

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**1.TRİMESTER MATERNAL HOMA-IR İNDEKSİ VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNE BAKILARAK GESTASYONEL
DİABETES MELLİTUS'UN 24. HAFTADAN ÖNCE TANISI**

Dr. Orhan Kahraman KARAİSAOĞLU

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gökhan BAYHAN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi araştırma projeleri yönetim birimi
tarafından 1738-TU-08 proje no.su ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm ve tüm hayatım boyunca örnek alacağım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gökhan BAYHAN'a,

Tezimin sonuç aşamasında deneyimlerini ve bilgi birikimlerini benimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Tamer MUNGAN ve Yrd. Doç. Dr. Evrim ERDEMOĞLU'na

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerinden faydalandığım ve yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma, asistanlığım süresince gündüz ve gece güzel anlar paylaştığım, desteklerini unutmayacağım tüm asistan arkadaşlarıma, yan yana çalıştığım tüm ebe, hemşire, laborant, idari personel ve hasta bakıcılara,

Tezimin laboratuvar kısmının yürütülmesinde bilgi ve çalışmalarından yararlandığım Sayın Doç. Dr. Selçuk KAYA ve tüm asistanlarına,

Tüm hayatım boyunca sevgileriyle, güvenleriyle benim yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan annem, babam, ağabeyim ve yengem'e

Dünyaya çalıştığım hastanede gözlerini açan canım kızım ve biricik eşime,
TEŞEKKÜRLERİMİ SUNUYORUM.

Dr. Orhan Kahraman KARAIŞAOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diabetes Mellitus	3
2.1.1. DM' nin Sınıflaması	4
2.1.2. Diabetes Mellitus'un Tanısı.....	8
2.3. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması.....	11
2.4. Gebelikte İnsülin Direnci ve Saptanması.....	13
2.5. Gebelikteki Hormonların Glukoz Metabolizmasına Etkisi.....	15
2.6. Aşikar Diyabet	17
2.6.1. Gebelikte Aşikar Diyabet Tanısı.....	18
2.6.2. Pregestasyonel Diyabetin Fetal, Neonatal ve Maternal Etkileri	18
2.6.2.1. Fetal Etkiler.....	18
2.6.2.2. Yenidoğan Üzerindeki Etkileri	20
2.6.2.3. Maternal Etkiler	21
2.6.3. Pregestasyonel Diabetes Mellitus Olgularında Yönetim	22
2.7. Gestasyonel Diyabetin Saptanması.....	24
2.7.1. Tarama	24
2.7.2. Tanı Kriterleri	27
2.7.3. GDM'nin Maternal ve Fetal Etkileri.....	28
2.7.4. GDM Olgularında Yönetim	30
2.8. Adiponektin.....	37
3. MATERYAL ve METOD	40
3.1. Çalışma Modeli.....	40
3.2. Laboratuvar Yöntemleri.....	40
3.3. İstatistiksel Analizler	41

4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	53
ÖZET	54
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

AC	: Karın Çevresi
ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
APS	: Açlık Plasma Şekeri
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
BMI	: Body Mass İndeks, Vücut Kütle İndeksi
CDA	: Canadian Diabetes Association
DM	: Diabetes Mellitus
GCT	: Glucose Challenge Test/Glukoz Yükleme Testi
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLUT	: Glukoz Transporter
HDL	: High Density Lipoprotein, Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA_IR	: Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance, İnsülin Direnci Homeostaz Model Değerlendirmesi
hPL	: Human Plasental Laktojen/ İnsan plasenta laktojeni
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LADA	: Latent Autoimmune Diabetes of Adult/Erişkinin Gizli Otoimmün Diyabeti
LGA	: Gebelik Yaşına Göre Büyük
MNT	: Medikal Nutrition Teraphy
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young/Gencin Erişkin Tipte Başlayan Diyabeti
NDDG	: National Diabetes Data Group, Ulusal Diyabet Veri Grubu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PPAR	: Peroksizom aktive edici proliferatör reseptör
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
ROC	: Receiver-Operator Characteristic, Alıcı İşletim Karakteristiği
SD	: Standart Deviation, Standart Sapma
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

SVH	: Serebro Vasküler Hastalık
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VLDL	: Çok düşük dansiteli Lipoprotein
WHO	: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması	3
Tablo 2. İnsüline bağımlı (Tip 1) veya insüline bağımlı olmayan (Tip 2) Diabetes Mellitus'un bazı genel özellikleri	5
Tablo 3. Gebeliği Komplike Eden Diyabet'in Sınıflandırılması	8
Tablo 4. OGTT yorumu	9
Tablo 5. Diabetes Mellitus için Tanı Kriterleri.....	10
Tablo 6. İnsülin salınımını etkileyen faktörler.....	11
Tablo 7. 1983-1985 İsveç Ulusal Verileri ile Karşılaştırıldığında, Tip 1 Diabet ile Komplike Olmuş Gebeliklerin Sonuçları.....	17
Tablo 8. Aşkar Diyabeti Olan Kadınların Bebeklerindeki Konjenital Malformasyonlar.....	19
Tablo 9. Diyabetik kadınlarda gebelik sırasında hasta tarafından ölçülen kapiller kan glikoz hedefleri.....	23
Tablo 10. Gestasyonel Diabetes Mellitus için Klinik Tarama ve Risk Grupları	25
Tablo 11. 100 g OGTT ile koyulan GDM tanısında American College of Obstetricians and Gynecologists'in Kriterleri,1994	26
Tablo 12. 75 g OGTT'ye göre GDM Tanısı için Çeşitli Eşik Değerler	28
Tablo 13. İnsülin formülasyonları.....	32
Tablo 14. Dört Enjeksiyonlu İnsülin Rejiminde Başlangıç İnsülin Dozları	33
Tablo 15. 50 g GCT sonuçlarında eşik değer olarak 135mg/dl ile 140mg/dl'nin karşılaştırılması	42
Tablo 16. GDM ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Biyokimyasal Özellikleri. 43	
Tablo 17. Gruplardaki Apiponektin düşüklüğü, Homa İndeksi, APS ve GCT yüksekliği oranları ve tarama testi sonuçları.	44
Tablo 18. Bağımlı değişken GDM alındığında lojistik regresyon analizi modeli	47

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Adiponektin için ROC Eğrisi.	45
Grafik 2. HOMA-IR için ROC Eğrisi.....	45
Grafik 3. GCT için ROC Eğrisi.	46
Grafik 4. APS için ROC eğrisi.....	46

1. GİRİŞ ve AMAC

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), İnsülin kullanılıp kullanılmadığından ve gebelikten sonra devam edip etmediğinden bağımsız olarak ilk kez gebelikte fark edilen veya başlayan karbonhidrat intoleransı olarak tariflenir (1). Patogenezinde gebelik sürecinde ilerleyen insülin direnci rol oynar. Gebeliğin indüklediği insülin direncinin gelişmesi obezite (2), artmış diyabetik hormonlar (3) ve artmış plasma serbest yağ asitleri (4) ile ilişkili bulunmuştur. GDM prevalansı %1-14 arasındadır.

GDM'nin anne açısından taşıdığı riskler: preeklampsi, üriner enfeksiyon, sezeryan ile doğum oranında artış ve gelecekte Tip 2 Diabetes Mellitus(DM) gelişme riski olarak özetlenebilir. Bebek açısından içerdiği riskler ise: makrozomi, doğum travmaları, doğum sonrası hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, hiperviskozite, solunum zorluğu sendromu (RDS), ani bebek ölümü, ileri yaşlarda obezite, Tip 2 DM ve nörolojik-entellektüel sorunlar gelişebilmesidir (5,6). Anne ve fetusa ait komplikasyonları azaltmak için GDM'nin tanısının koyularak izlenmesi gereklidir.

İnsülin rezistansını ölçmede pek çok yöntem kullanılır. Hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği altın standarttır. Fakat pratik olmadığı için ve pahalı olduğu için tercih edilmemektedir. Diğer bir yöntem intravenöz (İV) glukoz tolerans testidir. Daha az kompleks olması avantajı, fakat pahalı ve uzun zaman alması dezavantajıdır. Son zamanlarda indirekt kullanılmaya başlanan İnsülin Direnci Homeostaz Model Değerlendirmesi (HOMA-IR) indeksi gündeme gelmiştir.

GDM'nin tanı ve taraması günümüzde halen tartışılmaktadır. Başlangıçta tüm gebelerin diyabet taramasından geçirilmesi düşünülmüşken, daha sonra risk grubuna girenlerin taranması ya da risk grubuna giren hastalarda tarama testi yapılmadan tanı testi yapılması uygun görülmüştür. Ancak, yalnız risk gruplarının taranması ile GDM olgularının sadece %50'sinin tanı alabileceği bildirilmiştir (7). Günümüzde 50 ve 100 g oral glukoz kullanılarak yapılan iki aşamalı test kullanılmaktadır (8).

Adiponektin, adipositlerden sekrete edilen bir proteindir (adipositokin). Yağ oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını arttıran bir etkiye sahiptir. İnsülin, adiponektin düzeyleri üzerine baskılayıcı etkiye sahiptir. Serum adiponektin

düzeyleri, peroksizom aktive edici proliferatör reseptör (PPAR γ) aktivitesini yansıtır. Tip 2 DM ve insülin direncinin hipoadiponektinemi ile birlikteliği rapor edilmiştir (9,10). Adiponektin düzeyi vücut kitle indeksi (BMI), insülin rezistans indeksi ve triaçilgliserol ile ters ilişkili, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile pozitif ilişkili bulunmuştur (11).

Çalışmamız 1.trimesterde insülin sensitivite indekslerinin ve adiponektin düzeylerinin GDM ile ilişkisini açıklamayı ve bu değerlerin GDM tanı ve taramasındaki yeterliliklerini saptamayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus

DM, tam ya da kısmi insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Diyabet kronik hiperglisemi sonucu gözlerde, böbreklerde, sinirlerde, kalpte ve kan damar sistemlerinde kronik komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Yirminci yüzyılın başında, diyabetik kadınlar infertiliteden muzdarip olup, gebe kalabilen az sayıda kadın içinde prognoz kötü seyirliymiş. Anne ölümü gerçek bir tehdit ve perinatal yaşam süresi sadece %40'lardaymış. 1922 yılında insülinin bulunması, fertilitiyi yeniden sağlamış ve anne ölüm oranlarını %40-45'ten %2'lere düşürmüştür. Günümüz koşullarında tıbbi ve obstetrik bakımın düzelmesi ile birlikte bu oran %0,1-0,5 düzeylerine gerilemiştir(1). 1949'da White Sınıflamasının (maternal diyabetin seyri ile orantılı olan fetal riskin gösterilmesi) geliştirilmesi, doğumun zamanlaması konusunda faydalı veriler sunduğundan, perinatal mortalitenin de azalmasına yardımcı olmuştur (12). Perinatal mortalite 1960'lı yıllarda %15- 20 düzeylerindeyken, fetal izleme yöntemlerinin ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin geliştirilmesi ve hastaların kendi kan şekerlerine bakabilecekleri cihazların geliştirilmesi ile bu oran günümüzde yaklaşık olarak %4-5 düzeylerine çekilmiştir. Önceleri DM'li hastalara gebe kalmamaları, aksi halde retinopatiye bağlı görme kaybı ve nefropatiye bağlı böbrek yetmezliği, hatta kalp hastalığı gelişebileceği yönünde uyarılar yapılmaktaydı. Dahası gebe kalanların gebelikleri yüksek fetal kayıp oranları nedeni ile 36. gebelik haftası ve öncesinde sonlandırılırken, günümüzde metabolik kontrolleri iyi yapılan ve bebekleri çağdaş yöntemlerle izlenen gebelerde doğum olguların çoğunda terme kadar güvenle ertelenebilmektedir (13).

Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) 2004 yılında yayınladığı DM'nin etiyolojik sınıflaması Tablo 1'de gösterilmektedir (14).

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması

I -Tip 1 DM

- a. Bağışıklık yanıtına bağlı diyabet
- b. Nedeni bilinmeyen

II- Tip 2 DM

III- Diğer Özgün Tipler

- a. β -hücre genetik defektleri
- b. İnsülin etki mekanizmasına ilişkin genetik bozukluklar
- c. Egzokrin pankreas hastalıkları
- d. Endokrin sistem bozuklukları
- e. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı diyabet
- f. Enfeksiyonlar
- g. Bağışıklık yanıtına bağlı nadir formlar
- h. Diyabetle ilişkili olabilen genetik sendromlar

4)GDM

2.1.1. DM' nin Sınıflaması

1) Tip 1 DM

a) İmmün Kökenli Diyabet

Tüm diyabetiklerin %5-10'unu oluşturur. Pankreas beta hücrelerinin harabiyetinden ortaya çıkmaktadır. Bazen erişkinlerde beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen hızda olabilir ve ağır hiperglisemi ve ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmediği bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bu hastalar başlangıçta insüline ihtiyaç duymasalar da, sonunda mutlaka insülin tedavisine bağımlı hale gelirler. Bu şekilde ortaya çıkan 40 yaş altı, obez olmayan, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalar sıklıkla Tip 2 DM gibi takip edilebilirler. Ancak, gerçekte bu kişiler Tip 1 DM'lidirler. Bu klinik şekle verilen özel ad LADA'dır.(Latent Autoimmune Diabetes of Adult/Erişkinin gizli otoimmün diyabeti). Tip 1 DM'de vertikal geçiş hızı düşüktür. Monozigot ikizlerde, eğer orjini sadece genetik olsaydı diyabetin bir arada bulunma hızı %100 olarak beklenirken, %50 den daha düşüktür (12).

b) İdiyopatik Tip 1 DM

Otoimmün belirteçler negatiftir. Tip 1 diyabetli hastaların çok az kısmı bu kategoride yer alır.

2) Tip 2 DM

Tip 2 diyabet insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun mutlaka bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Tüm diyabetlilerin %90-95'ini oluşturur. Ketoasidoza eğilim söz konusu değildir. Ancak ağır stres hallerinde ve enfeksiyonların seyri sırasında ortaya çıkabilir. Tip 2 diyabet aileseldir ve monozigot ikizlerde birarada görülme sıklığı %100'dür. Patofizyolojisi anormal insülin salınımı ve hedef dokularda insülin direncidir. Pek çok hasta aşırı obezdir ve obeziteye bağlı periferik insülin direncinin beta hücre tüketimine yol açtığına dair fikirler atılmıştır. Tablo. 2 de Tip 1 ve Tip 2 DM arasındaki farklar özetlenmiştir.

Tablo 2. İnsüline bağımlı (Tip 1) veya insüline bağımlı olmayan (Tip 2) Diabetes Mellitus'un bazı genel özellikleri (12)

Özellik	Tip 1	Tip 2
Genetik yerleşim	6.kromozom	bilinmiyor
Başlangıç yaşı	Genellikle<40	>40
Habitus	Normal-zayıf	obez
Plazma insülin	Düşük-yok	Normal yüksek
Plazma glukagon	Yüksek, baskılanabilir	Yüksek, dirençli
Akut komplikasyon	ketoasidoz	Hiperosmolar koma
İnsülin tedavisi	Yanıt verir	Yanıt verir/cevapsız
Sulfonylüre	cevapsız	Yanıt verir

3) DM' nin Diğer Spesifik Tipleri

a) Beta Hücresinin Genetik Bozuklukları

Bu tip diyabetiklerde hiperglisemi genellikle oldukça erken yaşta (25 yaş altı) ortaya çıkmaktadır. Bu tip diyabet MODY olarak adlandırılmaktadır.(Maturity Onset Diabetes of the Young/Gencin erişkin tipte başlayan diyabeti). Otozomal dominant (OD) geçiş gösterir.

b) İnsülin Etkisine İlişkin Genetik Defektler

İnsülin reseptöründeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Leprechaunizm ve Rabson-Mendenhall sendromlarında insülin reseptörlerinde mutasyon saptanmıştır.

c) Ekzokrin Pankreasa İlişkin Hastalıklar

Pankreatit, travma, enfeksiyonlar, pankreas kanseri gibi durumlarda diyabet görülebilir.

d) Endokrin Bozukluklar

İnsülin hormonuna zıt etki gösteren hormonlar büyüme hormonu, glukagon, kortizon ve katekolaminlerdir. Bu hormonların aşırı yükseldiği durumlarda (akromegali, cushing sendromu, feokromasitoma) diyabet ortaya çıkabilir.

e) Enfeksiyonlara Bağlı Ortaya Çıkan

Rubella, koksakivirüs B, sitomegalovirüs enfeksiyonları sırasında diyabet ortaya çıkabilir. Bu beta hücre harabiyetine bağlı oluşur.

f) İmmün Kökenli Diyabetin Nadir Görülen Tipleri

g) Diyabet ile Birlikte Seyredebilecek Diğer Genetik Sendromlar Down sendromu, Turner sendromu, Wolfram sendromu insülin eksikliğiyle seyreder. Bu hastaların otopsilerinde beta hücrelerinin yokluğu ortaya çıkmıştır.

4) Gestasyonel Diabetes Mellitus

GDM'nin tanımı son 20 yılda pek çok kez değişmiştir. 1991'den önce GDM gebelik sırasındaki geçici anormal glukoz toleransı olarak tanımlanmıştır (18). Ama 1997'de ADA tanımlamaya gebelikte tanı alan diyabet ibaresini eklemiştir. Bugün ise 'Gebelikleri sırasında ortaya çıkan veya ilk defa gebelikte fark edilen bozulmuş glukoz toleransı' anlamına gelmektedir (19). GDM tanısı gebelik esnasında insülin kullanımından ve glukoz intoleransının gebelikten sonra da devam edip etmemesinden bağımsızdır. Diyabet, gebeliğin ensık rastlanan tıbbi komplikasyonudur (20). GDM çoğunlukla gebelikle ilişkili insülin antagonisti hormonların en üst düzeye çıktığı ikinci ve üçüncü trimesterde ortaya çıkar. GDM'nin kesin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Topluma ve uygulanan tanı testine göre %1-14 arasında değişmektedir (21,22). İleriye dönük başka bir çalışmada

(23) insanlar risk gruplarına göre iki gruba ayrılmıştır. Düşük risk grubunda GDM insidansı %2,4, yüksek riskli hastalarda %3,2 olarak bulunmuştur. Kadınlar etnik orjinlerine göre ayrıldıkları zaman, Kafkas kadınlarda GDM sıklığı %0,4, zenci kadınlarda %1,5, Asya'lı kadınlarda %3,5-%7,3 ve yerli Amerikan kadınlarda %16 kadar yüksek saptanmıştır.

GDM gelişmesi için risk faktörleri arasında; 25 yaşın üstünde olma (24,25), BMI'nin 25 veya 27'nin üstünde olması, etnik köken, 1. derece akrabalarında diyabet öyküsü olması, önceki gebeliklerindeki GDM öyküsü, polikistik over sendromu (PCOS) ve hipertansiyon yer almaktadır (26, 27). Daha az sıklıkla bahsedilen risk faktörleri arasında, kadınların kendi doğum ağırlıklarının 2500 g'ın altında olması (28), önceki makrozomik bebek doğurma öyküsü ve polihidramnios bulunmaktadır.

GDM ile ilgili en önemli konu kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olmasıdır. Makrozomi, omuz distosisi ve buna bağlı olarak gelişen brakial pleksus yaralanması, klavikula kırığı ve neonatal hipoglisemi en sık görülen ciddi komplikasyonlardır. Sezeryan doğum oldukça sıktır ve GDM, preeklampsi için yüksek risk oluşturmaktadır (29). Sarılık, polisitemi, RDS ve hipokalsemi de diğer komplikasyonlardır. Fakat iyi glisemik kontrol ve akıllı obstetrik bakım ile yukardaki riskler minimize edilebilmektedir.

Fetüsün yüksek glukoza maruz kalması belkide ileriki hayatlarında bu çocukların diyabetik fenotipe sahip olmalarına yol açacaktır. Bu Pima Indian annelerin çocuklarının uzun dönem takiplerinde gösterilmiştir (30).

ACOG gebeliği komplike eden diyabeti sınıflandırmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Gebeliği Komplike Eden Diyabet' in Sınıflandırılması (12)

Sınıf	Başlangıç	Açlık kan şekeri	Postprandial glukoz	Tedavi
A1	Gestasyonel	<105mg/dl	<120mg/dl	diyet
A2	gestasyonel	>105mg/dl	>120mg/dl	insülin
class	Başlangıç yaşı	Süre(yıl)	Vaskülerhastalık	tedavi
B	20 den büyük	<10	yok	insülin
C	10-19	10-19	yok	insülin
D	<10	>20	Benign retinopati	insülin
F	Herhangi biri	Herhangi biri	Nefropati *	insülin
R	Herhangi biri	Herhangi biri	Proliferatif retinopati	insülin
H	Herhangi biri	Herhangi biri	Kalp	insülin

*20. haftadan önce ölçülen 24 saatlik idrar protein düzeyinin 500 mg veya üzerinde olması
American College of Obstetricians And Gynecologists(1986)

Sınıf A diyabetikler oral glukoz tolerans testi (OGTT) bozuk ancak açlık ve yemek sonrası plazma glukoz değerleri normal veya normale yakın olan hastalardır. GDM tanısı alan hastaların ortalama % 15'inde açlık glukoz seviyeleri yüksektir (31). White Sınıflamasındaki B-H grupları arası hastalar, pregestasyonel diyabet tanısı alan gebelerdir. Sınıf D, F, R'de damarsal hastalığın artmasıyla fetal kayıp ve diyabetin şiddeti artar. Sınıf A ve C arasında makrozomi, D ve R arasında intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayba daha yüksek oranda rastlanılır. Tip 1 ve tip 2 pregestasyonel diyabet genelde gebelikte erken ve geç sorunlarla birlikte ve pek çok neonatal metabolik sorunlara yol açar. GDM ise gebeliğin ikinci yarısından sonra maternal ve neonatal metabolik sorunlara yol açar

2.1.2. Diabetes Mellitus'un Tanısı

Hem ADA hemde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabet tanısı için açlık plazma glukozu ölçümünü önermektedir. ADA VE WHO diyabet için açlık plazma glukozununun 126mg/dl(7mmol/L) ve üzeri olarak belirlemiştir (15). Ayrıca DM tanısının WHO' ya göre 75 g glukoz ile yapılmış OGTT'de 2. saat glukoz değerinin 200 ve üzerinde olması ile de konabileceği belirtilmiştir.

- Açlık plazma glukozu <100 mg/dl (5.6 mmol/L): Normal açlık glukozu
- Açlık plazma glukozu 100 -125 mg/dl (5.6-6.9mmol/L): Bozulmuş açlık glukozu
- Açlık plazma glukozu: >125 mg/dl (7mmol/L) : Diabetes Mellitus

OGTT

En az 3 gün serbest karbonhidrat diyeti almış, gecedan aç olan hastaya 300 cc su ile 75 g glukoz 5 dakikada içerilir. 0, 1, 2. saat plazma şekerine bakılır.

OGTT Kimlere Yapılmalı

- 1) Aile hikâyesi olanlara
- 2) Açlık kan şekeri 100-126 mg/dl arasında olanlar
- 3) İzah edilemeyen retinopati, nöropati, nefropati, koroner arter hastalığı (KAH), periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalığı olanlara (SVH).
- 4) Açlık kan şekeri normal, glukozüri varsa
- 5) Spontan abortus, prematür doğum, ölü doğum, iri bebek doğum, hidramnios, gebelik toksemisi olan kadınlara.
- 6) GDM araştırılması için
- 7) Reaktif hipoglisemisi olanlara

Tablo 4. OGTT yorumu

	Normal	Bozulmuş	Aşikar DM
Açlık	100mg/dl veya altı	100-126 mg/dl	>126 mg/dl
30, 60, 90. dk	< 200 mg/dl	< 200mg/dl	≥ 200mg/dl
120. dk	< 140mg/dl	140-200mg/dl	> 200mg/dl

Tablo 5. Diabetes Mellitus için Tanı Kriterleri (14)

	American diabetes association (ADA)(2005)	Dünya sağlık örgütü (WHO 2002)
Normoglisemi	Açlık kan şekeri<100mg/dl OGTT 2. saat<140mg/dl	Açlık kan şekeri <110mg/dl OGTT 2. saat<140mg/dl
Diyabet	Rastgele kan şekeri >200 Açlık kan şekeri>126 OGTT 2. SAAT>200	Rastgele kan şekeri >200 Açlık kan şekeri>126 OGTT 2. SAAT>200
Bozulmuş OGTT	OGTT 2. saat 140-199	OGTT 2. saat 140-199

2.2. Endokrin Pankreas ve İnsülin Fizyolojisi

Pankreas sindirim için gerekli enzimleri sentezleyen ekzokrin pankreas ve insülin, glukagon, somatostatin salgılayan endokrin pankreastan oluşur. Endokrin pankreası Langerhans hücreleri meydana getirir. İnsülin salgılayan beta hücreleri bu hücrelerin %75'ini oluşturur.

İnsülin polipeptid yapıda bir hormon olup birbirine disülfid bağları ile bağlı olan kısa ve uzun iki peptid zincirden oluşur. Sentezinden 11. kromozomun kısa kolundaki bir gen sorumludur.

İnsülin salınımında en önemli faktör potasyum kanallarıdır. Glukoz, glukoz transporter 2 (Glut) ile beta hücrelerine alındıktan sonra, glikokinaz enzimi ile yıkılır. Bunun sonucunda hücre içi adenosin trifosfat'ın (ATP) yükselmesi ile ATP bağımlı potasyum kanalları kapatılır ve hücre depolarize olur. Depolarizasyonla beraber hücre dışı kalsiyum hücreye girer ve insülin salınımına sebep olur. İnsülin iki fazda salınır:

1) Kan glukoz düzeylerindeki ani artışı takiben kısa süreli ve hızlı insülin salınımının olduğu erken faz

2) Artmış glukoz düzeyi kontrol altına alındıktan sonra tekrar denge durumuna gelene kadar yavaş bir salınımın izlediği geç faz.

İnsülin salınımını etkileyen faktörler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. İnsülin salınımını etkileyen faktörler

İnsülin salınımını arttıran faktörler	İnsülin salınımını azaltan faktörler
Karbonhidratlar	Alfa-2 adrenerjik uyarı
Aminoasitler	Somatostatin
Yağ asidi	Diazoksit
Glukagon	Fenitoin
Barsak hormonları	Vinblastin
Vagal uyarı	Kolşisin
Beta adrenerjik uyarı	Beta blokörler
	Kalsiyum kanal blokörleri
	Streptozosin

İnsülin reseptörleri tüm dokular üzerinde de olsa, insülinin özellikle karaciğer, iskelet kası ve karaciğer üzerinde ki etkileri belirgindir. İnsülin glikojenezi, protein, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), kolesterol ve trigliserid sentezini artırır. Glikojenoliz, glikoneogenez ve ketogenezi inhibe eder. Çizgili kas dokusunda protein sentezini hızlandırır. Glukoz hücrelere kolaylaştırılmış transport proteinlerine bağlanarak taşınır ve yedi tane GLUT tanımlanmıştır (16, 17).

2.3. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, gelişen fetusa yeterli besin ve metabolik yakıtı sağlayabilmektir. Gebelikte karbonhidrat metabolizmasında yapım (anabolik) ve yıkım (katabolik) olmak üzere 2 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 yüksekliğine insülin yanıtı artar. Glukozun periferik tüketimindeki artış, açlık kan şekerinde düşüşe yol açar. Bu düşme ortalama 15 mg/dl kadardır. Bu nedenle ilk üçayda (1.trimester) sıklıkla hipoglisemi görülür. Beslenme sonrası glukoz düzeyleri ise daha uzun süre yüksek kalır. Bunun nedeni insüline karşı çevre dokulardaki direncin artmasıdır. Bu devre genellikle protein yıkımı ve glukoneogenezisin arttığı devre olup karbonhidrat metabolizması açısından

yapım fazıdır. Annenin protein depoları azalırken, glikojen ve yağ depoları artar. Aminoasitler plasentayı kolaylıkla geçer ve fetusun pankreasında beta hücrelerinde glukozdan önce insülin salınımını uyarırlar. Gebeliğin erken devresinde hiperinsülinizm lipolizi engeller, lipogenezi artırır ve bu devrede glikojen düzeyi baskılanmıştır (31, 32).

Gebeliğin ikinci yarısında yıkım fazı baskındır. Sinsityotroblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan insan plasenta laktojeni (hPL), plasenta kitlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda yağ yıkımı artar, böylece serbest yağ asitleri, glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır (33). İnsülin direncinden sorumlu olan HPL, progesteron, büyüme hormonu, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabete 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 (32).

Normal bir gebelikte insülin duyarlılığının 3.trimesterde %44 oranında azaldığı bildirilmiştir (34). Diyabetik olmayan gebelerde insülin duyarlılığındaki bu azalma, insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. İnsülin rezervi kısıtlı olan veya insülinin hemen hemen hiç üretilmediği diyabetik hastalarda, artan insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli düzeyde insülin salgısı olan, fakat gebeliğin diyabetojenik etkisiyle insülin direncindeki artışı tolere edemeyen gebelerde GDM ortaya çıkar. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (35, 36).

Glukoz plasentadan kan glukoz düzeyi ile maksimum bir saturasyona ulaşıncaya kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Transporttan sorumlu bir taşıyıcı protein ailesi vardır. Bu ailenin en önemli üyesi sinsityotroblast, mikrovillus ve bazal membranlarda saptanan GLUT 1’dir. Bazal membranlardaki GLUT 1 plasentadan glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamaktır (37, 38). Büyük bir polipeptid olan insülin fetusa taşınmamaktadır. Plasenta, besinlerin anneden

fetusa aktarılmasında kritik rol üstlenen bir organ olsa da insülin antagonisti olan lipolitik steroidler ve hormonlar sentezleyerek maternal metabolik yakıtların modülasyonunda rol almaktadır. Human koryonik sommatotropin (HCS), plasenta tarafından sentezlenen major polipeptittir. Gebelik sırasında HCS maternal insülin sekresyonuna yol açarak fetusa glukoz alınması işlemini regüle eder. HCS, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit transferi sağlayan lipolizi stimüle etmektedir (13, 39).

2.4. Gebelikte İnsülin Direnci ve Saptanması

İnsülin direnci, hedef dokuların insülinin dolaşımdaki normal düzeylerine yanıtızlığı olarak tanımlanabilir. Sonuç olarak normal glukoz ve lipid metabolizması devam ettirilemez ve normal glukoz düzeylerini sağlamak için daha yüksek düzeylerde insüline ihtiyaç duyulur. Bu yüzden hiperinsülinemi, insülin direncinin olmazsa olmazlarındandır. İnsülin direncinin ana özellikleri; 1. Yağ dokusunda lipolizin artması 2. Kas dokusunda glukoz alımının azalması 3. Glukoneogenezin artmasıdır (40). Erken gebelikte insülin sekresyonu artar (40, 41). İlerleyen gebelik haftalarında insülin direnci artar (42, 43).

İnsülin direnci pek çok hastalığa eşlik eder. Bunlar; obezite, metabolik sendrom, Tip 2 DM, GDM, lipodistrofiler, PCOS ve kronik enfeksiyonlardır. Genel olarak insülin direncinin görülme sıklığı %10 – 25 arasındadır. İnsülin direncinde en önemli hazırlayıcı faktör ise obezitedir.

GDM’de temel sorun artmış insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu‘ dur (44). Öncelikle genetik eğilim önemlidir. Bunun dışında obezite, yaş, ırk ve etnisite de insülin yanıtında rol oynar. Özellikle de dolaşımda artan miktarlardaki diyabete eğilim yaratan hormonlar (östrojenler, progesteron, hPL, plasental adrenokortikotropik hormon, plasental büyüme hormonu varyantı gibi) dokuların insülin duyarlılığını azaltırlar. Buna karşı pankreas beta hücrelerinden dengeleyici olarak insülin salgısının artışı hiperinsülinemiye yol açar ve belirli bir noktadan sonra da pankreas beta hücreleri yeterli insülin yanıtını veremez hale gelir ve açlık hiperglisemisi oturur. Bunun muhtemel nedeni ise beta hücre işlev bozukluğu ya da beta hücrelerinin glukoz duyarlılığındaki azalmadır. Artmış glukoz plasental taşınma ile fetüse geçer ve fetal hiperinsülinemiye yol açar bu da makrozomi gelişimine neden olur.

Ayrıca dolaşımdaki adiponektin düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (45). Adiponektin iskelet kaslarında glukoz alımını arttırarak ve hepatik glukoz yapımını azaltarak etki göstermektedir. Böylece adiponektin endojen insülin duyarlılığını arttıran hormon olarak adlandırılabilir. Son zamanlarda adiponektin ve reseptörleri (R1 ve R2) insan ve rat plasentasında da tespit edilmiştir (46, 47).

İnsülin direncinin gösterilmesinde pek çok yöntem tanımlanmıştır. Bunlar; öglisemik-hiperinsülinemik klemp metodu, oral glukoz tolerans testleri, intravenöz glukoz tolerans testleri, açlık kan glukoz düzeyi ve açlık insülin düzeyleridir. Bunların arasındaki “altın standart” yöntem öglisemik-hiperglisemik klemp metodudur. Bu yöntemde sabit miktarda parenteral insülin infüzyonu yapılır ve diğer koldan da yapılan glukoz infüzyonu ile de glukoz bazal seviyelerde tutulur. Bunun sonucunda glukoz kullanımına yol açan insülin miktarı belirlenerek insülin direnci doğrudan hesaplanmış olur. Bu yöntem insülin duyarlılığını fizyolojik durumlarda gösterebilmesine karşın, karmaşık ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle geniş kitlelerde uygulanması güç bir yöntemdir (48). Bunun için insülin duyarlılığını hesaplamamızı sağlayacak basit, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem araştırmaları devam etmektedir. Bu konuda çalışan araştırmacılar klemp metodu ile karşılaştırılabilir etkinlik ve duyarlılıkta birkaç metod tariflemişlerdir. Matsuda ve de Fronzo OGTT sırasında glukoz ve insülin düzeylerine göre bir insülin indeksi hesaplamasını ortaya sürdüler (ISOGTT) (49). Katz ve arkadaşları da, açlık insülini ve açlık glukoz düzeylerini kullanarak matematiksel bir formülasyon ile bir insülin direnç indeksi tanımladılar (ISQUICKI). Matthews ve arkadaşları ise Değerlendirmede Denge Modeli (Homeostasis model of assesment [HOMA]) olarak adlandırılan ve açlık insülin ve açlık glukoz düzeyi ile bir model geliştirdiler (ISHOMA) (50). Bu üç yöntemin de klempleme yöntemiyle karşılaştırıldıklarında, birbirlerine belirgin bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda dünyada bu konuda yapılan araştırmalarda daha sık kullanıldığını gördüğümüz HOMA yöntemini kullanmayı tercih ettik. HOMA, beta hücrelerinden insülin salgısı ile karaciğer glukoz çıkışı arasındaki kararlı durumun doğrusal olarak gösterilmesidir. Bu yöntem hem beta hücrelerindeki insülin üretimi hem de periferik etkilerini yansıttığından daha küresel bir fikir vermektedir.

ISHOMA = Açlık Plazma İnsülini (mIU/L) x Açlık plazma glukozu (mmol/L) / 22,5

ISQUICKI = 1 / log[Açlık Plazma İnsülini (mIU/L)] + log[Açlık plazma glukozu (mmol/L)]

ISOGTT = 1 0.000 /√Açlık Plazma İnsülini (mIU/L)x Açlık plazma glukozu mol/L)x Ortalama glukoz x Ortalama insülin

2.5. Gebelikteki Hormonların Glukoz Metabolizmasına Etkisi

Plasentada glukoz transportu, kolaylaştırılmış difüzyonla sağlanmaktadır. Bu kolaylaştırılmış difüzyonun gerçekleşmesini sağlayan en önemli taşıyıcı GLUT 1'dir. GLUT 1 sinsisyotrofoblast, mikrovillus ve bazal membranlarda bulunur. GLUT 1 sadece plasentadan glukoz geçişini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda düzenleyici rol oynamaktadır. Bazal membranlarda bulunan GLUT 1 plasentadan glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamaktır (37). İnsülin büyük bir molekül olduğundan plasentadan geçemez.

Plasenta, ürettiği bazı hormonlar ile de fetusun glukoz regülasyonunda rol oynamaktadır. Plasentada üretilen ve glukoz metabolizmasında rol oynayan en önemli hormon hPL'dir. hPL tek zincirli, peptid yapılı bir hormondur. Yapısal olarak büyüme hormonu ve prolaktine benzer, bu nedenle hCS veya plasental büyüme hormonu olarak da adlandırılır. hPL trofoblastlar tarafından üretilir. Fertilizasyondan itibaren 5-10 gün içinde üretilmeye başlanır ve 3 hafta sonra anne serumunda tespit edilebilir, 34-36. gestasyonel hafta civarında en yüksek düzeyine ulaşır. hPL düzeyi plasentanın büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Termde günde yaklaşık 1 g hPL üretilmektedir. Bu miktar insanda üretilen tüm hormonların miktarından daha yüksektir. hPL daha çok annenin dolaşımında bulunur, fetusun dolaşımındaki miktarı düşüktür.

hPL'nin plazmadaki yarı ömrü 10-30 dakika arasındadır. Asıl görevi, annenin yağ asidi depolarını azaltarak, fetusa daha fazla glukoz ulaşmasını sağlamaktır. Klinik açıdan en önemli etkisi insülin karşıtı yani diyabete eğilim oluşturan etkisidir. İnsülin düzeyini yükselterek protein sentezini artırır ve fetusa aminoasit transportunu sağlar. hPL annede diyabete eğilim oluşturuca etki gösterirken, fetus üzerindeki

etkileri yapım (anabolizma) yönündedir. hPL'nin fetusta damar oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (51). hPL, laktojenik reseptörler ve muhtemelen eşsiz bir hPL reseptörü üzerinden etki göstererek embriyonun gelişimini düzenler ve insülin benzeri büyüme faktörü(IGF), insülin, adrenokortikal hormonlar ve pulmoner sürfaktan üretimini uyarır (52).

Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise korpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4.-13. haftalar arasında sabit kalırken, ikinci trimesterden itibaren doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir. Östrojen de benzer şekilde 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plasentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin % 80-95'ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri zıt yönlerde gelişmektedir. Östrojen kas dokusunda insülinin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır (42). Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından artırılmaktadır. Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açmaktadır (42).

İlk üç ayda başlangıç düzeyinin 300 katı artan hCG, 10. haftada zirveye ulaşmakta ve miada kadar daha az bir hızda da olsa artışı sürmektedir. Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber korpus luteumdan progesteron salınımını artırdığı, steroid öncüllerinden pregnolonon ve progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte, karbonhidrat intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir (53).

Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin doğuma kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemi olan kadınlarda glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hipoglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diyabete eğilim yaratan hormonlar arasında sayılmasını sağlamıştır (54).

Büyüme hormonu düzeylerinde gebelikle ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk üç aydan itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, bu hormonu glukoz metabolizmasını pek fazla etkilemediğini düşündürmektedir.

Gebelik süresince anne kortizolü sürekli bir artış göstermektedir. Östrojen artışının sonucu olarak özellikle son üç ayda gözlenen yüksek transkörtin (kortizol

bağlayıcı protein) düzeyleri de plazmada bağlı kortizol düzeyini arttırmaktadır. Kortizol, insülin karşıtı bir hormondur ve glukoz intoleransına yol açmaktadır (55).

Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk üç ayda progesteron ve hCG' nin etkileri baskın iken, hPL aktivitesi giderek artmaktadır. Sonuç olarak ise son trimesterde tepe düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır.

2.6. Aşıkay Diyabet

Gestasyonel diyabetten farklı olarak, aşıkay diyabetin gebelik sonuçları üzerindeki etkisi tartışılmazdır. Fetus-infant ve aşıkay diyabetli annenin başarılı sonuçlarına dair olasılık, diyabet kontrolünün derecesine ama daha da önemlisi annenin altta yatan kardiyovasküler ya da renal hastalığının derecesine bağlıdır.

Tablo 7. 1983-1985 İsveç Ulusal Verileri ile Karşılaştırıldığında, Tip 1 Diyabet ile Komplike Olmuş Gebeliklerin Sonuçları (12)

Faktör	Tip 1 diyabet n:491	Ulusal veri n:279000	P değeri
Preeklampsi	21	5	<.001
Preterm doğum	25	6	<.001
Makrozomi	20	4	<.001
Büyüme kısıtlılığı	1	3	<.05
Ölü doğum	2	0.4	<.01
Perinatal mortalite	3	0.7	<.0001

Hanson ve Persson İsveç’de prospektif olarak aşıkay diyabetin gebelik sonuçlarına etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmaya 1983 -1985 yılları arasında insüline bağımlı class B ve daha ileri evre diyabeti olan gebeler dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar diyabetik olmayan kadınların gerçekleştirdiği 279000 doğumla karşılaştırılmıştır. Veriler tablo 7 de gösterilmektedir. Diyabetik gebelerin çıktıkları anlamlı şekilde daha kötü bulunmuştur.

2.6.1. Gebelikte Aşıkâr Diyabet Tanısı

Kan şekeri yüksek olan, glukozüri ve ketoasidozu olan kadınlarda tanı açısından sorun yoktur. Benzer şekilde rastgele alınan kan şekeri düzeyi 200 mg/dl nin üzerinde olan kadınlarda ek olarak polidipsi, poliüri ve açıklanamayan kilo kaybı gibi belirti ve semptomlar varsa veya açlık kan şekeri 126 mg/dl veya üzerinde ise aşıkâr diyabet tanısı koyulur (12).

2.6.2. Pregestasyonel Diyabetin Fetal, Neonatal ve Maternal Etkileri

Pregestasyonel diyabetin (Tip 1 DM-Tip 2 DM) gebelik üzerine olumsuz etkisi, GDM' ye kıyasla çok daha fazladır. Tedavi edilmemiş diyabet gebelikte, özellikle organogenezisin meydana geldiği 6.-7. gebelik haftalarında çok sayıda ciddi fetal komplikasyona yol açar. Bu kritik dönemdeki hiperglisemi diabetojenik embriyopatiye yol açabilir.

2.6.2.1. Fetal Etkiler

Fetal takip, neonatal yoğun bakım şartları ve maternal metabolik kontroldeki ilerlemeler aşıkâr diyabet nedeniyle gerçekleşen perinatal kayıpları %2- 4 oranında düşürmüştür (12).

1) Abortus

Pregestasyonel diyabet olgularında düşük oranı %9-14'tür. Bazı çalışmalarda spontan abortusun ilk trimesterde glisemi kontrolünün yeterli olmaması ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve sadece başlangıç glikohemoglobin A1 düzeyi %12'nin üzerinde olan veya preprendiyal glukoz düzeyinin 120 mg/dl nin üzerinde olan Tip 1 diyabetli kadınlar abortus açısından artmış risk grubunda bulunmuştur (12).

2) Preterm Doğum

Diyabetik kadınların %7'sinde preterm doğum görülmüş, bu oran diyabetik olmayanlarda %2 olarak bulunmuştur. Diyabetik gebelerde daha sık görülmesinin nedenleri: preeklampsi, polihidramnios ve enfeksiyonlar'dır.

3) Malformasyonlar

Tip 1 diyabetli kadınlarda major malformasyonların insidansı %5-10 olarak bulunmuştur (56).

Tablo 8. Aşık Diyabeti Olan Kadınların Bebeklerindeki Konjenital Malformasyonlar (12)

Anomali	İnsidans oranları !
Kaudal regresyon	252
Situs inversus	84
Spinabfida, hidrosefali, diğer mss defektleri	2
anensefali	3
Kalp anomalileri	4
Anal/rektal atrezi	3
Renal anomaliler	5
Agenezi	4
Kistik böbrek	4
Çift üreter	23
! insidans oranı genel populasyonla kıyaslanmıştır. Kalp anomalileri büyük damarların transpozisyonunu, ventriküler septal defekt ve atrial septal defektini içerir.	

Gestasyonel Diyabet ve Pregestasyonel Diyabetle komplike olmuş gebeliklerde, başlangıçtaki açlık kan şekeri düzeyleri, fetal malformasyonu olan gebeliklerde anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Birden fazla sistemi tutan anomalilerde açlık plasma şekeri daha da yüksek ölçülmüştür (166±64 mg/dl). Bu oran tek sistemi tutan anomalilerde 141±55 mg/dl, anomali görülmeyenlerde 115±38 mg olarak saptanmıştır. En sık rastlanan tek sistem anomalileri arasında kardiyak (% 38), kas iskelet (%15) ve merkezi sinir sistemi (% 10) anomalileri bulunmuştur (57).

4) Açıklanamayan Fetal Kayıplar

Nedeni tanımlamayan ölü doğumlar aşık diyabet ile komplike olmuş gebeliklerde gözlenen bir durumdur. Açıklanamayan denmesinin nedeni plasental yetmezlik, abrazyo, fetal büyüme kısıtlılığı veya oligohidramnios gibi faktörlerin olmamasıdır. Diyabetik gebelerde nedeni bilinmeyen fetal kayıplar daha sık görülmektedir. Yirmi dokuz diyabetik gebe üzerinde yapılan kordosentez ile alınan kan örneklerinin incelenmesinde fetal pH'nın düştüğü ve pCO₂, laktat ve eritropoetin değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir (58). Pregestasyonel diyabet olgularında

yapılan bir çalışmada, anormal uterin arter doppler' in pregestasyonel vaskülopati ve kötü perinatal sonuçlar ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle pregestasyonel vaskülopati bulunan olgularda plasental perfüzyon ve fetal iyilik halinin bozulabileceği bildirilmiştir (59). Bu fetuslar yaşına göre büyüktür ve genellikle yaklaşık 35 hafta veya sonrasında doğumdan önce ölürlür (60).

5) Hidramniyos

Diyabetik gebelikler sıklıkla hidramnios ile komplike olsalarda nedeni net değildir. Sıklığı % 6-31 oranında değişir. Parkland hastanesinde yapılan bir çalışmada, diyabetik kadınlarda amniyotik sıvı indeksinin amniyotik sıvı glukoz düzeyi ile paralel seyrettiği saptanmıştır (12). Bu bulgu diyabete eşlik eden hidramniyosun artmış amniyotik sıvı glukoz konsantrasyonunun sonucu olduğuna işaret etmektedir.

6) Fetal Gelişim Kısıtlılığı

Diyabetik gebeliklerde genellikle iri bebek görülmektedir. Ancak özellikle diyabete bağlı retinal, renal vaskülopati veya kronik hipertansiyon gelişen olgularda fetal gelişim kısıtlılığı görülmektedir.

Eğer kan glukoz düzeyi konsepsiyondan önce öglisemik tutulursa, yan etkilerin görülme olasılığı diyabeti olmayan gebelerle eşit bulunmuştur (61).

2.6.2.2. Yenidoğan Üzerindeki Etkileri

1) Respiratuar Distres

Diyabetik anne bebeklerinde 5- 6 kat daha fazla görülür. Esas neden fetal hiperinsülinemidir. İnsülin kortizolün sürfaktan sentezine olan katkısını antagonize eder.

2) Hipoglisemi

Doğum sonrasında plazma glukoz düzeylerinin hızla düşmesi diyabetik anne bebeklerinde sık görülür. Bu, kronik maternal hipergliseminin indüklediği fetal beta hücrelerinin hiperplazisine bağlıdır. Hipoglisemik bebeğin hızla tanınıp tedavi edilmesi önemlidir.

3) Hipokalsemi

Serum kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl nin altında olması olarak tanımlanan hipokalsemi, diyabetik anne bebeklerinin major metabolik bozukluklarından birisidir. Nedeni net olarak açıklanamamıştır.

4) Hiperbilirubinemi

Diyabetik annelerin bebeklerinde indirekt hiperbilirubinemi patogenezi net değildir. Değinen faktörler arasında preterm doğum ve hemolizle birlikte polisitemi bulunmaktadır.

5) Polisitemi

Diyabette vasküler komplikasyonlara bağlı olarak gelişen plasental yetmezliğin oluşturduğu hipoksi nedeniyle fetal eritropoetin artmıştır. Artan eritropoetin %20 - 40 olguda polisitemiye neden olmaktadır.

6) Kardiyak hipertrofi

Bu bebekler tipik olarak makrozomiktir ve bu bebeklerde konjestif kalp yetmezliğine ilerleyen hipertrofik kardiyomyopati olabileceği bildirilmiştir (12).

2.6.2.3. Maternal Etkiler

1) Hipoglisemi

Özellikle ilk 3 ayda görülmektedir. Akut hipoglisemik ataklar şuur kaybına neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

2) Ketoasidoz

İnsülin eksikliğine bağlı olarak, lipoliz sonucu açığa çıkan keton cisimlerinin serum düzeylerinin yükselmesi ile oluşur. Hem fetus açısından, hem de anne açısından riskli bir durumdur. Gebelikte ketonemi çocukta zeka geriliğine neden olur ve bu komplikasyon β -hidroksibutirat seviyesi ile doğru orantılı bulunmuştur (62). Diyabetli bir gebede özellikle kan glukoz seviyesi 200 mg/dl'nin üzerinde olduğunda idrarda keton bakılmalıdır. Klinik olarak karın ağrısı, bulantı ve kusma, poliüri, polidipsi, aseton kokusu, çabuk ve derin solunum, hipotansiyon ve şuur bulanıklığı gözlenir.

3) Enfeksiyon

Normal gebeliklerde, gebeliğin herhangi bir döneminde en az bir kez enfeksiyon geçirme oranı %25 iken, bu oran Tip 1 diyabetiklerde %80'lere çıkmaktadır. Sık görülen enfeksiyonlar vulvovajinal kandidiyazis, idrar yolu enfeksiyonları ve puerperal enfeksiyonlardır. Diyabetik gebelerde asemptomatik bakteriüri görülme sıklığı normal gebelere göre üç kat artmıştır. Pyelonefrit görülme sıklığı yaklaşık %4' tür (12). Yara yeri enfeksiyonu ve yara iyileşmesinde gecikme diyabetlilerde sıktır. Bu hastalarda operasyon öncesi profilaktik antibiyotik verilmesi önerilmektedir.

4) Preeklampsi

Normal gebelerde preeklampsi gelişme riski %8 iken, diyabetik gebelerde bu oran %12'dir. Preeklampsi riski pregestasyonel diabetin süresi ve kan glukoz düzeyinin düzenli olup olmaması ile de ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri <105 mg/dl olduğunda preeklampsi gelişme riski %7,8 iken, >105 mg/dl olduğunda bu oran %13,8'e yükselmektedir (63).

2.6.3. Pregestasyonel Diabetes Mellitus Olgularında Yönetim

Prekonsepsiyon

Erken gebelik kayıplarını ve konjenital malformasyonları önlemek için konsepsiyon öncesi optimal tıbbi bakım ve hasta eğitimi gerekir. Ne yazık ki planlanmamış gebelikler prekonsepsiyonel bakımı olanaksız kılıyor. Bu nedenle diyabetik kadınlar gebeliğe suboptimal glukoz kontrolü ile başlamaktadırlar. ADA insülin ile optimal prekonsepsiyonel glukoz kontrolünü tanımlamıştır. Preprendiyal glikoz seviyesi 70-100 mg/dl ve tokluk değerleri 1. saat sonunda 140 mg/dl'nin altında, 2. saat sonunda 120mg/dl'nin altında olmalıdır. Son 4- 8 haftanın ortalama kan glukoz düzeyini gösteren HbA1c ölçümleri erken metabolik kontrolü değerlendirmede yararlıdır. Malformasyonlar için en belirgin risk %10'u aşan düzeylerdir.

Prekonsepsiyonel ve erken gebelik süresince verilen 400mcg/gün folik asid, nöral tüp defekti riskini azaltmaktadır (12).

Birinci Trimester

İlk görüşmede ayrıntılı bir sistematik muayene yapılır, gerekli tetkikler istenerek organ hasarlarının olup olmadığı değerlendirilir. Öncelikle retinopati ve nefropati araştırılır. Retinopati araştırması için gebe göz doktoruna yönlendirilir. Nefropatinin değerlendirilmesi amacıyla üre, kreatinin, 24 saatlik idrarda total protein ve kreatinin klirensi bakılır. Tiroid problemleri gibi eşlik edebilecek endokrin patolojilerden şüphelenildiğinde TSH, serbest T4 gibi endokrin testler istenir. Tüm gebelere 11-14. haftalarda ikili tarama testi yapılır.

Maternal glisemik kontrol günlük multiple insülin enjeksiyonları ve diyetle alımın düzenlenmesi ile sağlanabilir. Tablo 9’da gebelik sırasında önerilen kapiller kan glukoz düzeyi ölçümünün hedefleri gösterilmiştir.

Tablo 9. Diyabetik kadınlarda gebelik sırasında hasta tarafından ölçülen kapiller kan glikoz hedefleri

Örnek	Kan glikozu (mg/dl)
Açlık	60-90
Yemekten önce	60-105
Yemekten sonra	100-120
0200-0600	60-120
Amerikan Diyabet Birliği(1995)	

Ulusal araştırma konseyinin Maternal Beslenme Komitesi ideal vücut ağırlığına göre 30-35 kcal/kg olan toplam kalori alımını 3 ana öğün ve 3 ara öğün şeklinde tavsiye etmektedir (12).

İkinci Trimester

Onaltı-yirminci haftalardaki maternal serum alfa fetoprotein konsantrasyonları 18-20. haftalardaki ayrıntılı ultrason ile birlikte nöral tüp defektleri ve diğer anomalileri saptamak için kullanılmaktadır. Maternal serum AFP değerleri diyabetik gebeliklerde düşük olabilir ve buna bağlı olarak yorum değişmektedir.

Üçüncü Trimester

Glukoz kontrolünü izlemek ve preeklampsiyi değerlendirmek için haftalık muayene önerilir. Amniyotik sıvı hacminin yanı sıra, hem aşırı hem de yetersiz fetal büyümeyi değerlendirmek için 3-4 hafta aralıklarla seri ultrasonografi yapılır. Fetal iyilik tetstlerine 26.-32. haftalarda başlanır. Antepartum değerlendirme en azından haftalık olarak yapılmalıdır.

Hospitalizasyon diyabeti kontrol altında olmayan ve hipertansiyonu olan gebelere önerilir.

Doğum

İdeal olarak, diyabetik kadının doğumu terme yakın gerçekleştirilmelidir. Gestasyonel yaş kesinse fetal pulmoner maturasyonu saptayacak testler yapılmaz ve doğum tam 38. haftanın sonunda planlanır. Diğerleri için, lesitin/sfingomyelin oranı 38.hafta civarında ölçülür ve eğer 2.0 veya üzerinde ise doğum gerçekleştirilir.

Eğer preterm doğum olursa diyabetli kadınlarda beta-sempatomimetik ilaçlarla tokolitik tedaviden kaçınmak gerekir. Bu tedaviler maternal glukoz kontrolünü anlamlı derecede kötüleştirip ketoasidoza neden olabilir. Benzer şekilde, akciğer maturasyonunu hızlandırmak için kortikosteroid kullanımında da dikkatli olunması önerilmektedir.

White sınıflamasına göre Class B ve C olan aşikar diyabetik kadınlarda iri bebek (>4500 g) nedeniyle travmatize olacak doğumu önlemek için sezeryan doğum uygulanmaktadır.

Doğum sırasında veya doğum sonrasında kapiller veya plazma glukoz düzeyleri sık kontrol edilmeli ve regüler insülin buna göre uygulanmalıdır.

2.7. Gestasyonel Diyabetin Saptanması

2.7.1. Tarama

30 yıldır devam eden araştırmalara rağmen, GDM'nin taranmasına yönelik optimal yaklaşım açısından görüş birliği yoktur. Genel mi yoksa seçici tarama mı kullanılması ayrıca hangi 50 g'lık glukoz test eşiğinin gestasyonel diyabet riskindeki kadınları tanımlamak için en iyisi olduğu tartışılan ana temalar arasındadır. 24.

gebelik haftasından önce hiperglisemi saptanan GDM'li gebeliklerde prognoz aşikar diyabetli gebeliklere benzer olduğundan (31), erken gebelikte GDM tanısı alan gebeler geç gebelikte tanı koyulanlardan daha yüksek risk altındadır (64). Bu nedenle erken tanı bu olgularda anahtar rol oynamaktadır.

Dördüncü Uluslar arası Gestasyonel Diyabet Atölye Çalışması Konferansındaki görüşleri 1998 de Metzger ve arkadaşları adapte etmişlerdir (Tablo10).

Tablo 10. Gestasyonel Diabetes Mellitus için Klinik Tarama ve Risk Grupları (65)

Risk kategorisi ve klinik karakterler	Öneriler
Yüksek risk (biri veya fazlası varsa) Belirgin obezite(BMI>27 kg/m ²) 1.Derece akrabada diyabet öyküsü Glukoz intolerans öyküsü Makrozomik bebek öyküsü glukozüri	İlk antepartum vizite tarama yapılır; gestasyonel diyabet tanısı konmazsa 24-28. haftalar arasında tekrar edilir.
Orta risk Düşük veya yüksek riskli gruba dahil olmayanlar	24-28.haftalar arası tarama yapılır
Düşük risk(tüm kriterler varsa) <25 yaş Düşük riskli ırksal veya etnik gruba ait olmak Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü olmaması Gebelik öncesi ve gebelikte alınan kilonun normal olması Anormal glikoz metabolizması öyküsünün olmaması Kötü obstetrik sonuçlara dair öykü olmaması	Tarama gerekli değildir.

Eğer tarama yüksek riskli hasta grubuna yapılırsa, Davey ve arkadaşları (66), 1000 GDM'li kadından sadece 6'sının tanı almadığını belirtmişlerdir. Pek çok başka çalışmada, eğer tarama sadece yüksek riskli hastalara yapılırsa GDM'li kadınların %43'ünden fazlasının atlanabileceği rapor edilmiştir (67). ADA, tüm gebelere ilk antenatal vizitte risk değerlendirilmesi yapılması ve saptanan riske göre 1998 konferansı kriterlerine uygun olarak tarama yaklaşımında bulunulmasını önermektedir (27).

Genel olarak gestasyonel diyabet taramasının, erken gebelik döneminde glukoz intoleransı olmayan kadınlarda 24-28. haftalar arasında yapılması gerektiği önerilmiştir. Çünkü gebeliğin bu döneminde diabetojenik etkilerin ortaya çıktığı ve bunları tedavi etmek için yeterli zaman olduğu görüşü savunulmuştur (25). Bu değerlendirme bir veya iki basamaklı şekilde yapılabilir.

İki basamaklı prosedür: 50 g'lık glukoz yükleme testinin ardından eğer sonuçlar daha önce belirlenen eşik değerin üzerinde ise 100 g'lık oral glukoz tolerans testi yapılır.

Tek basamaklı test: 50 g yükleme testi yapmadan 100 g testin direkt uygulanmasıdır. Son zamanlarda bu tarama için 75 g 2 saatlik OGTT önerilmiştir (65). İki basamaklı yöntem kullanıldığında son yemeğin zamanı veya günün hangi saati olduğuna bakılmaksızın yapılan 50 g'lık glukoz yüklemesinden 1 saat sonra plazma glukozu ölçülür. ADA cut-off değeri olarak 140mg/dl'yi (7.8mmol/L) önermektedir. Böylece GDM'li kadınların %80'ini tespit edilebileceğini belirtmiştir. Q' Sullivan cut-off değeri olarak 140mg/dl almış ve sensitivitesini %79, spesifitesini %87 olarak belirtmiştir (68). Bir çalışmada cut-off değeri olarak 130mg/dl alınır, GDM'li kadınların %90'ının tespit edilebileceği belirtilmiştir (69, 70). 50 g glukoz tarama testi için de problemler belirtmişlerdir. Bunlar yanlış pozitif sonuçların fazla olması (71) ve sensitivitesinin en iyi olarak %86 olmasıdır (72). 100 g'lık tanısal glukoz tolerans testinin yorumu için önerilen kriterler tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 11. 100 g OGTT ile koyulan GDM tanısında American College of Obstetricians and Gynecologists'in Kriterleri,1994 (12)

Ölçümün zamanı	Plazma glikozu (mg/dl)	
	Ulusal diyabet veri grubu(1979)(NDDG)	Carpenter ve Couston(1982)
Açlık	105	95
1.saat	190	180
2.saat	165	155
3.saat	145	140

Diğer tarama testleri arasında açlık kan glukozu ve rastgele alınan kan glukozu yer alır. Bu testler uygulanması kolay oldukları için popülerdir, fakat

sensitivite ve spesifitelerinin inandırıcılıkları hakkında eksiklikleri olduğu gösterilmiştir (73). Genel olarak açlık glukoz değeri için cut-off değer 126 mg/dl(7mmol/L) ve rastgele kan şekeri için cut-off değer 200mg/dl kullanılmaktadır (73). Perruchini ve arkadaşları cut-off değer olarak 85mg/dl (4.8mmol7L) aldıkları zaman en uygun spesifite (%76) ve sensitivite (%81)'ye ulaşıldığını belirtmişlerdir (74).

Sık kullanılmayan tarama testleri arasında glikozile hemoglobin, kapiller kan glukoz ölçümü, glukozüri, kan fruktozamin ölçümü ve fetal karın çevresi ölçümü yer alır.

2.7.2. Tanı Kriterleri

GDM'nin kesin tanısı için uygun, uluslararası kabul görmüş kriterler bulunmamaktadır. WHO 2 saatlik 75 g testi önermekte (75) ve Carpenter ve Coustan'ın eşik değerlerini uygun görmektedir. ABD'de ise 100 g kullanılarak yapılan 3 saatlik OGTT altın standarttır.

Bu test için şartlar çok ağırdır. Üç gün süresince hastalar en az günlük 150 mg karbonhidrat almalı ve testten 8-14 saat öncesinde hastaların yemesi ve su hariç bişeyler içmesine izin verilmez. Testten 12 saat öncesine kadar sigara içilebilir. İlk açlık şeker ölçümünden önce hasta 30 dk dinlendirilir. İlk ölçümden sonra hastalar 100 g glikozu 5 dak içinde içer. Bitirdikten 1 saat, 2 saat ve 3 saat sonrasında kan glukoz düzeyleri ölçülür. Ölçümler arasında hastanın sigara içmesine, yürümesine izin verilmez. Son ölçümden sonra hastalara rebound hipoglisemiye girmemesi için bişeyler yedirilir (76, 77). ACOG eşik değerler konusunda ise hem Carpenter ve Coustan'ın hem de NDDG'nin eşik değerlerinin kullanılabileceğini bildirmektedir. GDM tanısı iki değer karşılandığında veya aşıldığında konulur.

100 g'lık OGTT'nin şartları ağır olduğundan, daha düşük glukoz dozuyla yüklemeye karşı bir eğilim doğmuştur. Amerika dışında en sık kullanılan OGTT 75 g glukoz solüsyonudur. Tablo 12 de 75 g OGTT ye göre GDM tanısı için eşik değerler gözlenmektedir.

Tablo 12. 75 g OGTT'ye göre GDM Tanısı için Çeşitli Eşik Değerler (25)

	Açlık	1.saat	2.saat
75 g OGTT WHO	126mg/dl veya 7.0 mmol/L		140mg/dl veya 7.8mmol/L
75 g OGTT ADA	95mg/dl veya 5.3mmol/L)	180mg/dl veya 10mmol/L	155mg/dl veya 8.6mmol/L
75 g OGTT CDA	95mg/dl veya 5.3mmol/L	190mg/dl veya 10.6 mmol/L	160mg/dl veya 8.9mmol/L
CDA:Canadian Diabetes Association			

75 veya 100 g OGTT'de bir değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşımda da görüş birliği yoktur. OGTT'de tek değerde anormallik saptanırsa 32. haftada testin tekrarlanması klasik bilgi olsa da bu hastalarda makrozomi ve polihidramnios riskinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur. 50 g glukoz tarama testinin anormal fakat 100 g OGTT'nin normal olduğu vakalarda da % 11 -12 oranında makrozomi saptanmıştır (13).

GDM'li kadınlara doğumdan 6 hafta sonra glisemik durumlarını araştırmak için 75 g OGTT yapılması önerilmektedir.

2.7.3. GDM'nin Maternal ve Fetal Etkileri

Aşkar diyabetli kadınlardan farklı olarak fetal anomaliler artmıştır. Benzer şekilde aşkar diyabetli kadınların gebelikleri fetal ölüm açısından daha fazla risk altında iken sadece postprandiyal hiperglisemisi olanlar için bu tehlike o kadar belirgin değildir. Aksine, açlık kan şekeri yüksek olan gestasyonel diyabetli kadınlar (class A2) aynı aşkar diyabetliler gibi açıklanamayan ölü doğumlarla ilişkilidirler (12). Diyabetik gebelerde makrozomi, RDS, polisitemi, hiperbilirubinemi, hipoglisemi, hipokalsemi gibi neonatal morbiditeler normal gebelere göre daha sık görülür. Bu artış pregestasyonel diyabetlilerde daha fazladır (78).

Kötü maternal etkiler arasında hipertansiyon sıklığı ve sezeryan doğum oranındaki artış sayılabilir. En önemli fetal etki makrozomidir.

Makrozomi

GDM ile ilişkili en yaygın problemlerden biridir. Fakat makrozominin tanımında hala belirsizlikler mevcuttur. Pek çok araştırmacı makrozomi için doğum ağırlığı cut-off değerini 90 persantilin üstü veya 4000 g'ın üstü (79) olarak tanımlamaktayken, bazıları da 4500 g'ı kullanmaktadır (80). Makrozomi'nin (>4000 g) insidansı GDM'li kadınlarda %16-%29 iken (81), normal kadınlardaki insidansı %10 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, 4000 g'ın üzerinde doğan bebeklerin annelerinin %10'unda GDM tespit edilmiştir (82).

Diyabetik anne fetuslarında sıklıkla gözlenen makrozomi, beyin dışındaki pek çok fetal organı etkiler. Bu fetusların özellikle omuz ve gövdelerindeki aşırı yağ birikimi bu fetusları omuz distosisine yatkın kılmaktadır. Ayrıca brakial pleksus yaralanmaları ve klavikula kırıkları da makrozominin yol açtığı doğum travmalarıdır.

Bu bebeklerdeki makrozomi maternal hiperglisemiden kaynaklanan fetal hiperinsulinemi ile uyarılan aşırı somatik büyüme arasındaki ilişki ile uyumludur. Fetal hipertrofik büyüme hızı özellikle gebeliğin ikinci yarısında artmaktadır. Bu dönemdeki maternal hiperglisemi (özellikle postprandial hiperglisemi) fetal hiperinsulinemiye yol açar ve fetal büyüme tetiklenir. Makrozomi tanısı için üzerinde anlaşılan bir kriter (kimine göre 4000 g, kimine göre 4500 g) olmadığından artık makrozomi yerine gebelik yaşına göre büyük (large for gestational age, LGA) terimi (bebek ağırlığının gebelik yaşına göre >%90 persentilin üzerinde olması) daha sık kullanılmaktadır (83).

Sezeryan Doğum

Makrozomik fetuslarda sezeryan doğum, müdahaleli doğum ve doğum travmaları artmıştır.

Omuz Distosisi ve Doğum Travması

GDM'li kadınların bebeklerinde, makrozomiye bağlı artmış doğum travmaları daha sık görülür. Omuz distosisine bağlı klavikula kırıkları ve brakial pleksus yaralanmaları artmıştır.

Brakial pleksus yaralanmasının sıklığının, artmış doğum ağırlığı, operatif doğum ve glukoz intoleransı ile arttığı gösterilmiştir (84). Brakial pleksus

yaralanması %5-%22 kalıcı sekel ile giden, çok ciddi bir komplikasyondur (85). Yine de bütün bu komplikasyonlara rağmen, omuz distozisi ve brakial pleksus zedelenmesinden korunmak için profilaktik sezeryan önerilmemektedir (86).

Neonatal Metabolik Problemler

Artmış neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi ve polisitemi ile ilişkilidir. Jensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, GDM'li kadınların bebeklerinin %24'ünde hipoglisemi görülürken, normal gebelerin hiç birisinde görülmemiştir (87).

Hipertansiyon/Preeklampsi

Yapılan bir çalışmada GDM'li kadınların %20'sinde hipertansif hastalıklar izlenirken, kontrol grubunun %11'inde izlenmiştir (87). GDM tedavisinin gebelikte hipertansif hastalıkların insidansını azaltmadığı da bildirilmiştir.

GDM ile İlişkili Diğer Komplikasyonlar

GDM'li hastalarda prematür doğumun sık olup olmadığı çok açık değildir.

Üçüncü ve dördüncü derece yırtıklar da GDM ile ilişkilidir, fakat GDM'nin bu komplikasyonların sıklığını arttırdığına dair çok az yayın bildirilmiştir.

GDM' nin Anne ve Bebek Üzerindeki İleri Dönem Etkileri

GDM'li kadınların çocuklarında hayatlarının ileriki dönemlerinde Tip 2 DM ve obezite gelişme riski artmıştır (88). Ve bu çocuklarda nörofizyolojik problemler için artmış risk saptanmıştır (89).

2.7.4. GDM Olgularında Yönetim

Tedavinin ana amacı tüm kadınlarda glukoz seviyelerini gebelik için normal kabul edilen sınırlarda tutabilmektir. Sadece açlık kan şekeri değerlerinin değil, postprandial glukoz değerlerinin de normal olması hedeflenir.

GDM tedavisi diyet, egzersiz ve gerektiğinde insülin tedavisinden oluşur.

Diyet

Diyet tedavisi GDM tedavisinde köşetaşıdır. Böyle bir tedavinin amacı:

1. Anne ve bebek için gerekli olan besinleri sağlamak
2. Glukoz düzeyini kontrol etmek
3. Açlık ketozisini önlemektir.

Diyetin GDM'ye etkisini gösteren az sayıda çalışma vardır. Yinede ADA'nın GDM'liler için önerdiği Medical Nutrition Therapy'e destek sağlayan bir çalışmada, GDM'li 215 kadın iki gruba ayrılmış. Bir grup MNT, diğer grup standart terapi almıştır (90). MNT grubundaki çok az kişi insülin tedavisine ihtiyaç duymuştur (%24,6 vs %31,7, p=0,05).

Bir başka çalışmada, glukoz düzeyi düşük diyet alan kadınların bebekleri hem daha hafif doğmuş(3408 vs 3644 g) hem de gestasyonel yaşa göre büyük bebek doğurma insidansları azalmıştır (91). Açlık kan şekeri düzeyi 105mg/dl nin altında veya 2 saatlik postprandiyal kan şekeri düzeyi 120mg/dl ve altında tutulamıyorsa genellikle insülin tedavisi önerilmiştir (12). Amerikan Diyabet Birliği diyet tedavisi ile açlık kan şekeri düzeyi 105mg/dl veya altında, postprandiyal 1.saat 155mg/dl, 2.saat 130mg/dl altında tutulamıyorsa insülin tedavisi önermektedir (69). Bazı çalışmalarda ultrason ile ölçülen fetal karın çevresi ölçüsü 75 persantilin üzerinde ise insülin tedavisi önerilmektedir (92).

Egzersiz

Tip 2 diyabetli insanlarda düzenli fiziksel aktivitenin insülin duyarlılığını arttırdığına, kilo kaybını kolaylaştırdığına ve dolayısıyla glukoz kontrolünü iyileştirdiğine dair yeterli kanıt vardır. Pek çok küçük çalışma GDM yönetiminde egzersizin yararını ortaya koymuştur. Jovanovic-Petersen GDM'li 19 kadını yalnız diyet alanlar ve diyet ile 6 hafta boyunca haftada 3 gün 20 dakika aerobik egzersiz yapanlar diye randomize etmişler (93). Bu çalışmaya göre fiziksel aktivite, düşük açlık glukoz düzeyleri, glukoz testine düşük glukoz yanıtı ve düşük HbA1c düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Otuziki kadından oluşan randomize bir çalışmada haftada 3 gün egzersiz yapanla yapmayanlar karşılaştırılmıştır. Egzersizin postprandiyal glukoz düzeylerini ve açlık glukoz düzeylerini düşürdüğü ve insülin tedavisi ihtiyacını geciktirdiği ortaya koyulmuştur (94, 95). Bundan dolayı eğer GDM'li kadınların medikal veya obstetrik kontraendikasyonları yoksa ılımlı şiddette fiziksel

aktivite önerilmektedir. Özellikle de üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler önerilmektedir.

İnsülin

Gestasyonel diyabet tedavisinde kullanımı herkesçe kabul edilen fetusa ilişkin morbiditeyi azaltan tek ilaç insülin'dir. İnsan insülinleri normalde plasentayı geçemezler. GDM hastalarının %15-20 kadarı diyet tedavisine iyi uyulmasına rağmen yeterli glukoz kontrolü için insüline ihtiyaç gösterir. GDM'li hastalarda insülin tedavisi preprandiyalden çok postprandiyale göre yapılırsa glikoz düzeyleri daha iyi kontrol edilir. Yapılan bir çalışmada postprandiyal şeker takibinin, preprandiyal takipten üstün olduğu gösterilmiştir. Çünkü anlamlı ölçüde daha iyi kan şekeri kontrolleri sağlanmış ve neonatal hipoglisemi(%21'e karşılık %3), makrozomi(%42'ye karşılık %12) ve distozi için gerek duyulan sezeryan doğum oranları (%39'a karşılık %24) azalmıştır (12).

Tablo 13'de etkisinin ortaya çıkma süresi, pik süresi ve toplam etki sürelerine göre değişik insülin formları gösterilmiştir.

Tablo 13. İnsülin formulasyonları (96)

	Etki başlama zamanı	Pik	süre
lispro	15-20 dk	1-2 saat	4 saat
regüler	30-60 dk	2-4 saat	4-6 saat
NPH	1-2 saat	5-7 saat	10-12 saat
lente	1-2 saat	10-12 saat	14-18 saat
Ultra lente	1-2 saat		20-24 saat

İnsülin 3 farklı formda bulunur: Kısa etkili (regüler ve lispro), orta etkili (lente ve NPH) ve uzun etkili (ultra lente). Bazı çalışmalarda hızlı etkili insülin analogları regüler insülinle karşılaştırılmıştır. Hepsi de hızlı etkili analogların GDM tedavisinde regüler insülin kadar etkili olduğunu göstermiştir. Yalnız bir çalışmada aspart insülin bir hastada kordon kanında tespit edilmiştir (97). Uzun etkili analogların (glargine) bilgilerine bakıldığında, kısa etkili insülinler kadar açık değildir.

Eğer bir gebede açlık hiperglisemisi var, postprandiyal glisemi yoksa yatmadan önce 0.2 ü/kg/gün orta etkili NPH dozu ile tedaviye başlanması önerilir. Eğer postprandiyal hiperglisemi varsa o zaman yemek öncesi kısa etkili insülinler yemekteki her 10 gr karbonhidrata 1 ünite dozunda olacak şekilde verilebilir. Eğer hem açlık hem de postprandiyal seviye yüksekse Tip 1 DM'deki protokol gibi dört enjeksiyonlu rejime geçilir. Tablo14 de başlangıç insülin dozları görülmektedir.

Tablo 14. Dört Enjeksiyonlu İnsülin Rejiminde Başlangıç İnsülin Dozları (96)

Zaman	Total insülin doz oranları	
	NPH	Regüler
Kahvaltı öncesi	5/18	4/18
Öğle yemeği öncesi		3/18
Akşam yemeği öncesi		3/18
Yatma zamanı	3/18	

Gün içindeki toplam doz hastanın o zamanki kilosuna ve gebelik haftasına göre değişir. 1.-18. gebelik haftalarında gebenin o andaki kilosuna 0,7 ünite ile; 18-26. gebelik haftalarında 0,8 ünite ile; 26-36. haftalarda 0,9 ünite ve 36-40. haftalarda 1 ünite ile çarpılarak bulunur.

GDM'li kadınlar evde kan glukoz takiplerini yapabilmelidirler. Diyetle kontrol edilen GDM'de kan şekeri bakılma sıklığı günde 4 kez iken (açlık ve yemeklerden 1 saat sonra), insülin kullanan gebelerde bu sıklık 6'dır (her yemekten önce ve 1 saat sonra) (98). Fakat bazı klinisyenler diyetle regüle olan GDM'li kadınlarda açlık ve postprandiyal glukoz düzeylerine haftada bir kez bakılmasını yeterli görmektedirler.

Oral antidiyabetiklerin kullanımı ile ilgili bilgiler tartışmalıdır. Çoğu ajan plasentadan geçtiği için gebelikte güvenli bulunmamıştır. Çoğu ülkede, bu ilaçların gebelikte kullanımını uygun bulunmamakta ve kadınlar gebelikten önce bu ilaçları kullanıyorlarsa gebelikte ilaçların kesilmesi önerilmektedir (99). Yinede yakın zamanlarda yapılan denemeler, gliburide ve metformin'in gebeliğe kısa dönemde zararları olmadığı konusunda yol göstermektedir.

Gliburide

Amerikan araştırmacılar GDM'nin ilk basamak farmakolojik tedavisinde insülinin yerini gliburide'nin aldığını ifade etmişlerdir (100). Randomize kontrolü bir çalışmada, GDM'li 404 kadın gliburide ve insülin tedavisi almıştır (101). Her iki grupta da glisemik kontrol düzeyleri benzer bulunmuştur (ortalama glikoz düzeyi gliburide'le 5,9mmol/l, insülin ile 5,9mmol/l). Gliburide ile tedavi edilenlerin sadece %4'ünde yetersiz glisemik düzey oluşmuş ve insülin tedavisine geçilmiştir. Makrozomi, neonatal hipoglisemi, yenidoğan bakım ünitesine ihtiyaç, fetal anomaliler yönünden iki grup arasında fark saptanmamıştır. Maternal hipoglisemi gliburide grubunda daha düşük bulunmuştur (%2 vs %20). Ayrıca neonatal kord kanında gliburide saptanmamış ve her iki grup kord insülin seviyeleri benzer ölçülmüştür. Başka çalışmalarda gliburide, makrozomi, neonatal hipoglisemi veya diğer neonatal komplikasyonları önlemede etkili olmadığı için insülin tedavisinden daha az etkili bulunmuştur (102).

Metformin

Pek çok çalışmada, Tip 2 DM'li gebelerde metformin kullanımı ile ilgili çelişkili bilgiler sunulmuştur (103, 104). Metformin'in GDM çalışmasında 751 GDM'li kadın randomize olarak insülin veya metformin tedavisi almıştır (105). Metformin alan grup günlük maximum 2500 mg doza rağmen hedef glukoz düzeyine ulaşamadıysa, ek insülin tedavisi almıştır. Neonatal hipoglisemi, respiratuar distres, fototerapi ihtiyacı, doğum travması, 7'den düşük apgar skorları ve prematürite bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre araştırmacılar metformini GDM tedavisinde güvenli ve etkili bulmuşlardır. Yine de bir çalışmada, metforminin GDM tedavisinde güvenilirliği ve etkisinin gerçekçiliği güçlü bulunmamıştır (106).

Diğer Oral Antidiyabetik Ajanlar

Yapılan bir çalışmada GDM'li kadınlar insülin, gliburide ve acarbose gruplarına ayrılmıştır (107). Acarbose grubunun %42'si etkili glukoz kontrolünde yetersiz kalmış ve insülin tedavisine ihtiyaç duymuştur. LGA insidansı acarbase grubunda %10,5, insülin grubunda %3,7 ve gliburide grubunda %25 (p:0,006)

bulunmuştur. Neonatal hipoglisemi oranı insülin grubuyla aynı, gliburide grubundan düşük bulunmuştur.

Antepartum İzlem

Diyabetik gebelerde asemptomatik bakteriüri görülme sıklığı üç kat artmıştır. Bu nedenle başlangıçta idrar kültürü alınmalı ve pozitif gelirse uygun tedavi verilmelidir (108).

GDM'si olan kadınlarda morbidite, artmış hipertansif hastalığa bağlıdır. Bu nedenle özellikle gebeliğin ikinci yarısında kan basıncının, kilo alımının ve idrarda proteinürinin dikkatli takibi gerekmektedir.

Fetal anomali açısından detaylı ultrasonografiler önerilmektedir.

Fetal hareketlerin anne tarafından izlemi ve fetal kardiyotokografi bu gebeliklerde intrauterin ölümü azaltmak için önerilmektedir. Eğer hareketlerde bir azalma olursa veya nonstress test (NST)'de nonreaktif pattern izlenirse biyofizik profili yapılmalıdır. Diyabeti regüle edilemeyen, vasküler hastalığı olan ve sigara kullananlarda NST izlemine 32.haftada başlanması önerilmiştir (109) ve sıklığı haftada iki kez olarak belirtilmiştir. İnsülin kullanan GDM'lilerde NST 32.-36. haftalar arası haftada bir kez, bu haftalardan sonra haftada iki kez önerilir ve amnion sıvı indeksi ölçümü eklenir. Diyetle regüle GDM'lilerde haftalık NST ölçümlerine 36.haftada başlanması önerilmektedir.

Ek bir risk yoksa ve glisemik kontrol sağlanmışsa, fetal gelişim normalse (makrozomi yoksa) doğum eyleminin spontan başlaması beklenebilir. Buna karşılık, vasküler hastalığı olanlarda eğer hipertansiyon kötüleşirse veya fetal büyüme geriliği varsa termden önce doğum gerçekleştirilmelidir. Bazı yazarlar 38.-39. haftada doğum için indüksiyon önermekte ve bir çalışmada omuz distosisi riskini %10'dan %1,4'e indirdiği belirtilmiştir (110). Fakat yakın zamanda ki cochrane database metaanalizine göre omuz distosisi indüksiyon alan grupta ve bekleme tedavisi alan grupta eşit oranda bulunmuştur (111). Doğum zamanlaması ile temel kaygı, diyabetik anne bebeklerinin maturiteye geç ulaşıyor olması ve daha fazla RDS riski taşıyor olmalarıdır. Bu risk glisemik kontrol düzeyi ile yakından ilgilidir. Glisemik kontrolü iyi sağlanmış gebeliklerde bu risk ortadan kalkmakta ve RDS riski 38,5

haftada diyabetik olmayan gebeliklerdekine eşitlenmektedir. Bir çalışmada 37 haftadan sonra hiçbir RDS olgusuna rastlanmamıştır (112).

Elektif indüksiyonun yapıp yapılamayacağını veya ne zaman yapılacağını belirleyen en önemli parametre serviksin durumudur. Pratikte insülin bağımlı diyabetik gebeliklerin çoğunda 40. gebelik haftasından sonra servikal olgunlaşma kendiliğinden olmadığında prostaglandin ile indüksiyon uygulanmaktadır. 40. gebelik haftasından sonra indüksiyon uygulanmayan gebelikler çok dikkatli ve sık aralıklarla takip edilmelidir.

GDM tek başına sezaryen veya 38. haftadan önce doğurtulma endikasyonu değildir (113). Makrozomiden şüphelenilirse veya serviks prostaglandinlere cevap vermiyorsa sezaryen düşünülmelidir. ACOG 4500 g üzerindeki olgularda kalıcı brakial pleksus hasarı riskinde artış olduğundan sezaryen ile doğumu önermektedir.

İntrapartum İzlem

Doğumda glukoz seviyesinin 100 mg/dl de tutulması neonatal hipoglisemiye önleyecektir. Eylemde olan tüm hastalara 125ml/st hızında ringer laktat solüsyonu infüzyonu yapılır. Glukoz seviyeleri 70-100 mg/dl arasında tutulmalı ve kan glukoz seviyeleri 2-4 saatte bir ölçülmelidir. İnsülin kullananlarda 250 ml saline solüsyonuna 25 ünite regüler insülin eklenerek 0,1 ünite/ml dilüsyonunda 0,5-2,0 ünite/saat hızında devamlı infüzyon yapılabilir (108).

Postpartum İzlem

İnsülin kullanan GDM hastası, postpartum aşikar bir hiperglisemisi olup olmadığını anlaşılması için glukoz takibine alınır. Ciddi hiperglisemisi olmadıkça (200-250mg/dl) insülin tedavisi endike değildir (96).

Gebeliğinde GDM tanısı alan kadınlar, bundan sonraki dönemde diyabet gelişimi konusunda bilgilendirilmelidir. Eğer gebelikte açlık hiperglisemisi olan kadınlarda, diyabetin postpartum sebat etmesi olasılığı daha fazladır. Dördüncü atölye çalışması konferansı sonucunda gestasyonel diyabeti olduğu tespit edilen kadınlara doğum sonrası 6.-12. haftalar arasında 75 g'lık oral glukoz testi uygulanması önerilmiştir. Yine Metzger'in yaptığı bir çalışmada doğumdan sonraki ilk 6 ile 12 haftalar arasında ve sonrasında yılda bir kere OGTT yaptırımları

önerilmiştir (114). Sonraki gebeliklerde de gestasyonel diyabetin tekrarı 30 kadından 20'sinde rastlanan bir durum olmuştur (12). İlginç olarak daha önce gestasyonel diyabeti olan ama sonraki gebeliklerinde glukoz toleransı normal olan kadınlarda perinatal sonuçlar; doğum kilosu, makrozomi, doğum şekli ve neonatal komplikasyonlar açısından düzelme göstermemiştir (115). GDM öyküsü olanların, ileride daha erken yaşta kardiyovasküler hastalıklara yakalandığı görülmüştür (116).

Düşük doz oral kontraseptifler gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda güvenle kullanılabilir.

2.8. Adiponektin

Adiponektin 30 kilodalton (kDa) ağırlığında, yağ dokusundan salgılanan ve dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan adipokindir. GBP28, ACRP30 olarak da bilinir. Metabolik sendromda anahtar rol oynar (117). Plazmada 2000-30000 nanogram(ng)/mililitre(ml) seviyesinde bulunur. Adiponektin yağ dokusundan salınan fizyolojik olarak aktif polipeptid bir hormondur ve insülin hassasiyetini artırıcı, antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellikler sergiler (118).

Adiponektin globüler ve kollajen komponentlerden oluşur. Sentezlendikten sonra trimer şekline döner, son olarak 4-6 trimer içeren polimer halini alır. Hem trimer, hem de polimer şekline dolaşımda rastlanırken, monomer yapı dolaşıma katılmaz. Adiponektinin globüler kısmı, dizilimi hariç, yapısal olarak Tümör nekrozis faktör alfa'ya çok benzer. Adiponektinin hem bütün, hem de globüler yapısı biyolojik olarak aktif kabul edilir ve iki şeklin benzer aktivite gösterip göstermediği ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Adipositler, adiponektinin en önemli kaynağı olmasına rağmen, obez insanlarda leptin gibi, adiponektin düzeylerinde artış olmamaktadır. Aksine, obezlerdeki adiponektin düzeyleri düşük ve anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek olarak bulunmuştur. Adiponektin kas ve karaciğeri hedef alan insülin düzenleyicisi rolü üstlenir. Karaciğerdeki glukoz üretimini ve insülin rezistansını yağ asit oksidasyonunu arttırarak azaltır (119). Adiponektinin düzenlenmesi biraz kompleksdir, örneğin beslenme durumundan etkilenebilir.

Adiponektin düzeyi BMI, insülin rezistans indeks ve triaçilgliserol ile ters ilişkili, hdl ile pozitif ilişkilidir (120). Adiponektin adipoz dokudan TNF- α salınımını

suprese eder. TNF- α da insülin direncine katkıda bulunur (121). Adiponektin düzeyleri sigara içenlerde, KAH olanlarda ve PCOS'u olan kadınlarda düşük bulunmuştur (11). Ayrıca araştırmacılar yakın zamanda plasma adiponektin düzeyinin kilo alımıyla arttığını, kilo kaybıyla azaldığını rapor etmişlerdir (122). Düşük plasma adiponektin düzeyleri gelecekte gelişecek insülin direncini haber verirken, yüksek basal değerlerin sonradan gelişecek Tip 2 DM'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (123). Ayrıca hipoadiponektinemi GDM'nin patogenezi ve makrosomi ile ilişkili bulunmuştur (124).

Hipoadiponektineminin ilişkili olduğu durumlar:

- 1) Obezite
- 2) İnsülin rezistansı
- 3) Tip 2 DM
- 4) Metabolik sendrom
- 5) Dislipidemi
- 6) Kardiovasküler hastalıklar
- 7) Hipertansiyon
- 8) Sex hormonları(androjen, testesteron)
- 9) Oksidatif stres
- 10) Karbonhidrattan zengin diyet

Adiponektin düzeylerinin arttığı durumlar:

- 1) Anjiotensin 2 reseptör blokerleri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
- 2) Kalp yetmezliği
- 3) Böbrek yetmezliği
- 4) Kilo kaybı
- 5) Diyet faktörleri(saya proteini, balık yağı) (125- 127)

Bunlara rağmen adiponektin ve gebeliğin indüklediği insulin direnci hakkında elde edilebilir çok az bilgi vardır. Ayrıca hipoadiponektineminin GDM'nin patolojisiyle ilişkili olup olmadığı çok iyi dökümente edilememiştir.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma Modeli

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne Ağustos 2008 ile Ağustos 2009 tarihleri arasında ilk trimesterde başvuran, daha önceden bilinen Tip 1 DM veya Tip 2 DM öyküsü olmayan 300 gebe tarandı. Rutin gebelik takipleri sırasında, 24.-28. gebelik haftaları arasında tüm hastalara iki aşamalı OGTT yapıldı. 100g OGTT sonuçları Carpenter ve Coustan'ın kriterlerine göre (0.saat >95mg/dl, 1-h, 2-h ve 3-h sırayla >180mg/dl, 155mg/dl ve 140mg/dl) iki veya üzeri pozitif değer alanlara GDM tanısı konuldu. 31 gebede GDM tespit edildi. Çalışmadaki kitlerin yetersizliğinden dolayı rastgele 25 GDM'li, kalan sağlıklı gebeler içinden de rastgele kontrol grubu seçildi. Çalışmaya toplam 50 (25 GDM ve 25 Kontrol) hastayla devam edildi. Çoğul gebeliği olanlar, tedavi edilmemiş endokrin hastalığı olanlar (hipotiroidi, hipertiroidi), kronik hipertansiyonlular, kan insülin ve glukoz düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan gebelerin, fizik muayeneleri ve fetusların USG'leri yapıldı. Gebelik haftası, son adet tarihine ve erken USG ölçümlerine göre hesaplandı. Takip edilen gebelerin yaş, kilo, boy, özgeçmiş, soygeçmiş ve mevcut gebeliğin öyküsü gibi geniş anamnezi alındı.

3.2. Laboratuvar Yöntemleri

İlk trimesterde kontrole gelen gebelerden 15 cc venöz kan alındı, santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra, hepsi aynı anda çalışılmak üzere, -80 derecede saklandı. 24.-28.haftalar arasında gebelere iki aşamalı glukoz tarama testi yapıldı. 50 g glukoz yükleme testi sonucu Carpenter ve Coustan'a göre >135mg/dl üzerinde olunca, gebelere 100g OGTT yapıldı. OGTT için 8-12 saat açlıktan sonra kan örnekleri saat 08:00'den itibaren 0., 1., 2. ve 3. saatlerde alındı. Test sonucu Carpenter ve Coustan'ın kriterlerine göre (0.saat >95mg/dl, 1-h, 2-h ve 3-h sırayla >180mg/dl, 155mg/dl ve 140mg/dl) iki veya üzeri pozitif değer alanlara GDM tanısı konuldu.

Daha sonra GDM ve kontrol grubunun HOMA_IR indeksleri hesaplandı.(açlık plasma insülin (mcgU/ml) × açlık plasma glukoz(mmol/l)/ 22,5). Biz çalışmamızda glukoz birimi olarak mg/dl'yi kullandık. HOMA indeksini hesaplamak için değerleri 0.055 ile çarparak mmol/l'ye dönüştürdük.

Gebelerin adiponektin düzeyleri Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) esasına dayalı kit (AssayMax Human Adiponectin ELISA Kit catalog no: EA2500-1) ile ölçüldü. Adiponektin düzeyleri ng/ml birimiyle verildi.

İnsülin değerleri chemiluminescence metodu kullanılarak, glukoz değerleri heksokinaz metodu kullanılarak hesaplandı.

Adiponektin, HOMA, APS ve GCT eşik değerleri için posttest olasılıklar hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows release 11.5 paket programında yapılmıştır. Kontrol ve GDM gruplarının karşılaştırmasında ölçümle belirtilen değişkenler için Student's t testi, sayımla belirtilen değişkenler için Khi-Kare testi kullanılmıştır.. Adiponektin, APS ve HOMA-IR için kontrol ve GDM gruplarını en iyi ayırt eden değeri bulabilmek için ROC (Alıcı işlem karakteristiği) analizi uygulanmıştır. GDM üzerine değişkenlerin etkilerini tespit etmek amacı ile tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Ayrıca ROC analizi uygulanan değişkenler için tarama testi sonuçları verilmiştir.

Tanımlayıcı değerler olarak kategorik verilerde sayı ve yüzdeler, ölçümle belirtilenler ise aritmetik ortalama ve standart sapma cinsinden verilmiştir

İstatistiksel anlamlılık sınırı 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılanlarda 50 gr OGTT sonucu eşik değer olarak 135 mg/dl ve üstü olarak aldığımızda 75 gebeye 100 g OGTT yaptık. OGTT sonucunda 31 hastada GDM saptadık.

Eğer eşik değer olarak 140mg/dl alsaydık 45 hastaya 100g OGTT yapılacaktı ve sonuçta 26 hastada GDM tespit edilecekti. İki eşik değerın karşılaştırması Tablo-15’de gösterildi.

Tablo 15. 50 g GCT sonuçlarında eşik değer olarak 135mg/dl ile 140mg/dl’nin karşılaştırılması

N:300	Eşik değer ≥ 135	Eşik değer ≥ 140
100g OGTT sayısı	75	45
GDM	31	26

Kontrol ve GDM’li grupların demografik özelliklerine baktığımızda, her iki grup arasında, yaş(28,24 \pm 4,17-29,84 \pm 3,75), gebelik öncesi BMI (25,73 \pm 2,73–26,26 \pm 2,63), aile diyabet öyküleri, sigara içme öyküleri ve makrozomik bebek doğurma öyküleri yönünden anlamlı fark saptanmadı (Tablo16).

İki grup arasındaki biyokimyasal parametrelere bakıldığında;

GDM’li kadınların serum adiponektin düzeyleri (5998 \pm 1287 ng/ml) sağlıklı gebelerle (9285 \pm 1751 ng/ml) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,001).

Sağlıklı gebelerdeki HOMA-IR skorları 1,45 \pm 0,68 iken, GDM’lilerde 3,73 \pm 1,30 saptandı. Ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Ayrıca açlık kan şekeri ve açlık insülin değerleri de GDM’li gebelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Her iki grubun laboratuvar verileri Tablo 16’da özetlendi.

Tablo 16. GDM ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Biyokimyasal Özellikleri

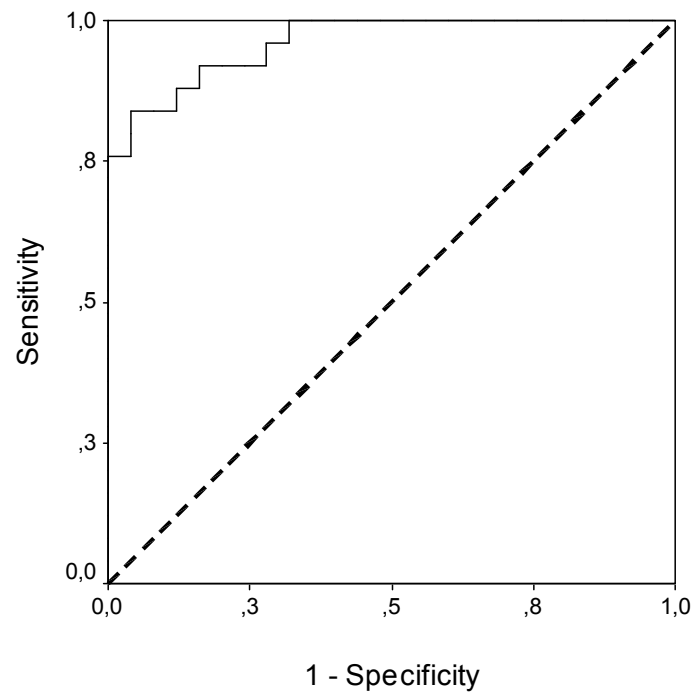
Değişken	Kontrol (n=25)	GDM (n=25)	P
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş	28,24±4,17	29,84±3,75	>0,05
Gebelik öncesi BMI(kg/m ²)	25,73±2,73	26,26±2,63	>0,05
Aile diyabet öyküsü	3	5	>0,05
Makrozomik doğum öyküsü	2	3	>0,05
Adiponektin (ng/ml)	9285±1751	5998±1287	<0,001
HOMA indeks	1,45±0,68	3,73±1,30	<0,001
Açlık kan şekeri (mg/dl)	80,04±17,42	96,04±15,59	<0,001
Açlık İnsülin(µU/ml)	7,43±3,35	16,08±5,57	<0,001

Adiponektin, HOMA-IR ve açlık plasma şekeri için GDM'yi en iyi tespit eden değerleri bulabilmek için ROC eğrisi oluşturuldu. HOMA_IR için eşik değer 2,4 alındığı zaman GDM'yi saptamada %92 duyarlılık, %84 özgüllük bulundu (p<0,001;eğri altında kalan alan =0,95). Adiponektin için 7269ng/ml eşikdeğeri olarak alındığında, %84 duyarlılık, %92 özgüllük saptandı(p<0,001; eğri altında kalan alan 0,96). Açlık plasma şekeri için eşik değer 89mg/dl olarak alındığında %64 duyarlılık, %76 özgüllük (p<0,001; eğri altında kalan alan 0,78), 50 g glukoz yüklemesi sonrası 1.saat glukoz için eşik değer 140 mg/dl alındığı zaman GDM'yi saptamadaki duyarlılık %88, özgüllük %64 olarak saptandı (p<0,001; eğri altında kalan alan 0,819). Veriler tablo 17'de özetlendi.

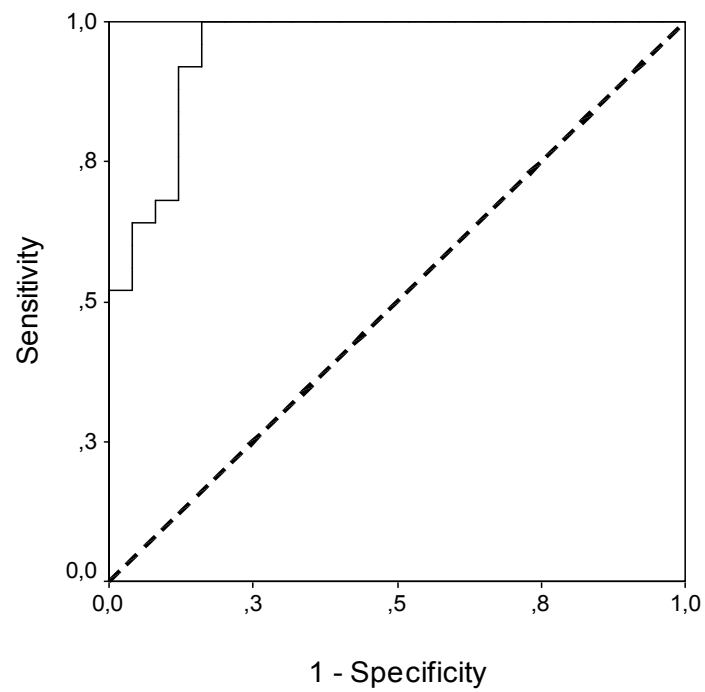
Tablo 17. Gruplardaki Apiponektin düşüklüğü, Homa İndeksi, APS ve GCT yüksekliği oranları ve tarama testi sonuçları.

Değişken	Kontrol (n=25)		GDM (n=25)		Seçicilik	Duyarlılık	NPV	PPV	+LR
	n	%	n	%					
Adiponektin									
≥7269(Normal)	23		4		92,0	84,0	85,2	91,3	10
<7269 (Düşük)	2		21						
Homa İndeksi									
≤2.4 (Normal)	21		2		84,0	92,0	91,0	85,0	5.7
>2.4 (Yüksek)	4		23						
GCT									
<140	16		3		64,0	88,0	70,0	84,0	2.5
≥140	9		22						
APS									
≤89	19		9		%76	%64	%67	%72	2.5.
>89	6		16						

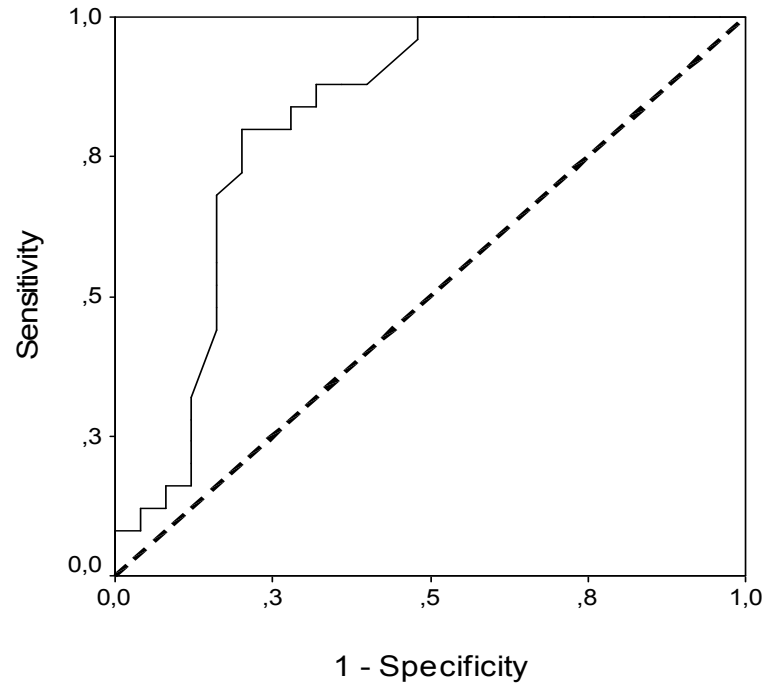
Adiponektin, HOMA, APS ve 50g GCT eşik değerlerinin %10 prevelans da tanı için kullanılıp kullanılmayacağını saptanması için posttest olasılıkları hesaplandı. Adiponektin için %55, HOMA için %39, APS için %23, GCT 140mg/dl için %57, GCT 135mg/dl için %41 saptandı.



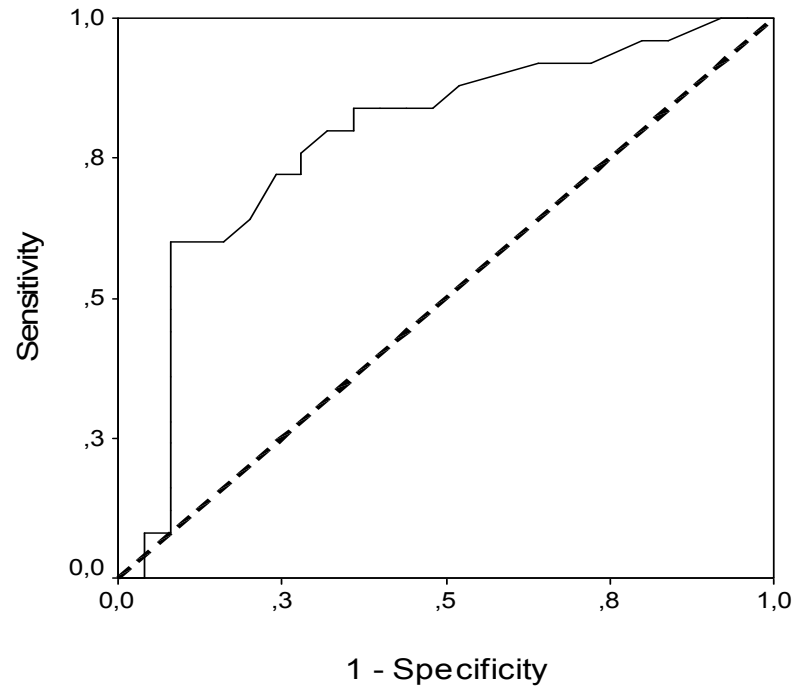
Grafik 1. Adiponektin için ROC Eğrisi.



Grafik 2. HOMA-IR için ROC Eğrisi



Grafik 3. GCT için ROC Eğrisi.



Grafik 4. APS için ROC eğrisi

GDM üzerine değişkenlerin etkilerini tespit etmek amacıyla tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. GDM ile HOMA-IR, Adiponektin ve APS arasında ilişki olduğu saptandı ve Tablo 18'de gösterildi.

Tablo 18. Bağımlı değişken GDM alındığında lojistik regresyon analizi modeli

Değişken	OR	% 95 Güven Sınırı	P
Adiponektin<7269	60	10,005-364,339	0,001
Homa indeks>2.4	60	10,005-364,339	0,001
APS>89	9	2,338-30,908	0,001

5. TARTIŞMA

GDM, gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Ancak; patogenezi, tanısı, taraması, takibi ve tedavisinde tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. GDM'nin tanı ve taramasıyla ilgili diğer bir sorun da, taramanın yapıldığı zaman ve tedavi için geriye kalan kısıtlı zaman gibi görünmektedir. Gestasyonel diyabet gebelik sırasındaki yaygın ve önemli bir komplikasyondur. GDM'li gebeler kötü maternal ve fetal sonuçlara sahip olabilirler (128). Preterm doğum, prematür membran rüptürü, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, sezeryan doğum ve makrozomi GDM'li gebeler de normal gebelerden daha yaygın bulunmuştur (129-131). GDM'li kadınlar ileride Tip 2 DM gelişmesi açısından yüksek risk altındadırlar (128).

Kilo artışının ve insülin karşıtı plasenta hormonlarının yol açtığı insülin direncinin, GDM patogenezinde anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir (132-134).

Son yıllarda GDM'nin patofizyolojisinde adiponektin üzerinde durulmaya başlanmıştır. Adiponektinin etkisini, insülin direncini arttıran TNF- α salınımını baskılayarak gösterdiği ortaya konmuştur(121).

Gebelikte diyabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı tartışma konusudur.

GDM insidansları toplumlar arasında değişmekle birlikte, %1-14 arasında değişmektedir. Türkiye'deki sıklığın %3-8 arasında değiştiği saptanmıştır (48). Bizim çalışmamızda GDM insidansı %10 olarak bulundu. İnsidansın yüksek çıkmasının sebebi, hasta popülasyonuna ve kurumumuzun riskli gebelikler açısından referans merkez olmasına bağlandı.

Çalışmamızda taranan 300 kişiye 50 GCT yapıldı ve eşik değer olarak 135mg/dl üzerini aldığımda 75 gebeye 100g OGTT yapıldı. OGTT yapma oranı %25'dir. 31 gebeye GDM tanısı kondu. Biz eşik değer olarak 140mg/dl üzerini alsaydık, daha az gebeye 100g OGTT yapacaktık(n=45). OGTT yapma oranı %15 olacaktı. Ve 45 gebenin içinden 26'sına GDM tanısı koyabilecektik. Beş hasta

GDM'li olmasına rağmen atlanacaktı. Biz bu 5 hastayı da yakalamak için 30 OGTT fazladan yapmış olduk. Eşik değer olarak 140mg/dl alsaydık GDM'li olupta atlanan hasta oranı %15 olacaktı. Moore TR'nin yaptığı bir çalışmada 50g GCT için alınan eşik değer 140mg/dl alınırsa gebelerin %20'sine OGTT yapmışlar, eğer eşik değeri 135mg/dl alırlarsa gebelerin %42'sine OGTT yapmışlar (135). Başka bir çalışmada eşik değeri 130mg/dl aldıkları zaman %23 OGTT yapmışlar ve 20 GDM tanısı koymuşlar. Eşik değeri 140mg/dl aldıkları zaman %14 OGTT uygulayıp, 18 GDM tanısı koyabilmişler. 2 vaka GDM'li olmasına rağmen atlanmıştır (136). 100g OGTT'nin hem maliyeti fazla, hemde OGTT hasta konforu açısından uygulaması zor bir yöntemdir. Bu önemsenmeyecek kadar düşük atlama oranı için daha fazla OGTT yapıp hem maliyeti arttırmanın, hem de hasta konforunu olumsuz etkilemenin gereksiz olduğunu düşünmekteyiz. Tabii ki gelişmiş ülkelerde duyarlılığı daha iyi olan 130-139 mg/dl eşikdeğeri kullanılması uygun olabilir.

Adiponektin, HOMA, APS, 50g GCT eşik değer 135mg/dl ve 140mg/dl için %10 prevelansta posttest olasılıkları sırasıyla; %55, %39, %23, %41, %57 olarak hesaplandı.

Q'Sullivan'ın yaptığı bir çalışmanın (68) verileri tekrar analiz edildiğinde, 50g GCT eşik değer 140mg/dl posttest olasılığı %10 prevelansta %40 olarak hesaplandı. Gürel C.'nin yaptığı bir çalışmada (139), APS için posttest olasılık %33, HOMA için posttest olasılık %35 olarak hesaplandı. Coustan DR.'nin(136) yaptığı çalışmanın verileri tekrar analiz edildiğinde 140 mg eşik değer için %10 prevelansta posttest olasılığı %43 olarak saptandı.

Çalışmamızda ki verilere baktığımızda, adiponektin, HOMA, 50 g GCT eşik değerleri 130mg/dl, 135mg/dl ve 140mg/dl 'nin benzer posttest olasılıklara sahip olduğunu, APS posttest olasılığının diğer testler kadar yüksek olmadığını ve bu testlerin GDM tanısında altın standart olan 100g OGTT'nin yerini alamayacaklarını göstermektedir.

ADA'nın önerilerine göre GDM tanısında iki basamaklı yöntemin ilk basamağını 50 g'lık GCT oluşturmaktadır (137). ADA cut-off değer olarak 140 mg/dl alındığında GDM'lilerin %80'inin tanınabileceğini belirtmektedir. Yapılan başkibir çalışma da cut-off değer olarak 130mg/dl alınırsa GDM'li kadınların

%90'nın tespit edilebileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda 50g GCT için eşik değer 140mg/dl alındığında duyarlılık %88, özgüllük %64 olarak tespit edildi.

GDM taramasındaki yöntemlerden biri açlık plasma şekeri ölçümüdür. Uygulama kolaylığı avantajı olsa da, GDM tanı ve taramasındaki güvenilirlikleri tartışmalıdır (73). Açlık kan şekeri ile ilgili çalışmalar farklı ırk ve etnik toplumlarda yapıldığı için çok değişik eşik değerler (72-105) kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda GDM'li grupta açlık plasma şekeri sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Eşik değer olarak 89mg/dl'nin üzerini aldığımızda duyarlılığı %64, özgüllüğü %76 olarak bulundu. Bir çalışmada Kauffman ve ark.'ları plasma glukoz eşik değeri için 92mg/dl'yi eşik değer olarak aldıkları zaman GDM'yi öngörebilirlik sensitivitesini % 76 olarak saptamıştır (138). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada, eşik değer olarak 89mg/dl olarak alındığı zaman, duyarlılık %54,4, özgüllük %87,5 olarak bulunmuştur (139). Açlık plasma şekerinin GDM'yi öngörebilirlik duyarlılığının düşük olması nedeniyle, GDM tanı ve taramasında kullanılması uygun değildir.

Gebelikte çeşitli maternal ve plasental hormonlar annedeki insülin duyarlılığını azaltırlar (44). İnsülin duyarlılığındaki azalmayı dengelemek için pankreastan insülin salınımı olur ve hiperinsülinemi ortaya çıkar. Pankreas yeterli insülin salgılayamadığında, GDM ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da Tsai PJ ve ark. çalışmasında (118) olduğu gibi açlık insülin düzeyleri GDM'li gebelerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalarda öglisemik klemp metodu ile insülin duyarlılığının GDM'de azaldığı göstermiştir (48). Cohen ve ark. ikinci ve üçüncü trimesterde öglisemik klemp tekniği ile HOMA-IR'i karşılaştırmışlar ve hem 2. hem de 3. trimesterde insülin direncini hesaplamada HOMA-IR'i uygun bulmuşlardır (140). Bizde ilk trimester insülin direncini hesapladık ve bunun için HOMA-IR'ı kullandık. Çalışmamızda GDM'li gebelerde HOMA-IR indeksi sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sedigheh ve ark.'nın çalışmalarında, GDM'li gebelerde HOMA indeksi yüksek bulunmuş, fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (141).

HOMA-IR indeksinin de bir takım problemleri de vardır. Örneğin uluslar arası bir eşik değeri yoktur. Uluslararası Diyabet Federasyonu insülin direnci için eşik değeri 2,38 olarak belirlemiştir (142). Ama en doğrusu her popülasyona göre ayrı ayrı eşik değerleri hesaplamak gibi durmaktadır. Türkiye’de Gokcel ve ark. Adana yöresinde insülin resistansını saptamak için ortalama değer olarak 2,24’ü belirtmişlerdir (143). Yine Türkiye’de başka bir çalışma 2,60 üzerini insülin direnci olarak tanımlamıştır (48). Bizim çalışmamızda 2,40’ın üzeri insülin direnci olarak tanımlandı.

Yapılan ROC analizine göre iki grup arasında GDM’yi en iyi tespit eden değer olarak 2,40 alındığı zaman, GDM’yi tahmin etmede %92 duyarlılık ve %84 seçicilik oranları tespit edildi. Literatüre baktığımızda, bir çalışmada HOMA-IR için eşik değer 2,38 alındığı zaman duyarlılık %90 hesaplanmıştır. Aynı çalışmada eşik değer 2,60 alınmış ve %100 sensitivite, %94 spesifite ortaya çıkmıştır (48). Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde 405 gebeyle yapılan bir çalışmada HOMA-2%β için 82.7 eşik değerinin GDM tanısında %44 duyarlılık ve %91 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (139). Çalışmadaki olgu sayımızın az olması testin güvenilirliğini azaltsa da, elimizdeki veriler ve literatürdeki az sayıdaki bilgiler bu testin ilk trimester de ucuz ve basit olarak GDM’yi tahmin etmede kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Adiponektin adipoz dokuya spesifik, insülin duyarlılaştırıcı, antienflematuar gibi çeşitli özellikleri olan bir hormondur. Erken gebelikteki maternal adiponektin düzeyinin GDM’yi hastalığın klinik tanısı konmadan aylar önce, BMI’ten bağımsız olarak tahmin ettiği bildirilmiştir (144). Adiponektin düzeyi BMI, triaçilgliserol ile ters ilişkili, HDL ile pozitif ilişkili bulunmuştur (11).

Çalışmamızda GDM’li gebelerin 1.trimester adiponektin düzeyleri 5998 ± 1287 ng/ml, sağlıklı gebelerin adiponektin düzeyleri 9285 ± 1751 ng/ml olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Eşik değer 7269ng/ml olarak alındığı zaman GDM’yi tahmin etmedeki duyarlılığı %84, özgüllüğü %92 olarak tespit edildi.

Vitoratos N. ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada, 22 GDM’li ve 22 kontrol grubunun sırasıyla adiponektin düzeyleri 5381 ± 552 ve 8449 ± 829 olarak bulunmuştur. Eşikdeğer olarak 5253ng/ml aldıkları zaman GDM’yi tespit etme

duyarlılığı %86,4, özgüllüğü %59,1 olarak bildirmişlerdir (145). Worda ve ark.'nın yaptığı çalışmada GDM görülen 20 kadın ve normal gebeliği bulunan 21 kadın karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada GDM olgularının ortalama yaşı 34,3, normal gebelerinki ise 29,4 olarak hesaplanmıştır ($P < .001$). Çalışma sonucunda GDM olgularında plazma adiponektin düzeylerinin GDM görülmeyen gebelere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (5827 ± 1988 ng/ml'ye karşılık 8085 ± 3816 ng/ml; $P = 0,02$) (121). Altınova AE ve ark.'nın yaptığı 34 GDM'li ve 31 sağlıklı gebeden oluşan çalışmada, adiponektin düzeyleri GDM'li gebelerde ($36,9$ ng/ml ye karşılık, $61,3$ ng/ml) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızda olduğu gibi her iki grup arasında yaş ve BMI arasında anlamlı fark saptamamışlardır(146). 29 GDM'li, 27 sağlıklı ve 26 bozulmuş glukoz toleranslı gebenin katıldığı bir çalışmada serum adiponektin düzeyleri GDM'li grupta diğerlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (141).

Weerakiet ve ark. (44) tarafından 359 tekiz gebe üzerinde yapılan araştırmada, adiponektin için eşik değer $10 \mu\text{g/ml}$ olarak alındığında, duyarlılık %91, özgüllük %31 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre adiponektinin tanısal bir değeri olduğunu söyleyebiliriz. Fakat bunun doğruluğunun arttırılabilmesi için daha geniş randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. GDM'yi öngörebilirliği 50 gr yükleme testi ile benzer olsa da, maliyetinin yüksek olması tanı ve tarama testi için kullanılmasının uygun olmadığını düşündürdü.

Son olarak yapılan lojistik regresyon analizinde, HOMA-IR'nin GDM olasılığını yaklaşık 60 kat, azalmış adiponektin düzeylerinin 60 kat, APS'nin 9 kat arttırdığı saptandı. Yuvalanmış bir vaka kontrol çalışması 41 GDM'li ve 70 sağlıklı kontrol grubundan oluşuyordu. Adiponektin düzeyleri GDM'lilerde anlamlı olarak düşüktü. GDM'lilerin %73'ünde, kontrol gruplarının da % 33'ünde adiponektin değeri 6400ng/ml 'den düşüktü ve bu değerlerin GDM riskini 4,6 kat arttırdığı saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızdaki risklerin bu kadar yüksek saptanması çalışmadaki örneklem sayısının az olmasına, çalışmaya katılanların plazma lipid profillerinin ve adiponektin ve HOMA-IR için kan alınırken BMI'lerinin bilinmemesine bağlı olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonucunda GDM'li gebelerle sağlıklı gebeler arasında 1.trimester adiponektin düzeyleri, APS'leri ve HOMA-IR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Adiponektin düzeylerindeki azalmanın GDM hastalarında insülin direnci gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda 1. trimester düşük adiponektin düzeylerinin GDM riskini anlamlı derece de arttırdığı saptanmıştır.

Çalışmamız, 1. trimester maternal adiponektin düzeylerinin ve HOMA-IR skorlarının GDM'yi tespit etmekte kabuledilebilir bir duyarlılıkla ve özgüllükle kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca GDM'yi öngörebilme de APS'nin mevcut 50g yükleme testine göre duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması, bu testin yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak literatürde bu konuyla ilgili prospektif çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle, daha kesin ve doğru sonuçlar alabilmemiz için, daha geniş hasta grubuyla yapılacak prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmaların desteklenmesiyle GDM beklide 1.trimesterde tespit edilebilecek ve erken kan şekeri regülasyonu ile diyabetin maternal ve fetal komplikasyonları en aza indirgenebilecektir.

ÖZET

1. Trimester Maternal HOMA-IR İndeksi ve Adiponektin Düzeylerine Bakılarak Gestasyonel Diabetes Mellitus'un 24. Gebelik Haftasından

Önce Tanısı

Gestasyonel diabetes mellitus gebelik sırasında ki önemli ve yaygın komplikasyonlardan biridir. İnsülin direncinin GDM'nin patofizyolojisinde önemli rol oynadığı izlenmektedir.

Çalışmamızda 1.trimesterde insülin direnç indekslerinin ve adiponektin düzeylerinin GDM ile ilişkisini açıklamayı ve bu değerlerin GDM tanısı ve taramasındaki yeterliliklerini saptamayı amaçladık.

Çalışmamızda 1 yıl boyunca polklinikimize gelen, Tip 1 ve Tip 2 DM öyküsü olmayan gebeler tarandı. Rutin takiplerinde 24.-28. haftalar arasında 50 g yükleme testi sonrasında eşik değer 135mg/dl ve üzerindeki 100 g OGTT uygulandı. GDM insidansı hesaplandı. Daha sonra kitlerin yetersizliğinden dolayı 25 GDM'li ve 25 sağlıklı gebeden oluşan çalışma grubu seçildi. Sağlıklı ve hasta grubun açlık plazma şekerleri, HOMA-IR indeksleri ve adiponektin düzeyleri hesaplandı. Uygulanan testler sonucu GDM tanısı koyulan gebelerle kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı.

Carpenter ve Coustan kriterlerine göre 300 hastadan 31'ine (%10) GDM tanısı konuldu. Çalışma grubundaki GDM'li hastalarda; normal gebelere göre 1.trimester adiponektin düzeyleri anlamlı olarak düşük ($p<0,001$), HOMA-IR indeksleri ve açlık plazma şekerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$ - $p<0,001$). Adiponektin için eşikdeğer 7269ng/ml alındığı zaman duyarlılık %84, özgüllük %92; HOMA-IR skoru için eşik değer 2,40 alındığı zaman duyarlılık %92, özgüllük %84; APS için eşik değer 89mg/dl alındığı zaman duyarlılık %64, özgüllük %76; 50 g yükleme testi eşik değeri için 140mg/dl alındığı zaman duyarlılık %88, özgüllük %64 olarak saptandı.

Serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın GDM'de insülin direnci gelişiminde rol aldığı söylenebilir. İnsülin sensitivite indeksleri ve adiponektin GDM tarama ve tanısında faydalı olabilirler. Ama bu belirteçlerin güvenilirliğinin artması için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Açlık plazma şekeri, adiponektin, gestasyonel diabetes mellitus, HOMA-IR skoru, insülin sensitivite indeksi, oral glukoz tolerans testi

SUMMARY

Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Before 24 Weeks of the Gestation, by Use of The First Trimester Serum Adiponectin Levels and Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a common and important complication during pregnancy. Insulin resistance seems to play important roles in pathophysiology of GDM.

In our study we aimed to evaluate the relation between first trimester values of serum adiponectin, HOMA-IR indices and GDM. Especially to investigate whether gestational diabetes mellitus can be screened and diagnosed by the use of these values.

Three-hundred pregnant women who didn't have history of DM were scanned during the one year. Between 24.-28.th weeks of gestations, all the women had 50g GCT. Those patients who did have abnormal response accordingly (post-load glucose concentrations of over 135mg/dl) underwent a standard 100 g OGTT. The prevalence of GDM was calculated. Then, 25 women with GDM and 25 healthy pregnant women were selected for the study. Fasting plasma glucose, fasting adiponectin and HOMA indices were performed. The results of GDM and control groups were compared.

According to CC criteria 31 of the 300 women were diagnosed as GDM. First trimester serum adiponectin concentrations were significantly lower ($p < 0,001$), and HOMA-IR values and fasting plasma glucose were significantly higher ($p < 0,001$) in GDM women, compared with the group of healthy women.

A receiver-operating characteristic curve analysis was performed to determine an optimal cut-off value for HOMA-IR, FPG and adiponectin in GDM. A cut-off value of 7269ng/ml for adiponectin had %84 sensitivity, %92 specificity. A cut-off value of 2.40 for HOMA IR had %92 sensitivity, %84 specificity. A cut-off value of 89mg/dl for fasting plasma glucose had %64 sensitivity, %76 specificity. A cut-off value of 140mg/dl for GCT had %88 sensitivity, %64 specificity.

Decrease in serum adiponectin levels are thought to play a role in GDM patients insulin resistance. The insulin sensitivity indices and adiponectin may be helpful in the screening and diagnosis of GDM. But we need more extensive prospective study to say this hypothesis.

Key Words: gestational diabetes mellitus, adiponectin, oral glucose tolerance test, glucose challenge test, fasting plasma glucose, homeostasis model assessment-insulin resistance indices.

KAYNAKLAR

1. Passa P, Vague P. Diabetes and pregnancy, *Diabete Metab* 1990; 16:113-185.
2. Solomon CG, Willet WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278:1078-83.
3. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:119-25.
4. Sivan E, Boden G. Free fatty acids, insülin resistance and pregnancy. *Curr Diabetes Rep* 2003; 3:319-22.
5. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53: 143-51.
6. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, et al. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birth weight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol* 2004; 61: 88-93.
7. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 607-14.
8. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
9. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
10. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-8.
11. Williams MA, Qiu CF, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89 :2306-11.
12. Cunningham FG. Diabetes. In: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD, eds. *Williams Obstetrics*, 21th ed. McGraw-Hill 2001;1360-1377.
13. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *maternal Fetal Medicine-Principles and Practice*. Creasy RK, Resnik R ads. WB Saunders Co. 4th ed. N. J. Philadelphia, 1999: 964-995.
14. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 : 5-10.
15. Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, Endemen AD, Amiri F, Virdis A, et al. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II infused rats: role of peroxisome proliferator –activated receptor (gamma). *Circulation* 2002;105:2296-2302.
16. Burchell A. A re-evaluation of GLUT 7. *Biochem J* 1998; 331:973-973

17. Zhao FQ, Keating AF. Functional properties and genomics of glucose transporters. *Curr Genomics* 2007; 8: 113-28.
18. O'Sullivan JB. Gestational diabetes and its significance in early diabetes. In: Camerini-Davalos R, Cole HS, eds. *Early Diabetes* 1970: 339-344.
19. Boinpally T, Jovanovic L. Management of Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes in Pregnancy. *Mount Sinai School of Medicine* 2009; 76: 269-280.
20. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Huang IT, Ho SC, Chu CH. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition* 2005; 21:1095-1099.
21. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675-84.
22. Endo S, Maeda K, Suto M, Kaji T, Morine M, Kinoshita T, Yasui T, Irahara M. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 343-349.
23. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JSD, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992;9:820-825.
24. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Gestational diabetes: a field of controversy. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58:759-769.
25. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJM. Gestational Diabetes: A Review of the Current Literature and Guidelines. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2007;62:125-136.
26. Hedderon MM, Ferrara A. High blood pressure before and during early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:2362-2367.
27. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(1):88-90.
28. Egeland GM, Skjaerven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *BMJ* 2000;321:545-547.
29. Hapo Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med* 2008; 358 :1991-2002.
30. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt D. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: Follow-up research in the Pima Indians. *J Mat Fet Med* 1993;9:83-88.
31. Sheffield JS, Casey BM, Lucas MJ, Rezai K, McIntire DD, Leveno KJ. Gestational Diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv*;1999;6, 6A.
32. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G: Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insulin action. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1982;54(2):247-253
33. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(4):938-948.
34. Catalano P. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 1667.

35. Sozen T. Gebelik ve diabetes mellitus. Endokrinoloji ‘temel ve klinik’ Kologlu S (ed) Medical Network, 1. baskı Ankara 1996; 5: 501-512.
36. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary Metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkelera. *Diabetes* 1991; 2: 83-8.
37. Barros LF, Yudilevich DL, Jarvis SM, Beaumont N, Young JD, Baldwin SA. Quantitation and immülocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 1995;16:623.
38. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter expression and distribution in the human placenta throughout gestation and in intrauterin growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1554.
39. Ergeneli MH. Diabetes mellitusun patogenezi ve sınıflaması. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Kişnişçi HA, Gökşin E. Ankara: 1996 :368-72.
40. Ramos MP, Crespo-Solans MD, del Campo S, Cacho J, Herrera E. Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness. *Am J Physiol Endocrinol.Metab* 2003;285(2):318-28.
41. Lopez-Luna P, Maier I, Herrera E. Carcass and tissue fat content in the pregnant rat. *Biol Neonate* 1991;60(1):29-38.
42. Catalano PM, The diabetogenic state of maternal metabolism in pregnancy. *NeoReviews* 2002;3:165-172.
43. Malek A, Sager R, Schneider H. Effect of hypoxia, oxidative stres and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins and cytokines from human term placental explants. *Placenta* 2001; 22: 45-50.
44. Weerakiet S, Lertnarkorn K, Panburana P, Pitakitronakorn S, Vesathada K, & Wansumrith. Can adiponectin predict gestational diabetes? *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 362-368.
45. Hara K , Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr Diab Rep* 2005;5:136-140.
46. Caminos JE, Nogueiras R, Gallego R, Bravo S, Tovar S, Casanueva FF, et al. Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4276-4286.
47. Lord S, Ledoux S, Murphy BD, Beaudry D, Palin M. Expression of adiponection and its receptors in swine. *J Anim Sci* 2005; 83: 565-578.
48. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanık FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostatis model assesment-insulin resistance index in the first trimester. *Gynecological Endocrinology* 2008; 24(4):224-229.
49. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402–2410.
50. Report of WHO Expert Comittee. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva, 1995.
51. Corbacho AM, Martinez De La Escalera G, Clapp C. Roles of prolactin and related members of prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 2002; 173(2): 219-38.

52. Handwerger S, Freemerk M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(4): 343-56.
53. Ersanlı Z. Gebelikte ve Diabette Metabolik Değişiklikler. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1(2): 70-74.
54. Metzger BE, Unger RG, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIV. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and aminoacids in response to mixed meal in late pregnancy. *Metabolism* 1977; 26:151-156.
55. Burke CW, Roulet F. Increased exposure of tissues to cortisol in late pregnancy. *Br Med J* 1970; 14(1): 657-9.
56. Rossen B, Miodovnik M, Holcberg G, Khoury JC, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 417.
57. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:313.
58. Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaides KH. Effect of delivery on fetal erythropoietin and blood gases in pregnancies with maternal diabetes mellitus. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10(3):141-6.
59. Pietryga M, Brazert J, Wender-Oe'gowska E, Biczysko R, Dubiel M, Gudmundsson S. Abnormal Uterine Doppler Is Related to Vasculopathy in Pregestational Diabetes Mellitus. *Circulation* 2005;112: 2496-2500.
60. Garner PR. Type 1 diabetes and pregnancy. Correspondence. *Lancet* 1995; 346: 966.
61. Jovanovic L. Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes. 3rd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association 2000.
62. Jovanovic L. Medical Emergencies in the patient with diabetes during pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2000;29 (4): 771-787.
63. Yogev Y, Xenakis EMJ, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004: 191, 1655-60.
64. Bartha JL, Martinez -Del-Fresno P, Comino-Delgado R: Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 182: 346, 2000.
65. Metzger BE. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop – Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21 (2): 161-167.
66. Davey RX, Hamblin PS. Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Med J Aust* 2001;174:118-121.
67. Weeks JW, Major CA, de Veciana M, Morgan MA. Gestational diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1003-1007.
68. Q'Sullivan JB, Mahan CB, Charles DV, Dandrow RB. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116: 895-900.
69. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(1):103-105.

70. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 55-60.
71. Brody SC, Haris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003;101:380-392.
72. McElduff A, Goldring J, Gordon P, Wyndham L. A direct comparison of the measurement of a random plasma glucose and a post-50 g glucose load glucose, in the detection of gestational diabetes. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1994;34:28-30.
73. Berger H, Crane J, Farine D. Screening for gestational diabetes mellitus. *JOGC* 2002; 24:894-912.
74. Perucchini D, Fisher U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehmann R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus. *BMJ* 1999; 319: 812-815.
75. World Health Organization. Definition Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization 1999.
76. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. Technical Bulletin No. 200, December 1994.
77. American College of Obstetricians and Gynecologist. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin 30. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-38.
78. Forsbach-Sa'nchez G, Tamez-Pere'z HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and Pregnancy Review Article. *Archives of Medical Research* 2005; 36: 291-299.
79. Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003395.
80. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, et al. Macrosomia-Maternal Characteristics and Infant Complications. *Obstet Gynecol* 1985; 66:158-161.
81. Lu GC, Rouse D, Dubard M, Cliver S. The impact of lower threshold values for the detection of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2000;95:44.
82. Essel JK, Opai-Tetteh ET. Macrosomia-maternal and fetal risk factors. *S Afr Med J* 1995; 85: 43-46.
83. Maresh M. Screening for gestational diabetes mellitus. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005; 10: 317-323.
84. Ecker JL, Greenberg JA, Norwitz ER, Nadel AS, Repke JT. Birthweight as a predictor of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 643-647.
85. Jevitt CM. Shoulder dystocia: etiology, common risk factors, and management. *J Midwifery Womens Health* 2005; 50: 485-497.
86. Gherman RB, Chauhan S, Ouzounian JG, Lerner H, Gonik B, Goodwin TM. Shoulder dystocia: the unpreventable obstetric emergency with empiric management guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 657-672.
87. Jensen DM, Sørensen 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: 281-286.

88. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Knowler WC. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women, long-term effects on offspring. *Diabetes* 1991; 40:126-130.
89. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991;325:911-916.
90. Reader D, Splett P, Gunderson EP. Impact of gestational diabetes mellitus nutritional practice guidelines implemented by registered dietitians on pregnancy outcomes. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1426-1433.
91. Moses RG, Luebcke M, Davis WS, Coleman KJ, Tapsell LC, Petocz P, et al. Effect of a low-glycemic-index diet during pregnancy on obstetric outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 807-812.
92. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, et al. Use of fetal ultrasounds to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:275-283.
93. Cheung NW. The management of gestational diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5:153-164.
94. Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:188-193.
95. Jovanovic L. Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus: current options for screening, diagnosis and treatment. *Drugs* 2004; 64: 1401-1417
96. Cicek MN, Akyürek C, Celik C, Haberal A. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi 2006:435-450.
97. Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes. *Diabetic Med* 2007;24:1129-1135.
98. Jovanovic L. Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy. *Clinical Obstet Gynecol* 2000; 43(1): 46-55.
99. Kitzmiller JL, Jovanovic LB, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, et al. Managing pre-existing diabetes for pregnancy. *Diabetes Care* 2008; 31:1060-1079.
100. Ecker JL, Grene MF. Gestational diabetes-Setting limits, exploring treatments. *N Eng J Med* 2008; 358: 2061-2062.
101. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2000;343:1134-1138.
102. Jovanovic L, Langer O, Conway DL, Berkus MD. Insulin therapy and algorithms for treating type 1 diabetes mellitus. Acomparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-1138.
103. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000; 17: 507-511.
104. Hughes RCE, Rowan JA. Pregnancy in women with type 2 diabetes: who takes it and what is the outcome. *Diabet Med* 2006;23:318-322.
105. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358: 2003-2015.

106. Moore LE, Briery CM, Clokey D. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus. *J Repro Med* 2007; 52: 1011-1015.
107. Bertini AM, Silva JC, Taborda W. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005;33:519-523.
108. Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* 2003: 326-338.
109. Conway DL. Obstetric management in gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 175-179.
110. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996; 13: 293-296.
111. Irión O, Bouvain M. Induction of labour for suspected fetal macrosomia (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004; 2.
112. Piper JM, Xenakis EM, Langer O. Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 148-53.
113. Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V, Dubourg L, Thomas MJ, Daniel JY. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 293– 298.
114. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 251-260.
115. Danilenko-Dixon D, Annamalai A, Mattson L, Lesnick T, Ogburn P. Perinatal outcomes in consecutive pregnancies discordant for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 : 80.
116. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2078-2083.
117. Lu JY, Huang KC, Chang LC, Huang YS, Chi YC, Su TC, Chen CL, Yang WS. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci* 2008.
118. Tsai PJ, Tsai CH PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Huang IT, Ho SC and Chu CH. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition* 2005; 21: 1095-1099.
119. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-50.
120. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53(1): 143-151.
121. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 191:2120-2124.
122. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002; 10:1104-1110.

123. Retnakaran R, Hanley A.J.G, Raif N, Hirning C.R, Connelly P.W, Sermer M, Kahn S.E, Zinman B. Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia* 2005; 48:993 -1001.
124. Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K et al. Modulation of Adipokines and Cytokines in Gestational Diabetes and Macrosomia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91: 4137-4143.
125. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-981.
126. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 871-876.
127. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K and Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* 2006; 7: 1784-1792.
128. Tamas G, Kerenyi Z. Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(2): 400-491.
129. Chico A, Lopez-Rodo V, Rodriguez-Vaca D, Novialis 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: 141-146.
130. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 221-228.
131. 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: 656-661.
132. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115: 485-491.
133. Buchanan TA. Pancreatic beta-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 989-993.
134. Buchanan TA, Kjos SL. Gestational diabetes: risk or myth? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1854-7.
135. Kafkasli A, Karabulut A, Kazezoğlu G, Kulak N, Koçak M, Yoloğlu S. 50 gr Glukoz Tarama Testi Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Testi Olabilir mi? *Perinatoloji Dergisi* 2004;12(3):137-144.
136. Coustan DR, Nelson C, Carpenter WM, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal Age and Screening for Gestational Diabetes: A population-Based study. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):557-61.
137. Kahn CR, Weir GC. Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. Joslin's Diabetes Mellitus, 14 th Ed. Lea and Febiger Woverly Company 2005; 337-339.
138. Kauffman RP, Castracane VD, Peghee D, Baker TE, Van Hook JW. Detection of gestational diabetes mellitus by homeostatic indices of insulin sensitivity. *AJOG* 2006;194(6):1576-1582.

139. Gürel C. Gestasyonel Diyabet Tanısında Homeostatik İnsülin Sensitivite İndekslerinin Kullanımı ve Sonuçlarının 100 Gram Oral Glukoz Tolerans Testi ile Karşılaştırılması. Erciyes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık tezi. Kayseri 2008.
140. Cohen O, Epstein GS, Weisz B, Homkos CJ, Sivan E. Longitudinal assessment of insulin sensitivity in pregnancy. Validation of the homeostasis model assessment. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 640-646.
141. Soheilykhah S, Mohammadi M, Mojibian M, Rahimi-Saghand S, Rashidi M, Hadinedoushan H & Afkhami-Ardekani M. Maternal serum adiponectin concentration in gestational diabetes. *Gynecological Endocrinology* 2009; 1-4.
142. IDF Pres Conference: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2006. Available from: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF-metasyndrome-definition.pdf>.
143. Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H, Yalcin F, Akbaba M, Guvener N. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 126-130.
144. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Adipocytokines in normal and Complicated Pregnancies. *Reproductive sciences* 2009;16(10):921-937.
145. Vitoratos N, Deliveliotou A, Vlahos NF, Mastorakos G, Papadias K, Botsis D&Creasas GK. Serum adiponectin during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes and normal controls. *Gynecological Endocrinology* 2008; 24(11):614-619.
146. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor- α in gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 2007; 23(3):161-165.