %65,6 olarak saptandı. Omentin için 692,38 ng/ml değeri kesme noktası olarak alındığında duyarlılık % 32, özgüllük % 72, pozitif öngörü değeri %53,3 ve negatif öngörü değeri %51,4 olarak saptandı.

GDM' li gebelerde normal gebelere göre serum resistin seviyeleri yüksekti ve gebelik haftası arttıkça serum resistin düzeyleri artmaktaydı. Belki maternal serum resistin düzeyleri rutin taramada veya risk altındaki populasyonu taramada kullanılabilir. Fakat resistin düzeylerindeki artışın ve omentin düzeylerindeki değişimin GDM' lilerde tanı ve tarama testi olarak kullanılabilmesi için daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

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, Lee WP, Buchanan TA. 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 Mouzan 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. 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, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4137-43.
13. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1394-7.
14. Chen D, Dong M, Fang Q, He J, Wang Z, Yang X, et al. Alterations of serum resistin in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci* 2005;108:81-4.
15. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56:1655-61.
16. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1 a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008;57:801-8.
17. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:5-20.
18. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS, et al. 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.
19. Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet* 1995;346:157-61.
20. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern. *Lancet* 2002;359:1690-2.

21. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:5-10.
22. Buchana 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.
23. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
24. 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.
25. Sheffield JS, Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999;6:6A.
26. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy : Evidence for a postreceptor defect in insülin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:247-53.
27. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. Diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:938-948.
28. Catalano PM. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1667.
29. Sozen T. Gebelik ve diabetes mellitus. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. Kologlu S(ed) Medikal Network, Ankara 1996;5:501-512.
30. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkelera. *Diabetes* 1991;2:83-8.
31. Barros LF, Yudilevich DL, Jarvis SM, Beaumont N, Baldwin SA. Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 1995;16:623-33.
32. Akalın S. Gebelik ve diabet. Ankara: Güneş Kitabevi 1989:34-9 ve 149-50.

33. Fredman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P, et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999;48:1807-14.
34. Kirwan JP, Hauguel-DeMouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207-13.
35. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Friedman JE. Down regulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:522-33.
36. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:18-22.
37. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2485-96.
38. Lerke M, Reilly NP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004;1:161-8.
39. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni SS, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, et al. Maternal and fetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol* 2007;66:447-53.
40. Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szöcs A, Winkler G, et al. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:351-7.
41. Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H, Huang H, Dong M. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clin Endocrinol* 2007;67:208-11.
42. Stepan CM, Bailey ST, Bhat ST, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.

43. 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.
44. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Montzoros CS. 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.
45. Sato N, Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Imamura M, Sekiguchi N, et al. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice. *Endocrinology* 2005;146:273-9.
46. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic "hyperresistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J. Clin. Invest* 2004;114:224-31.
47. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:1253-61.
48. American College of Obstetricians and Gynecologist: Management of diabetes mellitus during pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1986.
49. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1994.
50. American Diabetes Association: Position statement-gestational-diabetes. *Diabetes Care* 1986;9:430-1.
51. Metzger BE. Summary and Recommendations of Fourth Internal Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:161-7.
52. Russel MA, Carpenter MW, Coustan DR. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:949-58.

53. ACOG Practise Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician & gynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;30:525-38.
54. Coustan D. Maternal age and screening for gestational diabetes: A population based study. *Obstet Gynecol* 1989;73:557-61.
55. 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;25:504-8.
56. Hana FWF, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002;19:351-8.
57. 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.
58. Watson WJ. Screening for glycosuria during pregnancy. *South Med J* 1990;83:156-8.
59. Jowett NI. Screening for diabetes in pregnancy. Is random blood glucose enough? *Diabet Med* 1987;4:160-3.
60. Perruchini D. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus. *BMJ* 1999;319:812-5.
61. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:5-8.
62. 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.
63. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Cannizzaro D. 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.

64. Corrado F, D'Anna R, Benedetto A. Mild carbohydrate intolerance in pregnancy. *Current Diabetes Reviews* 2005;1:337-41.
65. Ergin T, Lembet A, Duran H, Kuscu E. Does insulin secretion in patients with one abnormal glucose tolerance test value mimic gestational diabetes mellitus *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:204-9.
66. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *maternal-fetal medicine-principles and practise*. Creasy RK, Resnik R, eds. WB Saunders Co 4th ed. N.J Philadelphia 1999;964-95.
67. 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.
68. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JE, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251-7.
69. 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.
70. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
71. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM* 2001; 94: 347-56.
72. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia--maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 158-61.

73. Essel JK, Opai-Tetteh ET. Macrosomia--maternal and fetal risk factors. *S. Afr Med J* 1995; 85: 43-6.
74. 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.
75. Ogonowski J, Miazgowski T, Czeszynska MB, Jaskot B, Kuczynska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 405-10.
76. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *JAMA*, 1996;275:1165-70.
77. Jensen DM, Sorensen B, Feilberg-Jorgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000; 17: 281-6.
78. Fraser RB, Bruce C. Amniotic fluid insulin levels identify the fetus at risk of neonatal hypoglycaemia. *Diabet Med* 1999;16:568-72-75.
79. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 319: 1223-7.
80. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980;3:458-64.

- 81.** Nasrat AA, Augensen K, Abushal M, Shalhoub JT. The outcome of pregnancy following untreated impaired glucose tolerance. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 47: 1-6.
- 82.** Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1749-56.
- 83.** Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995; 44: 586-91.
- 84.** Henry OA, Beischer NA, Sheedy MT, Walstab JE. Gestational diabetes and follow-up among immigrant Vietnam-born women. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1993; 33: 109-14.
- 85.** 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.
- 86.** MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 659-62.
- 87.** Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-6.
- 88.** 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.

89. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS, Savitz DA, Thorp JM. The association between impaired glucose tolerance and birth weight among black and white women in central North Carolina. *Diabetes Care* 2003;26:656-61.
90. Buchanan TA, Kjos SL. Gestational diabetes: risk or myth? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1854-7.
91. Uludağ S, Gezer A. Gebelik diabeti. *TJOD uzmanlık sonrası güncel gelişmeler dergisi* 2005;1(2):55-61.
92. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005;105:675-84.
93. ACOG practice bulletin. Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98:525-38.
94. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Del Prato S. Prevalance and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62:131-7.
95. Sere day M, Damiano MM, Gonza'lez CD, Bennett PH, Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;17:115-9.
96. Gomez-Perez Y, Amengual-Cladera E, Catala-Niell A, Thomas-Moya E, Gianotti M, Llado I et al. Gender dimorphism in high-fat-diet-induced insulin resistance in sceletal muscle of aged rats. *Cell Physiol Biochem* 2008;22:539-48.
97. Lay S, Boucher J, Rey A, Castan-Laurell I, Krief S, Ferre P, et al. Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:564-7.
98. Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Willson TM et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist. *J Biol Chem* 2001;276:25651-3.

- 99.** Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002;10:1-5.
- 100.** 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.
- 101.** Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, et al. 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.
- 102.** Cho YM, Youn BS, Chung SS, Kim KW, Lee HK, Yu KY, et al. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia* 2004;47:1337-8.
- 103.** Lee JH, Bullen JW, Stoyneva VL, Mantzoros CS. Circulating resistin in lean, obese and insulin-resistant Mouse models: lack of association with insulinemia and glycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:625-32.
- 104.** Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrado E, Seip R. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4848-56.
- 105.** Zavalva AB, Anaya R, Rincon AR, Mora JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;67(2):208-11.
- 106.** Mora O, Kulik B, Rechberger T. The role of insulin resistance and resistin in pathogenesis of diabetes mellitus with special attention to diabetes in pregnancy. *Gynecol Pol* 2005;76(7):580-5.
- 107.** Ng PC, Lee CH, Lam CW, Wong E, Chan IH, Fok TF. Plasma ghrelin and resistin concentrations are suppressed in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5563-8.

- 108.**Pardi G, Cetin I, Marconi AM, Lanfranchi A, Bozetti P, Ferrazzi E, et al. Diagnostic value of blood sampling in fetuses with growth retardation. *N Engl J Med* 1993;328:692-6.
- 109.**Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Eto K, Tobe K, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-6.
- 110.**Kulic B, Mora O. Serum resistin concentrations in cases of gestational diabetes mellitus with good glycemic control and in cord blood. *Gynecol Pol* 2009;80:432-6.
- 111.**Ng PC, Lee CH, Lam CW, Wong E, Chan IH, Fok TF. Plasma ghrelin and resistin concentrations are suppressed in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5563-8.
- 112.**Yan P, Liu D, Long M, Ren Y, Pang J, Li R. Changes of serum omentin levels and relationship between omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol. Diabetes* 2011;119:257-63.
- 113.**Lewandowski K, Nodel I, Lewinski A, Bienkiewicz M, Tan B, Randeve HS, et al. Positive correlation between serum omentin and thrombospondin-1 in gestational diabetes despite lack of correlation with insulin resistance indices *Gynecol Pol* 2010;81:907-12