

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ



GEÇİRİLMİŞ GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS ÖYKÜSÜ OLAN
BİREYLERDE ANJİOPOETİN BENZERİ PROTEİN-2 (ANGPTL-2) VE
ANJİOPOETİN BENZERİ PROTEİN-8 (ANGPTL-8) DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Semih Demir

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Barış Önder Pamuk

İZMİR-2015

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ



GEÇİRİLMİŞ GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS ÖYKÜSÜ OLAN
BİREYLERDE ANJİOPOETİN BENZERİ PROTEİN-2 (ANGPTL-2) VE
ANJİOPOETİN BENZERİ PROTEİN-8 (ANGPTL-8) DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Semih Demir

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Barış Önder Pamuk

İZMİR-2015

İÇİNDEKİLER	
TEŞEKKÜR	
ŞEKİL LİSTESİ	
TABLO LİSTESİ	
KISALTMALAR	
ÖZET	
SUMMARY	
1.GİRİŞ ve AMAÇ	
2.GENEL BİLGİLER	
2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS	
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	
2.1.2. Prevelansı	
2.1.3. Tarama ve Tanı	
2.1.3.1.İki Basamaklı Yaklaşım.....	
2.1.3.2.Tek Basamaklı Yaklaşım.....	
2.1.3.3.Erken Gebelik Haftasında Aşikar (Overt) Diyabet Taraması	
2.1.3.3.1.Gestasyonel Diyabet Görülme Riskini Arttıran Faktörler	
2.1.3.3.2. Erken Gebelik Haftasında Aşikar (Overt) Diyabet Tanı Kriterleri.....	
2.1.3.4. Genel Yaklaşım ve Türkiye	
2.2. NORMAL GEBELİKTE KARBONHİDRAT METABOLİZMASI	
2.2.1 İnsulin Direnci.....	
2.2.2. Gebelikte İnsulin Duyarlılığı.....	
2.2.3. Gebelikte İnsulin Direnci	
2.3. GESTASYONEL DİYABET PATOFİZYOLOJİ.....	
2.3.1.Gestasyonel Diyabetes Mellitus 'da İnsulin Direnci	
2.3.1.1.Adipositokinler	
2.3.1.2. Gebelikte Etkili Hormonlar	
2.4.GDM'NİN ANNE VE FETUSTA YARATTIĞI SORUNLAR	
2.5.DİYABETİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ	
2.5.1.Diyabet ve Ateroskleroz	
2.5.2.İnsulin Direnci,Hiperinsulinizm ve Kardiyovasküler Etkileri.....	
2.5.3.Gestasyonel Diyabetes Mellitus ve Artmış Kardiyovasküler Risk	

2.6 YÜKSEK DUYARLIKLIL C-REKTIIF PROTEIN
2.7.ANJIPOETIN BENZERI PROTEIN AILESİ
3.ARASTIRMA GRUBU VE YONTEM
3.1 Gereç ve Yöntemler
3.2.Araştırma Grubu ve Yöntem
3.3.Klinik Değerlendirme ve Örneklem Toplanması
3.4.Labaratuvar Ölçümleri
3.5 İstatistiksel Analiz
4. BULGULAR
5. TARTIŞMA
6.SONUÇ
7.KAYNAKLAR

TEŞEKKÜR

Benim için tez danışmanı olmaktan çok daha ötesi olan, bana her konuda yol gösteren desteklerini ve samimiyetini bir an bile esirgemeyen ,eğitimimde büyük katkısı olan, değerli zamanını ayırarak bilimsel bilgi birikimini bana aktaran değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Barış Önder PAMUK'a,

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışkanlığı, bitmek bilmeyen enerjisi, bilime olan aşkı, son derece etik ve sabırlı hasta yaklaşımı, ılımlı ancak otoriter idareciliği ile her zaman kendime örnek alacağım ve Dahiliye Kliniği Eğitim sorumlusu ve Romatoloji Kliniği Başkanı hocam Prof. Dr. Servet AKAR'a

Uzmanlık Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum Doç.Dr.Sakine Leyla ARSLAN, değerli hocalarım Doç.Dr. Dilek SOYSAL'a, ve Uzm. Dr.Mehmet SONBAHAR'a

Tezimin biyokimya aşamasında büyük desteği olan Yrd.Doç.Dr. Leyla DEMİR'e, Yrd.Doç.Dr. Saliha ALTUN'a

Verilerin toplanması aşamasında katkılarından dolayı Endokrinoloji Yan Dal Asistanı Uzm.Dr Hüsnu YILMAZ 'a

İstatistik çalışmaları ,verilerin toplanması konusunda yardımları dolayısıyla Arş.Gör.Dr. Recep Balık 'a

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, iyi ve kötü günlerimde varlığını,güler yüzünü hep yanımda hissettiğim dostum ,mesai arkadaşım Arş.Gör.Dr.Ahmet ŞEYHANLI'ya

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta değerli asistan arkadaşlarım olmak üzere üyesi olmaktan gurur duyduğum tüm Dahiliye ailesine,

Son 3 yıl içerisinde hayatıma güzel olan her şeyi aşıl原因an,tez yapım süresince desteğini hep yanımda hissettiğim, canımdan çok sevdiğim biricik eşim Semra ÖZTÜRK DEMİR'e ve doğumuyla dünyamızı aydınlatacağına inandığımız biricik kızımız Bade ' ye

Hayatımın tüm süreçlerinde hep yanımda olan, her türlü fedakarlıkla sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen, hep yanımda olan canım aileme,

Teşekkürü bir borç bilirim.....

SEKİL LİSTESİ

ŞEKİL-1 : Glukoz Kategorilerine Göre Primer Outcome Sıklıkları

ŞEKİL-2 :Gebelikte Diyabet Değerlendirmesinde IADPSG Protokolü

ŞEKİL-3 :Gebelikte Hormonal Değişiklikler

ŞEKİL-4 :İskelet Kasında İnsulin Yolağı

ŞEKİL-5: Çalışmamızda araştırılan spesifik markerların grafiğı

TABLO LİSTESİ

TABLO-1 : GDM Risk Faktörleri

TABLO-2 : GDM Tanısı İçin 100 Gram OGTT Kriterleri

TABLO-3 : GDM Tanısı İçin IADPSG 75 Gram OGTT Kriterleri

TABLO-4 : GDM Tanısı İçin Dünya Sağlık Örgütü 75 Gram OGTT Kriterleri

TABLO-5 : HAPO Çalışması Glukoz Kategorileri

TABLO-6 : GDM de Selektif Tarama ve Tanı İçin Risk Değerlendirmesi

TABLO-7 :Aşıkâr Tıp 2 DM Tanı Kriterleri

TABLO-8 :Normal Gebelikte Erken ve Geç Dönemde Meydana Gelen Değişiklikler

TABLO-9 :Erken Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması (Anabolik Dönem)

TABLO-10:Geç Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması (Katabolik Dönem)

TABLO-11: Hasta ve Kontrollerin yaş ortalaması

TABLO-12: Hasta ve Kontrollerin Başlıca Laboratuar Değerleri ve BMI sonuçları

TABLO-13: Çalışmamızda araştırılan spesifik markerların ortalamaları

KISALTMALAR

DM : Diyabetes Mellitus

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

HBA1C: Glikolize Hemoglobin

ANGPTL: Anjiopoetin Benzeri Protein

HS-CRP: High Sensitive C-Reaktif Protein

IADPSG: International association of diyabetes and pregnancy study groups

ADA: American Diyabetes Association

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

HAPO: Hiperglisemia and Advers Pregnancy Outcome

PRE-GDM: Pregestasyonel Diabetes Mellitus

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

NIH: National Institutes of Health

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

NDDG:National Diyabet Data Group

USPSTF: The United States Preventive Services Taks Force

GH: Growth Hormon

HPL: Human Plasental Laktojen

BMI: Body Mass Index

PG: Plazma Glukozu

RKŞ: Rastgele Kan Şekeri

CRH: Corticotropin-Releasing Hormon

mRNA: Messenger Ribonükleik Asit

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör –alfa

GSIS : Glucose Stimulated İnsülin Secretion

IRS-1: Insulin Receptor Substrate-1

PI-3 Kinaz : Fosfotidilinozitol-3 kinaz

PIP-3: Fosfotidilinozitol trifosfat

mTOR : Moleküler Target of Rapamycin

Akt : Protein kinaz B (serin/treonin kinaz)

aPKC: Atipik Protein Kinaz C

GLUT4: Glikoz Taşıyıcı Protein-4

PK1/2: Phosphoinositide Dependent Protein Kinase-1 ve 2

HPL: Human Plasental Growth Hormon

CRP: C-Reaktif Protein

IL-6: Interlökin -6

Alfa IRS: Alfa Insulin Reseptör Substrat

AFABP: Adipocyte Fatty Acid Binding Protein

HCS: Human Chorionic Somatomammotropin

PGH: Human Plasental Growth Hormon

IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1

HCG: Human Koriyonik gonadotropin

MODY: Maturity-Onset Diabetes of Young

PPAR-gama : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

LGA: Large for Gestational Age

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

EPO: Epoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

MI: Miyokard İnfarktüs

DECODE: Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe

LDL:Low Density Lipoprotein

MMP: Matrix Metalloproteinaz

FFA: Serbest Yağ Asidi

VLDL:Very Low Density Lipoprotein

NO: Nitrik Oksit

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

ANG: Anjiopoetin

ECM: Ekstrasellüler Matriks

PDGF: Plateler Orjinli Büyüme Faktörü

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment, IR=Insülin Rezistansı

ELİSA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

İKÇÜ: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

SPSS: Statistical Package for the Social Scienses

VKI: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET:

Geçirilmiş Gestasyonel Diabetes Mellitus öyküsü olan ve Geçirilmiş Gestasyonel Diabetes Mellitus olmayan kadınlardaki serum ANGPTL-2 ve ANGPTL-8 düzeylerinin belirlenmesi.

Gerekeç: Günümüzde ;diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi adına hastalıkların patogeneğinde rol alan moleküllerin tespit edilmesi hedeflenmektedir.Bu amaçla değişik hasta gruplarında yapılmış klinik çalışmalarda ,diyabetes mellitus,kardiyovasküler hastalıklar,aterosekleroz, miyokard infarktüs inme, periferik vasküler hastalıklar,sistemik inflamasyonla giden bazı hastalıklar,obezite ,metabolik sendrom ,bazı kanser türlerinin patogenetik süreçlerinde ANGPTL-2 (Anjiopoetin Benzeri Protein- 2), ANGPTL-8 (Anjiopoetin Benzeri Protein-8) ve HS-CRP (High sensitive C-reaktif Protein) moleküllerinin rolleri olduğu ortaya konmuştur.

Amaç: Biz de bu çalışmamızda ANGPTL-2, ANGPTL-8 ve HS-CRP düzeylerinin, Geçirilmiş Gestasyonel Diyabetes Mellitus öyküsü olan bireylerdeki düzeylerinin belirlenmesi, GDM ile ilişkili olduğu bilinen CRP düzeyleri ve henüz GDM ile arasındaki ilişki araştırılmamış olan kardiyovasküler risk, erken ateroskleroz ve inflamatuvar süreç gelişiminde rolü olduğu düşünülen ANGPTL- 2, ANGPTL- 8 düzeyleri ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Son 1 yıl içerisinde Katip Çelebi Üniversitesi Dahiliye, Endokrinoloji ve Kadın Doğum polikliniklerinde rutin takipleri devam eden, gebeliğinde GDM tanısı almış, doğum sonrası normal karbonhidrat metabolizmasına sahip olan çalışma kriterlerine uygun 50 gönüllü kadın bireyden oluşan hasta grubu ile, öyküsünde GDM olmayan, normal glukoz metabolizmasına sahip çalışma kriterlerine uygun 50 gönüllü kadın bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Çalışmaya kabul edilen bireylerde serum Angiopoetin like protein-2 (ANGPTL-2) ,Angiopoetin like protein 8 (ANGPTL- 8) ve HS-CRP düzeyleri, Açlık kan şekeri, 75 gram OGTT sonuçları, Ürik asit,Tsh, Açlık insülini,HOMA-IR, lipid parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerleri çalışıldı.Hastaların antropometrik ölçümleri ve demografik verileri kayıt edildi.

Bulgular:

Serum ANGPTL-2 (GDM öyküsü olan hasta grubunda $63,36 \pm 34,52$ ve GDM öyküsü olmayan kontrol grubunda $71,66 \pm 32,86$ p:0,221) olup hasta ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Serum ANGPTL-8 (GDM öyküsü olan hasta grubunda:8,97 ±26,25 ve GDM öyküsü olmayan kontrol grubunda 2,71 ±9,31 p:0,115) olup hasta ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Serum HS-CRP (GDM öyküsü olan hasta grubunda 68,67 ±11,33 ve GDM öyküsü olmayan kontrol grubunda 75,26 ±16,30 p:0,098) olup; hasta ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır .

Sonuç: Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; insulin direncinin hakim olduğu Tip 2 DM 'li hastalarda ve GDM 'lu gebelerde ANGPTL-8 düzeyleri normal bireylere göre daha yüksek bulunması, ANGPTL-8 düzeyinin; insulin direnci, inflamasyon ve gebelik süreci patogenezinde rolü olabileceği görüşünü desteklemiştir. Bizim çalışmamızda Geçirilmiş GDM öyküsü olan ve şu an normal karbonhidrat metabolizmasına sahip bireylerin, GDM öyküsü olmayan ve şu an normal karbonhidrat metabolizmasına sahip bireylere göre ANGPTL-8 ve ANGPTL-2 düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu da gösteriyor ki; çalışmamızda, GDM öyküsü olan bireylerde ileride Tip 2 DM gelişmesinde ANGPTL-8 düzeyinin anlamlı bir rolü olmadığı saptanmıştır. Bu konunun aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: ANGPTL-2, ANGPTL-8 , HS-CRP, Gestasyonel Diyabetes Mellitus

SUMMARY

Evaluation of Serum Angiopoetin-like protein 2 (ANGPTL-2) and Angiopoetin-like protein 8 (ANGPTL-8) Levels in Patients with the previous the Gestational Diabetes Mellitus and non- previous the gestational diabetes mellitus (non- previous-GDM).

Rationale : Today, diabetes and cardiovascular detection of preventable order on behalf of pathogenic field of molecular diseases which made the hedeflenmektedir.b the purpose of different groups of patients in clinical trials, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, aterosekleroz, myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, certain diseases leading to systemic inflammation, obesity, metabolic syndrome, some cancers derivatives of pathological processes in ANGPTL-2 (Anjiopoet-Like Protein- 2), ANGPTL-8 (Anjiopoet-Like Protein-8) and HS-CRP (High sensitive C-reactive protein) revealed that the role of the molecule.

Objective: We studied our ANGPTL-2, ANGPTL-8 and HS-CRP levels, previous gestational determination of levels in individuals with diabetes mellitus, elevated CRP levels are known to be associated with GDM and no cardiovascular which investigated the relationship between GDM risk, premature atherosclerosis and which is thought to play a role in the inflammatory process development ANGPTL- 2, we aimed to investigate the relationship between ANGPTL- 8 levels.

Methods: In the last one year, the clerk Celebi University Internal Medicine, Endocrinology and Gynecology clinic in routine monitoring ongoing, had been diagnosed with GDM during pregnancy, after birth with proper 50 female volunteers consisting of individual patient groups to work by having normal carbohydrate metabolism, without GDM in the history of the normal appropriate control group consisting of 50 women volunteers to work with individuals glucose metabolism were evaluated by comparison. Serum in patients admitted to the study Angiopoetin like protein-2 (ANGPTL-2), Angiopoetin like protein 8 (ANGPTL- 8) and HS-CRP levels, fasting blood sugar, 75 g OGTT results, uric acid, TSH, fasting insulin, HOMA-IR, lipid parameters, anthropometric measures, and demographic data of liver and kidney function tests were recorded.

Results:ANGPTL serum-2 (71.66 ± 34.52 and 63.36 ± 32.86 p in the control group with no history of GDM in patients with a history of GDM: 0.221) and the difference between the patient and control groups was not statistically significant.

ANGPTL serum-8 (the group of patients with a history of GDM: 26.25 ± 8.97 and 2.71 ± 9.31 p in the control group with no history of GDM: 0,115) is the difference between patient and control groups was not statistically significant.

Serum hs-CRP (75.26 ± 11.33 and 68.67 ± 16.30 p in the control group with no history of GDM in patients with a history of GDM: 0,098) and; The difference between the patient and control groups was not statistically significant.

Conclusion: The study recently; It is dominated by the insulin resistance of type 2 DM patients with GDM and 'ANGPTL-8 levels in pregnant women with no higher than in normal subjects, ANGPTL-8 levels; insulin resistance, and it has supported the view that inflammation may play a role in the pathogenesis of pregnancy. In our study, the Revised GDM history and current individuals with normal carbohydrate metabolism, without GDM history and found that currently there was no significant difference in ANGPTL-8 and ANGPTL-2 levels compared to individuals with normal carbohydrate metabolism. This shows that; In our study, individuals with a history of GDM in the future development of Type 2 DM ANGPTL-8 levels were found to have a significant role. There is a need for clarification of this issue to a new study.

Keywords: ANGPTL-2, ANGPTL-8, HS-CRP, Gestational Diabetes Mellitus

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunudur.DM tüm doku ,organ ve sistemleri üzerine olumsuz etkiler göstermekle birlikte kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Hamilelik sırasında başlayan glukoz intoleransı Gestasyonel Diabetes Mellitus olarak tanımlanmaktadır (1). Yaklaşık olarak tüm gebeliklerin %10'unu etkilenmektedir.(2) Doğumla birlikte disglisemi sıklıkla, hastaların %90'ında düzelmekte iken bu grup hastalar (**Previous The Gestasyonel Diyabetes Mellitus**) **Geçirilmiş Gestasyonel Diyabetes Mellitus** öyküsü olan hasta grubu olarak kabul edilir. Geçirilmiş Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanımı ,gebeliğinde diyabete yakalanan vakaların, Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği'nin önerdiği gibi; doğum sonrası 6-12.haftalarda yapılan kontrol OGTT' lerinde kan şekeri yüksekliği saptanmayan ,yıllık kontrollerinde insulin direnci ve disglisemisi bulunmayan ve normal HBA1C düzeylerine ve karbonhidrat metabolizmasına sahip olan hasta grubunu kapsar. GDM olan hastalar yaşamları boyunca Tip 2 diabetes mellitus gelişme riski taşımaktadırlar (3). Tüm gestasyonel diyabetli gebeliklerin %10 luk kesimi doğum sonrası 5-10 yıllık süre zarfında aşikar diyabet geliştirdikleri ortaya konmuştur.İnsülin direnci GDM'un en önemli sebebi olarak görülmekte ve aynı zamanda kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkili bulunmaktadır (4). İnsülin direncine bağlı olan kronik inflamasyon ateroskleroz ile sonuçlanmakta ve kardiyovasküler hastalıkların ana sebebi olmaktadır (4). Son yapılan çalışmalar GDM olan hastalarda Tip 2 DM gelişme de bu hastaların ateroskleroz gelişiminde artmış riske sahip olduklarını göstermektedirler (5, 6).

Günümüzde ;diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi adına hastalıkların patogenezinde rol alan moleküllerin tespit edilmesi hedeflenmektedir.Bu amaçla değişik hasta gruplarında yapılmış klinik çalışmalarda ,diyabetes mellitus,kardiyovasküler hastalıklar,aterosekleroz,miyokard infarktüs inme,periferik vasküler hastalıklar,sistemik inflamasyonla giden bazı hastalıklar,obezite ,metabolik sendrom ,bazı kanser türevlerinin patogenetik süreçlerinde ANGPTL-2 (Anjiopoetin Benzeri Protein- 2), ANGPTL-8 (Anjiopoetin Benzeri Protein-8) ve HS-CRP (High Sensitive C-reaktif Protein) moleküllerinin rolleri olduğu ortaya konmuştur.

Biz de bu çalışmamızda ANGPTL 2, ANGPTL 8 ve HS-CRP düzeylerinin, Geçirilmiş Gestasyonel Diyabetes Mellitus öyküsü olan bireylerdeki düzeylerinin belirlenmesi, GDM ile ilişkili olduğu bilinen CRP düzeyleri ve henüz GDM ile arasındaki ilişki araştırılmamış olan

kardiyovasküler risk,erken ateroskleroz gelişiminde ve inflamatuvar süreçte rolü olduğu düşünölen ANGPTL -2, ANGPTL- 8 düzeyleri ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Gestasyonel Diabetes Mellitus, gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır (7). Bu tanımlama gebelik öncesinde de var olan ancak gebelikte ilk muayeneye kadar bilinmeyen diyabet olasılığını dışlamaz. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği halen aynı terminolojiyi kullansa da; son yıllarda Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğerleri ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen öncesinde diyabetik olduğu düşünölen kadınların, gebelik ilişkili insülin direncine bağlı geçici diyabetten ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu örgütler,“Gestasyonel Diyabet” terimini gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan; ‘aşikar diyabet’ ya da ‘Gebelikte Diyabetes Mellitus’ terimlerini ise insülin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabet için kullanmaktadır (8-9-10).

2.1.2 Prevalansı

Gebeliğin en sık görölen metabolik bozukluğu olan diyabetin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, farklı toplumlarda sıklığı yaklaşık olarak %1-14 arasında değişmektedir (11). GDM prevalansı ABD’de %6-7 civarındadır (12). Sıklığı toplumdan topluma değişmekle beraber, günümüzde sıklığı giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedeni dünya çapında artan obezite insidansı ve tanı testlerindeki eşik değerlerin düşmesidir.(13). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) gebe kadınların yaklaşık %4’ünde, yani yılda 135.000

kadında GDM saptandığını bildirmiştir.(14). GDM sıklığı ırklara göre farklılık göstermekle beraber, yaşla birlikte artmaktadır. Yirmi beş yaş üzeri gebelerde GDM sıklığı, 25 yaş altı gebelere göre 8-10 kat daha fazladır.(15)

2.1.3 Tarama ve Tanı

GDM ilk olarak 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından oral glukoz tolerans testi kriterleri belirlenerek tanımlanmıştır.(16) Bu kriterler yıllar içerisinde Carpenter ve Coustan, Amerikan Diyabet Cemiyeti ve Ulusal Diyabet Cemiyetleri tarafından revize edilmiştir. 2008 yılında HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) çalışmasının sonuçları yayınlanmış ve 2010 yılında bu çalışmanın sonuçlarına dayanılarak yeni kriterler gündeme gelmiştir.(17)

Günümüzde Amerikan Diyabet Birliği 'nin de önerdiği şekilde altta yatan patogeneze yönelik sınıflandırma kabul görmektedir. Bu durumda gebelik dönemindeki diyabet şu şekilde sınıflanmaktadır.

1.PreGDM

1a: Tip1 Diyabet (insülin bağımlı)

1b: Tip2 Diyabet (insülin bağımlı olmayan)

2.GDM

GDM taraması ve tanısız yaklaşımında halen ortak bir fikir birliği oluşmamıştır. Genel ya da yüksek riskli kişilerin taranması, tarama zamanı, uygulanacak test, değerlendirmede kullanılan eşik değerler ve testin bir ya da iki basamaklı olarak uygulanması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

GDM taramasında 2 farklı yaklaşım bulunmaktadır. Genel taramada tüm gebeler taranırken, selektif tarama da risk grubundaki gebeler taranmaktadır. GDM için risk faktörleri tablo 1' de verilmiştir. Taramada tek ve iki basamaklı yöntemler kullanılabilir. Birçok dernek iki basamaklı yaklaşımı önerirken WHO tek basamaklı yaklaşımı önermektedir. Tek basamaklı yaklaşım 75 g Oral Glukoz Tolerans Testine dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 g, sonra gerekirse 100 g Glukoz Tolerans Testi uygulanması esasına dayanır.

Günümüzde WHO ve The Endocrine Society; IADPSG(International association of diabetes and pregnancy study groups) tanı kriterleri ile tek basamaklı yaklaşımı, ACOG(American College of Obstetricians and Gynecologists), NIH(National Institutes of Health) ve

TEMED(Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) iki basamaklı yaklaşımı benimsemiştir. ADA(American Diyabetes Association) ise tek basamaklı ya da iki basamaklı yaklaşımlardan herhangi birisinin kullanılabilceğini bildirmiştir.(18)

Tablo 1. GDM risk faktörleri.

Risk faktörü	Risk artış oranı
Fazla kilo	2 x
Obezite	3.7 x
Ciddi obezite	7 x
Gestasyonel diyabet öyküsü	23 x
Makrozomik fetüs doğum öyküsü	3.3 x
>25 yaş gebelik	1.4 x
>35 yaş gebelik	2.3 x
Çoğul gebelik	2.2 x
Polikistik over sendromu	2.9 x
Ailecek diyabet öyküsü	3.2 x

2.1.3.1. İki Basamaklı Yaklaşım

İki basamaklı yaklaşımda gebeye günün herhangi bir saatinde açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın 50 gram glukoz verilmesinden 1 saat sonra kan şekeri değerine bakılır. Test sonucu 140 mg/dL ve üzerinde gelirse, 100 gram OGTT uygulanır. 100 gram glukoz yükleme testi için bazı gerekli şartlar vardır. Bunlar; gebe aç olmalı ve test sabah uygulanmalı, 3 gün öncesinden başlamak üzere günde en az 150 gram karbonhidrat almalı, test süresince gebe oturur pozisyonda olmalı ve sigara içmemelidir. 50 gram testte eşik değer 130 mg/dL alınırsa GDM yakalama oranı %95 iken, eşik değer 140 mg/dL alınırsa GDM yakalama oranı %80 civarındadır.(19)

50 GRAM OGTT

50 gram tarama testi insülin rezistansının maksimum olduğu 24-28. Gebelik haftaları arasında, günün herhangi bir saatinde ve son yemek saatine bakılmaksızın 50 gram glukoz 300ml su içerisinde oral olarak verilerek ve 1 saat sonra venöz plazma glukozu ölçülerek

yapılır. 1.saat glukoz değeri 140 mg /dl ve üzerinde ise hastanın 100 gram OGTT' ye yönlendirilmesi önerilmektedir.

Bazı çalışmalarda 50 gram tarama testinde çıkan sonuç yükseldikçe GDM riskinin arttığı gösterilmiştir. Sonuç 200 mg /dl ve üzerinde ise hasta 3 saatlik OGTT yapılmadan takip edilen başka bir günde bakılan kan şekerinde bu değer tekrarlandığı takdirde direkt GDM kabul edilmektedir (20). GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda 50 gram glukozlu ön tarama testi yapılmadan doğrudan 100 gram glukozlu OGTT de yapılabilir. Her iki yaklaşımda Carpenter ve Coustan tanı kriterleri kullanılmaktadır(20).

100 GRAM OGTT

100 gram OGTT 'de açlık kan şekeri için kan alındıktan sonra 100 gram glukoz içirilerek 1. 2. ve 3. saatlerde tekrar kan şekerlerine bakılmalıdır. Bakılan kan şekeri düzeylerinde iki veya daha fazlası eşik değerleri aşarsa GDM tanısı konur(21). Tarama konusunda geçmişten bu güne , 1964 ' de O'Sullivan ve Mahan , 1979 ' da Uluslararası Diyabet Veri Grubu (NDDG,National Diyabet Data Group) , 1982 ' de Carpenter ve Coustan , 1989 ' da Sacks ve arkadaşları tarafından 100 gram glukoz ile 3 saatlik OGTT temelinde farklı diagnostik eşik değerler önerilmiştir.NDDG ile Carpenter ve Coustan kriterlerine göre ,belirlenmiş eşik değerlerden yüksek iki veya daha fazla glukoz değerinin varlığı GDM tanısını koydurmaktadır.(20) Carpenter ve Coustan kriterleri 2000 yılından bu yana Amerikan Diyabet Birliği kılavuzlarında yer almıştır.

GDM için 4.Uluslararası Workshop konferansında 100 gram OGTT için glukozun eşik değerleri Carpenter-Coustan modifikasyonuna göre kabul edilmiştir (22). 100 gram OGTT 'de tek değer yüksek bulunduğu seçilecek yaklaşım konusunda görüş birliği yoktur ancak bunlarda makrozomi başta olmak üzere perinatal morbidite artmaktadır. Bu gebelerde testin 32-34. haftalarda tekrarı önerilir. Eğer OGTT ' de yüksek olan tek değer açlık kan şekeri ise ve bu değer 126 mg /dl üzerinde ise başka bir gün tekrar açlık kan şekerlerine bakılır. Sonuç yine 126 mg /dl üzerinde ise gebeye GDM tanısı konulur. Herhangi bir saatte ölçülen kan şekeri düzeyi 200 mg /dl üzerinde ise yine GDM olarak kabul edilir.

Tablo: 2. GDM tanısı için 100 gram OGTT kriterleri

	Plazma yada serum glukoz seviyesi Carpenter /Coustan		Plazma glukoz seviyesi National Diabetes Data Group	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
AÇLIK	95	5.3	105	5.8
1.SAAT	180	10	190	10.6
2.SAAT	155	8.6	165	9.2
3.SAAT	140	7.8	145	8.0

2.1.3.2 Tek Basamaklı Yaklaşım.

Gebeliğin 24-28. haftalarında tek kademede 75 gram OGTT uygulanır ve eşik değerlerin en az birinde yükseklik görülmesi halinde GDM tanısı konur.

Tablo :3. GDM Tanısı için IADPSG 75 gram OGTT Kriterleri

Açlık	≥ 92 mg /dL (5.1 mmol/L)
1.saat	≥ 180 mg /dL (10.0 mmol/L)
2.saat	≥ 154 mg / dL (8.5 mmol/L)

Dünya Sağlık Örgütü ise, gebelerde diyabet tanısının gebe olmayanlardan farklı olmaması görüşündedir ve 75 gram OGTT ile ,açlık için 126 mg /dl ve 2.saat için 200 mg /dl diagnostik eşik değerlerini önermektedir.

Tablo :4 GDM Tanısı için Dünya Sağlık Örgütü 75 gram OGTT Kriterleri

Açlık	92 to 125 mg /dl (5.1 to 6.9 mmol/l)
1.saat	≥ 180 mg /dl (10.0 mmol/l)
2.saat	153 to 199 mg/dl (8.5 to 11 mmol /l)

Farklı olarak 75 gram OGTT sonrasında ; açlık glukozunun ≥ 126 mg /dl olması yada 2.saat glukoz değerinin ≥ 200 mg /dl olması yada diyabetik semptomlar varlığında ; rastlantısal alınan kan glukoz değerlerinin ≥ 200 mg /dl olması durumunda gebelikte aşikar diyabet tanısı konmaktadır (22).

Oral Glukoz Tolerans testi (OGTT).

- Sabah, 8-14 saatlik açlığın ardından yapılmalıdır.
- Testten evvelki en az üç gün boyunca yeterli miktarda (≥ 150 gr/gün) karbonhidrat alınmalı, fiziksel aktivite kısıtlaması yapılmamalıdır.
- Ağır stres, akut serebral ya da kardiyak olaylar, aktif hipertiroidi, hipopotasemi, akut veya kronik enfeksiyon halinde test uygulanmamalıdır.
- Test öncesinde ve test süresince su içilebilir.
- Test sürecinde hasta sigara içmemelidir ve su dışında gıda tüketmemelidir.
- Ayrıca hasta test bitimine kadar oturur pozisyonda olmalıdır (23).

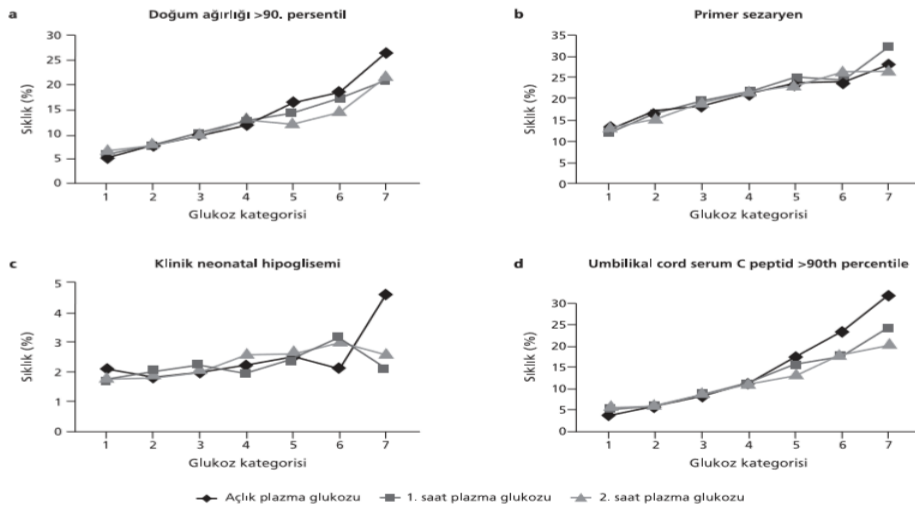
Diğer tarama testleri; HBA1C, kahvaltı ya da öğle yemeği testleri, glukozüri ve fetal bel çevresi ölçümleri sayılabilir. HBA1C ölçümünün sensitivitesi düşük olduğu için ve halen uygun bir eşik değer üzerinde ortak bir fikir birliğine varılamadığı için GDM tanısı için kullanımı önerilmemektedir (24,25). HBA1C $> \%6.5$ olması, GDM taramasından ziyade aşikar diyabetin öngörülmesinde kabul edilen değerdir. Kahvaltı ve öğle yemeği testleriyle ilgili yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Böbreklerden glukoz atılımının GDM tanısında kullanımı ile ilgili kısıtlayıcı faktör, böbreklerden glukoz atılımı için eşik kan glukoz değerinin 180 mg/dl (10.0 mmol/l) olması nedeniyle bu değer altındaki plazma glukoz düzeyinde diyabetin saptanmasının mümkün olmamasıdır (26). Glukozürisi olan hastaların %73'ünde GDM tespit edilmediğinden dolayı da bu testin bir tarama testi olarak kullanımının uygun olmadığı tespit edilmiştir (27). Fetal bel çevresinin tarama testi olarak kullanıldığı çalışmalarda GDM'si olan hastaların %43'ünün atlandığı tespit edildiğinden kullanımı uygun görülmemiştir (28).

HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes)

Pek çok tarama ve tanı testinin var olması, bu testlerde kullanılan eşik değerlerin farklı farklı olması gebelikte hiperglisemi ile ilgili durumun netleşmesine yardımcı olacak çalışmalara

ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle mevcut durumu netleştirmek amacıyla Hiperglysemi and Advers Pregnancy Outcome (HAPO) çalışması planlanmıştır. Çalışma; gözlemsel çalışma olarak dizayn edilerek 9 ülkede aynı anda yürütülmüştür. 75 gram OGTT uygulanan 25.505 gebeden 23.316'sının verileri incelenmiş ve sonuçları 2008 yılında yayımlanmıştır (29). HAPO çalışmasında gebeler açlık, 1. saat tokluk ve 2. saat tokluk kan şekeri değerlerine göre kategorize edilerek 7'şer gruba ayrılmışlardır.(Tablo: 5) (Açlık <75- <100 mg/dl arası, tokluk 1. saat <105-<212 mg/dl arası ve tokluk 2. saat <90-178 mg/dl arası olmak üzere 7'şer gruba ayrılan gebelerde perinatal sonuçlar değerlendirilmiş ve yenidoğan kord kanında C peptid düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmanın verileri; açlık, tokluk 1. saat ve tokluk 2. saat plazma glukoz düzeyi arttıkça doğum ağırlığının 90. persentilden yüksek olma sıklığının, primer sezaryen sıklığının, klinik neonatal hipoglisemi sıklığının ve kord kanında C peptid düzeyinin 90. persentilden yüksek olma sıklığının arttığını ortaya koymuştur (şekil 1) (30).



Şekil 1. Glukoz kategorilerine göre primer outcome sıklıkları. Glukoz kategorileri açlık için sırasıyla: 1: >75 mg/dl, 2: 75-79 mg/dl, 3: 80-84 mg/dl, 4: 85-89 mg/dl, 5: 90-94 mg/dl, 6: 95-99 mg/dl, 7: 100 mg/dl ve üzeri. 1. saat tokluk için sırasıyla: 1: <105 mg/dl, 2: 106-132 mg/dl, 3: 133-155 mg/dl, 4: 156-171 mg/dl, 5: 172-193 mg/dl, 6: 194-211 mg/dl, 7: 212 ve üzeri. 2. saat tokluk için sırasıyla: 1: <90 mg/dl, 2: 91-108 mg/dl, 3: 109-125 mg/dl, 4: 126-139 mg/dl, 5: 140-157 mg/dl, 6: 158-177 mg/dl, 7: >178 mg/dl. Kaynak 5/8'den uyarlanmıştır.

Tablo: 5 HAPO Çalışması Glukoz Kategorileri

Kategoriler	75 gram glukoz ile OGTT, glukoz(mg/dl)		
	Açlık	1.saat	2.saat
1	<75	<105	<90
2	75-79	106-132	91-108
3	80-84	133-155	109-125
4	85-89	156-171	126-139
5	90-94	172-193	140-157
6	95-99	194-211	158-177
7	>100	>212	<178

HAPO verileri ışığında, IADPSG gebelikte aşikar diyabetin erken dönemde taranmasını ve erken dönemde glukoz intoleransı saptanmayan gebelerin ise GDM açısından 24.-28.haftalar arasında 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile taranmasını öneren yeni bir bildiri yayınlamıştır. Tanı için daha düşük değerlerin kullanılması ve bir yüksek değer için yeterli olduğu belirtilmiştir (30). ADA 2011’de yayınladığı Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzunda tek basamaklı IADPSG önerilerini desteklediğini belirtmiştir. 75 gram OGTT testi, 100 gram OGTT’ye göre daha iyi tolere edilebilmektedir ve gebeliğe bağlı şeker yüksekliği sonrası ortaya çıkabilecek kötü sonuçları ön görmede 100 gram OGTT’ye göre daha yüksek sensitivite gösterdiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur

Mart 2013’de toplanan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Konsensus Geliştirme Konferansı’nda yeterli veri olmaması ve tek basamaklı yaklaşımda daha düşük değerler ile GDM tanısı konan olguların sayısı ve tedavi harcamalarının artacak olması nedeniyle iki basamaklı yaklaşımın uygulanmaya devam edilmesi kararı alınmıştır (30). ACOG, 2013’de yenilenen son kılavuzunda 2 basamaklı tarama yaklaşımını uygulanmasını önermektedir (31). ADA 2015 Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzu’nda, tek basamaklı yaklaşım ve IADSPG önerisine alternatif olarak NDDG ya da Carpenter ve Couston kriterleri ile iki basamaklı tanısal algoritm önerilmektedir (32).

2.1.3.3. Erken Gebelik Haftasında Aşikar (Overt) Diyabet Taraması

Gebelikteki diyabet tanısı değişkenlik göstermektedir. Overt (aşikar) diyabet ve gestasyonel diyabetin ikisi de gebelik sırasında tanı alırlar. Gebeliğin 24-28. haftalarında tanı alan diyabet GDM; ilk prenatal vizitte, gebeliğin erken dönemlerinde tespit edilen ancak daha önceden var olan diyabet ise ‘Aşikar Diyabet’ olarak tanımlanmaktadır.

Erişkin dönemde, rutin glukoz tarama testi yapılmadığı için ve toplumda gün geçtikçe obesite oranının da artıyor olması nedeniyle; kadınlarda henüz tanı alamayan Tip 2 DM oranı dolayısıyla aşikar diyabet oranı artmaktadır. Bu kadınları; konjenital anomalili bir çocuk sahibi olma ihtimalleri ve diyabetin nefropati- retinopati gibi uzun dönem komplikasyonlarından koruyabilmek adına erken tanımak önemlidir (33,34,35). Hipergliseminin erken tanınması ve tedavi edilmesiyle konjenital anomali riski azaltılabilir. 2014 USPSTF kılavuzları 24 haftadan önce asemptomatik gebe kadınlarda taramanın yararı ve zararını değerlendirmek için mevcut verilerin yetersiz olduğu kararını verirken (36) IADPSG, ilk prenatal ziyarette diyabet araştırmasının popülasyonun anormal glukoz metabolizma sıklığına ve yerel koşullara göre yapılmasını önermektedir (37). ACOG ise risk faktörleri (GDM öyküsü, bilinen bozulmuş glukoz metabolizması, obesite gibi) olan kadında tanı almamış Tip 2 DM için erken gebelik taramasının yapılmasını önermektedir (38).

Tanı konmamış Tip 2 DM'li gebe kadınların belirlenmesi amacıyla birçok kılavuz ilk prenatal ziyarette risk faktörleri açısından değerlendirme yapılmasını ve düşük riskli olarak değerlendirilmediği sürece tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir (39).

Tablo 6: GDM de selektif tarama ve tanı için risk değerlendirmesi

Risk	Kriterler		Önerilen Tarama
Düşük	<ul style="list-style-type: none"> Doğumda ve gebelik öncesinde normal ağırlıkta olma Yaş<25 yıl Birinci derece akrabalarda bilinen Dm olmaması Normal glikoz metabolizması Olumsuz obstetrik hikaye olmaması 	Tüm kriterler sağlanmalıdır.	Tarama için yükleme testine gerek yok
Orta	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek prevelanslı etnik grubu mensup olmaması Düşük/ yüksek risk grubuna dahil olmama Erken gebelikte yüksek riskli olarak belirlenme ancak GM olmaması 		24-28. haftalarda 50 gr glukoz yükleme testi yapılmalı
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> Obezite Birinci derece akrabalarda Tip2 Dm hikayesi Önceki GDM hikayesi Gebelik dışı bilinen glukoz intoleransı Glukozüri 		Tek ya da iki basamaklı yaklaşım ile gebeliğin mümkün olan en erken döneminde test edilmeli; eğer DM saptanmazsa test 24-28.haftalarda ya da klinik şüphe varlığında tekr

2.1.3.3.1 Gestasyonel Diyabet Mellitus Görülme Riskini Artıran Faktörler

Gebelik sırasında; HPL varlığı, artmış GH, kortizol, plasental insülinaz, östrojen ve progesteron düzeyleri nedeniyle insülin direnci artar. Buna ek olarak artmış maternal adipoz deponun, egzersizin kısıtlanmasının ve artmış kalori alımının da glukoz intoleransına katkısı vardır (40). Bu durumlar, karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler neticesinde diyabete yatkınlık oluşturur.

- Özellikle birinci derece akrabalarda olmak üzere ailedeki bireylerde diyabet öyküsünün olması (41).
- Gebe kalmadan önceki ağırlığın, ideal vücut ağırlığının en az %110'undan daha fazla olması ya da BMI'nin $> 30 \text{ kg/m}^2$ olması.
- Gebelikler arasında belirgin olarak fazla kilo alınması.
- 35-39 kg/m^2 değerleri arasında BMI'ye sahip olan bir kadında, GDM ihtimali; 20-24 kg/m^2 değerleri arasında bir BMI'ye sahip olan bir kadına göre yaklaşık olarak 16 kat daha fazladır (42).
- Yaşın >25 olması (43).
- 40 yaşın üstündeki kadınlarda GDM'nin ortaya çıkma sıklığı, 20-24 yaş grubundaki kadınlara göre yaklaşık 10kat daha yüksektir
- Önceki doğumun $> 4.1 \text{ kg}$ ya da $< 2.7 \text{ kg}$ olması
- Bozulmuş glukoz toleransı olması
- Hispanik Amerikan, Afrikan Amerikan, Amerikan yerlisi, güney doğu asya veya pasifik adaları etnik gruplarına dahil olmak
- Önceki gebeliklerinde sebebi açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme çocuk dünyaya getirmek
- İlk prenatal vizite glukozüri olması
- Polikistik over sendromu olması
- Glukokortikoid kullanımı
- Esansiyel hipertansiyon ya da gebelikle ilişkili hipertansiyon olması
- Metabolik sendrom olması
- Sigara içimi GDM için bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir

2.1.3.3.2 Erken Gebelik Haftasındaki Aşıkay Diyabet Tanı Kriterleri

Taramada Açlık PG, random glukoz ve HBA1C kullanılır. Gebe olmayan popülasyonda kullanılan diyabet tanı kriterleri esas alınarak Pregestasyonel DM araştırılır (44). Yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında Açlık PG nondiyabetik sınırlarda (<126mg/dl) olsa bile diyabet araştırması gebe olmayanlarda olduğu gibi 75 gr OGTT ile yapılmalıdır. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan kadınlar gebeliğin 24-28. haftaları arasında yeniden değerlendirilir.

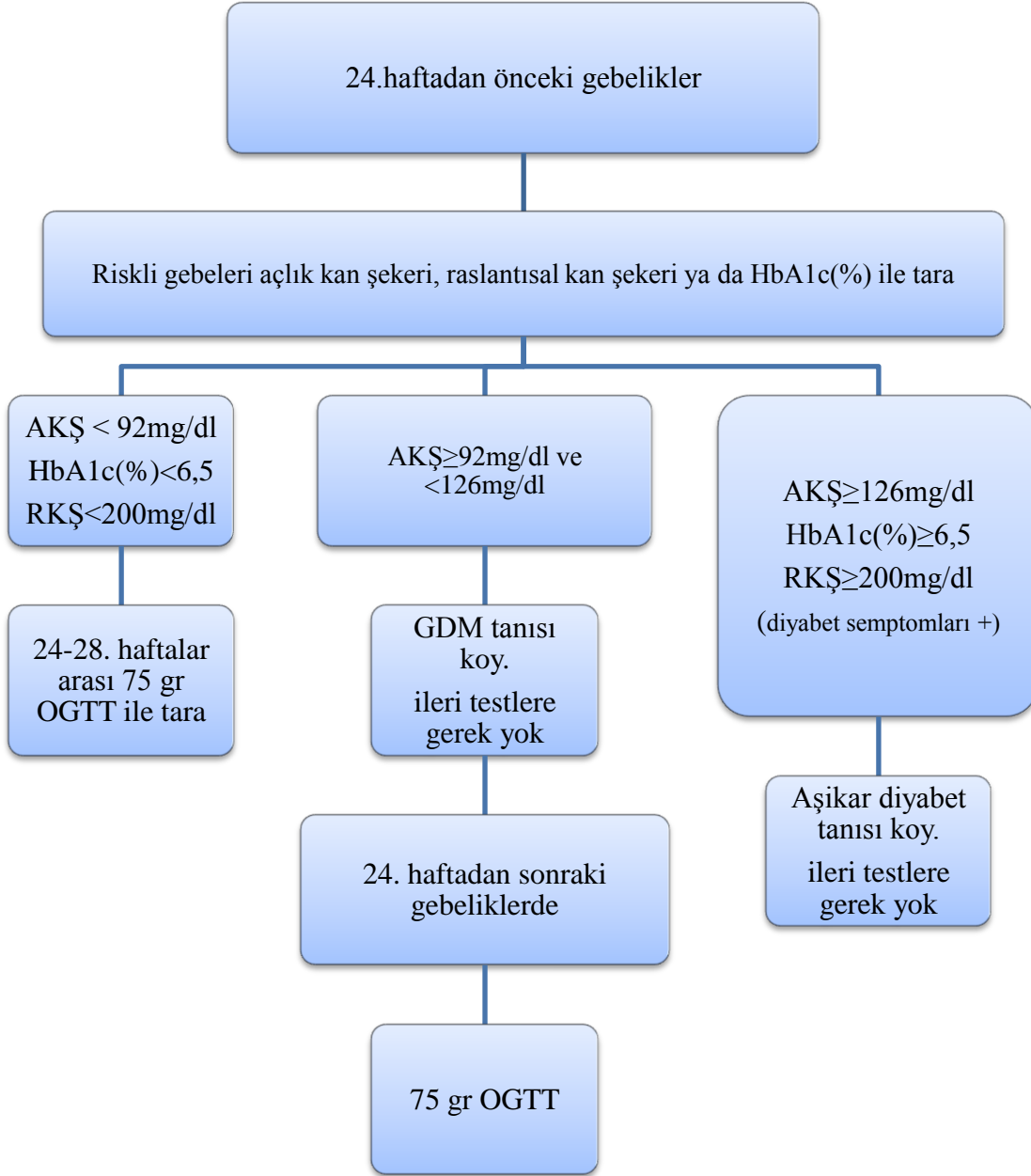
Tablo:7 Aşıkay Tip 2 Diyabetes Mellitus Kriterleri

Aşıkay Diyabetes Mellitus	
APG (≥8 saat açlık)	≥126 mg/dl
OGTT 2. saat PG (75 gr glukoz ile)	≥200 mg/dl
Random PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları
HbA1c	≥%65

Gebelikte Diyabet Değerlendirmesinde IADPSG Protokolü

IADPSG 2010 yılında HAPO çalışmasının sonuçlarını değerlendirmek ve uluslararası kullanılabilir bir tarama/tanı testi ve uygun eşik değerleri belirlemek için bir çalıştay düzenlemiştir.(45) IADPSG'nin çalıştayında aşıkay diyabet tanısı için; AKŞ'nin ≥126 mg/dl, HBA1C'nin ≥%6.5 ve rastgele kan şekerinin ≥200 mg/dl (bu durumda mutlaka AKŞ ve HBA1C ile konfirme edilmelidir) olması önerilmiştir. Şekil:3 'de IADPSG protokolü özetlenmiştir.

Şekil :2 Gebelikte Diyabet Değerlendirmesinde IADPSG Protokolü



Bilindiği üzere ılımlı glukoz metabolizma bozukluklarında çoğu kez açlık kan şekeri be HbA1c taramaları yeterli sensitiviteyi sağlayamamaktadır. Bu nedenle ilk prenatal tarama da HbA1c değeri 5.7 ve 6.4 civarında gelen hastalar için OGTT yapılması önerilmektedir.(46) Bu öneri şu temele dayandırılmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde HBA1C; sağlıklı insanlardaki seviyesinin daha da altında bulunmaktadır, bu sebeple HBA1C değeri; 5.7 – 6.4 seviyesindeki kişilerin diyabetik olmadığı ekarte edilemez. Yapılan bir çalışmada HBA1C değeri 5.7-6.4 arası gelen gebelerin eş zamanlı ve 24. gebelik haftasında bakılan OGTT sonuçlarında diyabet saptanma oranlarının yüksek olduğu görülmüştür (46).

2.1.3.4 Genel Yaklaşım ve Türkiye

Fetüs morbiditesini azaltmak ve annede ileride gelişebilecek Tip 2 DM ve insülin rezistansını öngörebilmek amacı ile Türk toplumunda riski olsun- olmasın tüm gebelerde GDM araştırması yapılmalıdır. GDM taraması, gebeliğin 24.-28. haftalarında yapılmalıdır. Çok sayıda risk faktörü olan gebelerde GDM taraması ilk trimesterde yapılmalı ve gebe olmayanlar gibi yorumlanmalı, negatif ise sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır. GDM ön taraması günün herhangi bir saatinde 50 gram glukoz içirildikten 1 saat sonra plazma glukozu ölçülmesi ile yapılır. Ön tarama testinde 1.saat plazma glukozu 140-180 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 75 gram glukozlu OGTT yapılmalıdır. GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 gram glukozlu OGTT yapılabilir. 50 gram glukozdan sonra 1.saat plazma glukozu ≥ 180 mg/dl ise OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM gibi yakından takip edilmelidir. 75 gram glukozlu OGTT'de açlık, 1.saat plazma glukozu ve 2.saat plazma glukoz düzeylerinden en az 2'sinde normal sınır aşılmışsa GDM tanısı konulur. GDM öyküsü olan kadınlarda doğumdan sonra 6-12. haftalarda OGTT ile, daha sonra 3 yılda bir herhangi bir yöntemle diyabet taraması yapılmalıdır(47).

2.2. NORMAL GEBELİKTE KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

Gebelik döneminde, geç gebelik ve laktasyonda artan maternal ve fetal ihtiyaçları karşılamak ve yeterli maternal besin depolarını erken gebelikte oluşturmak amacıyla metabolizmada önemli değişiklikler olur. Gebelikte karbonhidrat metabolizmasında yapım (anabolik) ve yıkım (katabolik) olmak üzere iki faz bulunmaktadır. Gebeliğin ilk yarısında yapım fazı baskın iken, ikinci yarısında yıkım fazı baskın hale gelir (48).

Gebelik esnasında fetusun nütrisyonel ihtiyaçları için maternal metabolizmada bazı değişiklikler meydana gelir. Maternal dokularda fizyolojik olarak insülin rezistansında bir artış gerçekleşir (49). İlk trimesterde maternal glikojen, protein ve yağ dokuda enerji depolanması artar ve bu depo, sonraki dönemlerde büyüyen fetusun besin ve metabolik ihtiyaçları doğrultusunda harcanır (50). İlk trimesterde glukozun periferik kullanımı ve depolanması bu şekilde arttığı için açlık kan glukoz düzeyleri ortalama 15 mg/dl kadar düşer. Postprandiyal glukoz düzeyleri ise gastrointestinal sistemdeki düz kas relaksasyonu nedeniyle

mide boşalmasının gecikmesi sonucu yavaş bir eğimle artar. Gelişen embriyo, bu sebeplerle hipergliseminin erken gebelikteki teratojenik etkilerinden de korunmuş olur (51).

Diyabetojenik hormonların salınmasıyla giderek artan lipoliz sonucu plazma serbest yağ asitleri ve gliserol düzeyleri yükselir. Serbest yağ asitleri ve trigliseridler plasentadan geçemez; keton cisimleri ise fetusa geçerek fetus tarafından enerji kaynağı olarak kullanılabilir. Anne, uzamış açlıkta kendine gereken enerjiyi, önceden depoladığı yağ kitlesinin bu şekilde yıkımıyla sağlarken; glukoz, aminoasitler, laktik asit ve keton cisimleri ise fetusa geçmektedir (52). Öğünler arasında ve gece sürekli fetusa aktarım nedeniyle geçici hipoglisemi ve artan insülin direnci nedeniyle yemeklerden sonra geçici anne hiperglisemisi önemlidir.

Glukoz ve glukoneojenik aminoasitlerin fetusa geçişi, annenin kan hacminin (glukozun dağılım hacmi) artışı ve glukozun periferik kullanımı ve depolanması; annenin açlık glukoz düzeylerini 45-50 mg/dl düzeylerine düşmesine yol açar. Bu değerdeki hipoglisemi insülin salgılanmasını baskılar ve açlıkta ketoza yatkınlık yaratır. Gece açlığı sonrası keton düzeyleri yaklaşık 2-4 kat artar (53). Hipoglisemi, hipoinsulinemi ve hiperketonemi açlıkta hakim tablodur.

Sağlıklı bir gebeliğin 2. yarısında başlayan, Tip 2 DM benzeyen insülin direnci son trimesterde pik yapar. Gebelikte insülin reseptör sayısı değişmez, insülin direncinden muhtemelen postreseptör düzeyde bir bozukluk sorumludur (54). Bu durum, Growth Hormon (GH), Corticotropin-Releasing Hormon (CRH), HPL ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların plasentadan artmış salgılanması ile ortaya çıkmaktadır (55).

Giderek artan bu insülin direncine karşı pankreas beta-hücreleri adaptasyon sağlayarak hiperplazi geliştirir ve insülin salgısını artırır. Bu adaptif yanıt neticesinde insülin duyarlılığındaki büyük değişikliklere rağmen gebelikte kan glukoz düzeylerindeki değişim belli seviyeler arasında korunur (56). Son trimesterde periferik insülin direncinin iyice artması (gebeliğin üçüncü trimesterinde insülin sensitivitesinde %44'lük azalma tespit edilmiştir) nedeniyle hücreye alınamayan glukoz sonucu postprandiyal glukoz düzeyleri yüksek kalır. Böylece son trimesterde hızlı büyüme safhasına girmiş olan fetusun artan ihtiyacı için kan glukoz düzeyleri yüksek tutulmuş olur(57).

Özellikle son trimesterde insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi gelişir. Gebelik tipik olarak açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsulinemi ile karakterizedir (58). Diyabetik olmayan sağlıklı gebelerdeki insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç

insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda ise bu direnç kompanze edilemeyecek safhaya gelince hiperglisemiye yol açar.

2.2.1. İnsülin Direnci

İnsülin pankreastaki langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekul ağırlığında bir hormondur. İnsülin molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsüyle ile bağlanmıştır. Bu hücreler pankreas kitesinin yaklaşık %1'ini oluştururlar. İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir, ör: glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini desteklemektedir (59).

İnsülin sentezinin basamakları sırasıyla şöyledir:

- 1) Nükleusta insülin kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu olur.
- 2) mRNA sitoplazmaya gelir ve kaba endoplazmik retikuluma bağlı polizom ile translasyona uğrar.
- 3) Polipeptit sentezi, N-Terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.
- 4) Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru uzar, sonucta preproinsulin oluşur.
- 5) Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsulin oluşur.
- 6) Proinsulin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınır, orada proteazların etkisiyle c-peptit segmentini kaybederek insüline dönüşür. Dönüşüm golgi aparatından kopma sonucu oluşan insulin depo veziküllerinde devam eder.
- 7) İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C peptit de salgılanır (59).

İnsülin direnci, insülin üretiminden reseptörlerine bağlanmasına ve daha sonra postreseptör olaylara kadar herhangi bir aşamada görülebilir (60).

İnsülin direncinin sebepleri;

- 1) Beta hücrelerinden anormal yapı ve fonksiyonda hormon üretimi:
 - a) Anormal insülin molekülü(61).
 - b) Proinsülin insülin dönüşüm bozukluğu (ör: ailesel hiperproinsulinemi)
- 2) İnsülin antagonistleri:
 - a) Kontregulatar hormon seviyelerinde artış; growth hormon, kortizol, glukagon, katekolaminler.

b) Sitokinler: TNF alfa'nın obezite ve diabetes mellitusta görülen insülin direncinde rol aldığı düşünülmekte(62,63).

c) Serbest yağ asitleri: Periferik insülin kullanımını bozar ve obezite, Tip 2 DM'da hepatik insülin duyarsızlığını arttırlar.

d) Anti-insülin antikoları: Devamlı insülin tedavisi alan hastalarda görülür

e) Anti-insülin reseptör antikoları: Dolaşımdaki antikolar insülin reseptörlerine bağlanarak etkilerini bloke ederler; Ya da nadiren etkisini taklit ederek hipoglisemiye neden olurlar (64,65).

3) Hedef hücre defektleri:

a) İnsülin reseptör defektleri

b) Post-reseptör defektleri: Kinaz aktivitesi gibi insülinin transmembranöz sinyal fonksiyonundaki anormallikleri kapsar. Bu defekt insülin düzeyi arttırılarak düzeltilemez(66,67).

c) İnsülin reseptör fonksiyonlarında bozuklukların insülin direnci oluşturduğu durumlar: Obezite, Tip 2 DM , diyabetik ketoasidoz, akromegali, glukokortikoid fazlalığı, üremi, karaciğer sirozu ve viral enfeksiyonlar(68).

2.2.2.Gebelikte İnsülin Duyarlılığı

Erken gebelik döneminde özellikle zayıf hastalarda maternal insülin duyarlılığı %10 kadar azalmaktadır. Buna karşılık, obez kadınlarda erken gebelikte gebelik öncesi döneme kıyasla insülin duyarlılık indeksinde % 15 artış saptanmıştır. Gebelik ilerledikçe periferik insülin duyarlılığı giderek daha da azalır. İnsülin duyarlılığındaki bu azalmanın özellikle gebeliğin son dönemlerinde % 33 ile % 78 oranında olduğu görülmüştür. İnsülin duyarlılığındaki bu büyük azalış Tip 2 DM'si olan hastalardaki oranlara benzemektedir. Gebelikte plasenta ve fetus tarafından insülinin bağımsız glikoz kullanımı, insülin duyarlılığındaki azalmanın belirtilen düzeylerin daha da üstünde olduğunu düşündürmektedir (69).

Tablo 8: Normal gebelikte erken ve geç dönemde meydana gelen değişiklikler

	ERKEN GEBELİK DÖNEMİ	GEBELİK DÖNEMİ GEÇ
BAZAL METABOLİZMA Açlık glikoz Açlık insülin	Değişmez Değişmez	Azalır Artar
BAZAL HEPATİK METABOLİZMA Bazal hepatik glikoz yapımı Hepatik insülin duyarlılığı	Değişmez	Artar Azalır
İNSÜLİN METABOLİZMASI • İnsülin Sekresyonu 1. faz insülin sekresyonu 2. faz insülin sekresyonu • İnsülin Duyarlılığı	Artar Artar Azalır	Artar Artar Azalır

2.2.3. Gebelikte insülin direnci

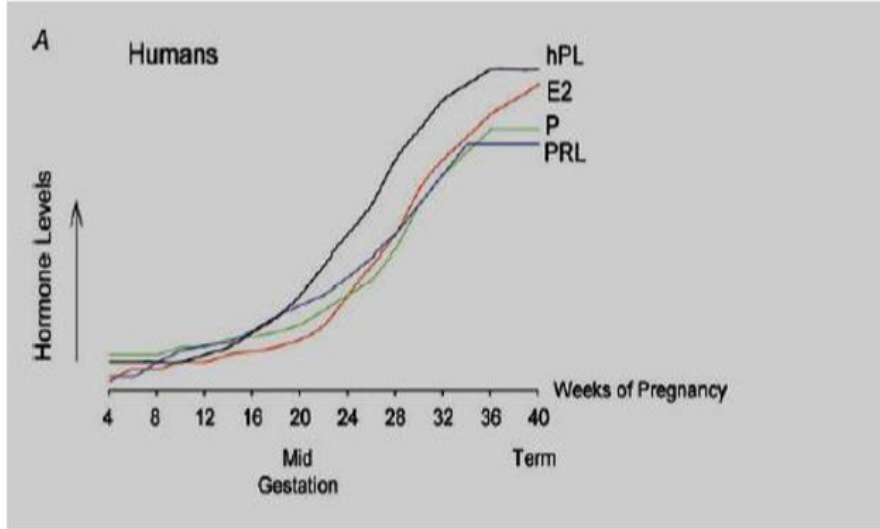
İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline normalin altında bir biyolojik yanıt alınması veya glikoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması olarak tanımlanabilir. Diğer bir ifadeyle belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarının artmasıdır. İn vivo ortamda, plazma insülini belirli bir kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir (70).

Gebelikte insülin direncine neden olan faktörler kesin olarak bilinmemekle birlikte maternal dolaşımda bulunan birçok hormon ve sitokin bununla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin ikinci döneminde, insülin düzeyindeki artışa rağmen glikoz kullanımının azalması bu direnci işaret etmektedir. Gebeliğin birinci trimesterinde insülin direncini artıran hormonlar östrojen ve progesteron hormonlarıdır. Östrojen ve progesteron gebeliğin erken döneminde korpus luteumdan salgılanır. İlerleyen gebelik haftalarında progesteron üretimi ve östrojen sentezi plasenta tarafından yapılmaktadır ve normal bir gebelikte terme yaklaştıkça progesteron üretimi 10 kat, östrojen üretimi 30 kat artar (71). Bu hormonlar maternal glikoz metabolizmasının değişiminde rol alırlar. Prolaktin ve HPL gebeliğin 12. haftasından itibaren artmaya başlar. Hormonal yapıdaki bu değişiklikler şekil 1'de gösterilmektedir. İnsanlarda ve hayvan modellerinde maternal hormonlar maternal insülin direncinin gelişmesinde anahtar rol oynamaktadırlar. Buna rağmen gebeliğin ilerleyen

dönemlerinde ekstra insülin üretimine fizyolojik sınırlar içinde kan glikoz konsantrasyonu izin vermektedir. Normal glikoz seviyelerinde artan insülin salınımının nedeni üç ana mekanizma ile açıklanmaktadır.

Bunlar:

- 1- Artan insülin biyosentezi
- 2- GSIS (glucose stimulated insülin secretion) duyarlılığında artış
- 3- β hücre kitlesinde artış (71).

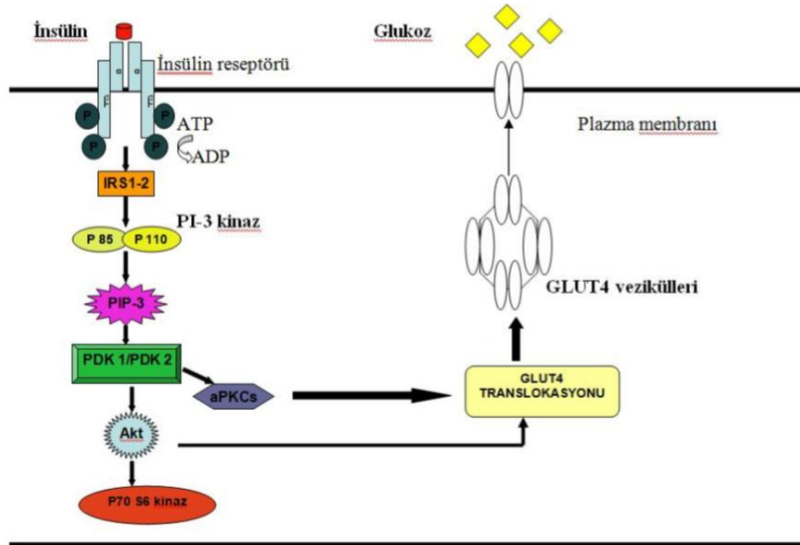


Şekil 3: Gebelikte Hormonal Değişiklikler

TNF- α obezite, yaşlanma ve sepsis gibi birçok durumda azalmış insülin duyarlılığı ile ilişkilidir. *In vitro* çalışmalarda, adiposit ve iskelet kas hücrelerinde TNF- α 'nın insülin reseptörlerini down regüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca TNF- α insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in serin fosforilasyonuna yol açarak postreseptör düzeyde insülin direncine yol açmaktadır. Gebelik süresince dolaşımdaki TNF- α düzeylerinin insülin duyarlılığı ile ters orantılı olduğu saptanmıştır. Ayrıca TNF- α ; leptin, kortizol, HPL, insan koryonik gonadotropin (human chorionic gonadotropin - hCG), östrodiol, progesteron ve prolaktin gibi hormonların arasında gebeliğin başlangıcından itibaren insülin duyarlılığındaki değişimin en önemli belirteçidir. Buna ek olarak geç gebelik haftalarında insülin reseptör ve IRS-1 tirozin fosforilasyonu bozulur ve serin fosforilasyonu artar (72).

İnsülin reseptörü heterotetramerik protein yapısında olup birbirlerine disülfid bağıyla bağlı iki ekstrasellüler α sub-üniti ve iki transmembran β sub-ünitinden oluşmaktadır. İnsülinin reseptörüne bağlanmasıyla β sub-ünitinin otofosforilasyonu olur ve tirozin kinazı aktive eder. Tirozin kinaz aktive olduğunda IRS-1, 2, 3 ve 4 ve hücre içi sinyal iletiminden sorumlu birçok proteini etkilemektedir. IRS ve shc reseptörlerinin aktivasyonu hücre

içerisinde insülin sinyalizasyonunda ilk basamağı oluşturur. İnsülinin metabolik ve antiapoptotik etkilerine sinyal yolağındaki IRS proteinleri, fosfotidilinozitol-3 kinaz (PI-3 kinaz), protein kinaz B (Akt), moleküler target of rapamycin (mTOR) ve p70 S6 kinaz aracılık etmektedir. PI-3 kinaz; fosfotidilinozitol trifosfat (PIP-3) oluşumundan sorumlu klas 1a 3-kinaz grubuna ait olan heterodimerik bir enzimdir. Birbirine sıkıca bağlı regülatör alt ünite P85 ve katalitik alt ünite P110'dan oluşmaktadır. PIP-3 ise Akt ve atipik protein kinaz C (aPKC)'yi aktive ederek glikoz taşıyıcı protein-4 (GLUT4)'ün hücre zarına translokasyonuna neden olur. İnsülin direncinden postreseptör düzeyde meydana gelen iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır. 1- İnflamatuar sitokinler serin kinazları aktive ederek IRS-1'in serin fosforilasyonunu arttırmakta ve insülin sinyal iletimini bozarak GLUT4'ün translokasyonunu azaltmakta ve sonuçta insülin direnci gelişimine yol açmaktadır. 2- PI-3 kinazın altüniteleri arasındaki dengesizlik ve P85α'nın aşırı üretimi insülin direncinden sorumlu diğer bir mekanizmadır (73).



Şekil 4: İskelet kasında insülin sinyal yolağı (35) **ADP:** adenzin difosfat; **ATP:** adenizin trifosfat; **P:** fosforilasyon; **IRS-1/2:** insülin reseptör substrat- 1/2; **PI-3 kinaz:** fosfotidilinozitol 3-kinaz; **PIP3:** fosfotidilinozitol (3,4,5) trifosfat; **PDK1/2:** Phosphoinositide Dependent Protein Kinase-1 ve 2; **Akt:** serin/treonin kinaz; **aPKC:** atipik protein kinaz C; **p85:** PI 3-kinazın regülatuar subüniti; **p110:** PI 3kinazın katalitik subüniti.

Gebelikteki en güçlü insülin antagonisti hormon hPL dir. Anne dolaşımındaki hPL seviyesi fetus ve plasenta ağırlığı ile ilişkilidir. Düzeyi gebeliğin onuncu haftasından itibaren yükselmeye başlar ve gebeliğin son dört haftasında plato çizene kadar devamlı olarak artar. Lipolizi uyarıp dolaşımdaki serbest yağ asitlerini yükseltir; böylece periferik insülin direncinde artış olur. Ayrıca pankreas β hücrelerinde insülin üretimini uyarıp annede insülin

salınımının iki-üç kat artmasına sebep olmaktadır. Gebeliğin son trimesterinde hormona duyarlı lipazlardaki aktivite artışından daha çok HPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde hPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine HPL ile bağlantılı düşüşü, lipoliz ile HPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (74).

İkinci trimesterda diğer bir insülin direncine sebep olan hormon insan plasental büyüme hormonu (human placental growth hormone - hPGH)'dur. Yirminci gebelik haftasından itibaren maternal dolaşımda hipofizer büyüme hormonunun yerini neredeyse tamamen alır. Progesteron, HPL, TNF- α ile birlikte gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde insülin direncini arttırmaları, fetusa yeterli besin desteğinin sağlanmasına yol açarlar. İnsülin direncinden sorumlu olan HPL, progesteron, büyüme hormonu, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glikoz alımını bozarak etki gösterirler (75,76).

Tablo 9: Erken gebelikte karbonhidrat metabolizması (anabolik dönem)

Hormonal değişiklik	Etki mekanizması	Metabolik değişiklik
Östrojen ve Progesteron artar	β hücre hiperplazisi İnsülin salınımı artar	Glikojen depoları artar Karaciğer glikoz oluşumu azalır Periferik glikoz kullanımı artar Açlık plazma glikozu azalır

Tablo 10: Geç gebelikte karbonhidrat metabolizması (katabolik dönem)

Hormonal değişiklik	Etki mekanizması	Metabolik değişiklik
hPL ve hPGH artar	İnsülin direnci artar İnsülin salınımı artar Diyabetojenik glikoz toleransı	Lipoliz artar Serbest yağ asitleri artar
PRL artar	İnsülin direnci artar	Fetusun glikoz ve amino asit kullanımı artar.
Bağlı ve serbest kortizol artar	Karaciğerde glikojen depoları azalır. Karaciğerde glikoz oluşumu artar	Fetusun glikoz kullanımı artar.

2.3. GESTASYONEL DİYABET PATOFİZYOLOJİ

Normal koşullarda yeterli insülin salgılayabilen; ama gebeliğin artan insülin direncini karşılayamayan kadınlarda gestasyonel diyabet gelişir [77]. GDM bir hiperglisemi şeklidir. Genel olarak, normal glukoz dengesinin sağlanmasında doku gereksinimlerini karşılayacak insülin arzının uyumsuz olmasından kaynaklanır. Çalışmalar gösteriyor ki özellikle gebeliğin son evresinde insülin gereksinimi giderek artmakta ve bu normal ve GDM'lu gebelerde çok da farklı olmamakta, ancak farkı yaratan GDM 'lu gebelerde hem besinlere insülin yanıtının, hem de dokuların insüline yanıtı daha az olmasıdır . Bunun muhtemel nedeni de beta hücre disfonksiyonu olabilir. Gebeliğin dışında, beta hücre disfonksiyonunu açıklayan üç temel yaklaşım bulunmaktadır : 1) Otoimmün , 2) Monogenik , 3) insülin direnci zemininde olan beta- hücre disfonksiyonu. GDM 'daki beta hücre disfonksiyonunun bu üç şekilde de olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.

GDM' li gebelelerin çoğunluğunda süregelen insülin direncinin ortam hazırladığı bir beta hücre disfonksiyonu bulunmaktadır. Gebeliğin kendisi çevre dokularda insülin direnci yaratan bir durum olduğundan çevre dokulardaki bu fizyolojik insülin direnci GDM'li gebelerde daha da abartılı gerçekleşmektedir. Bu da zemindeki süregelen insülin direncini arttıran bir etki gösterir. Sonuç olarak GDM'li gebelerde normal gebelere kıyasla daha yüksek insülin direnci mevcuttur. Son üç ayda dokuların insülin duyarlılığındaki değişimler çok fazla değildir.

GDM'li kadınlarda insülinin glukoz kullanımını uyarmasına abartılı bir direnç söz konusudur. Doğumdan sonra bu edinilmiş insülin direnci azalır. Ancak yine de normal kadınlara göre biraz, daha yüksek seviyede kalır. Bu kadınlarda doğum sonrası kronik insülin direnci oluşabilir (77). Bu nedenle gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların doğum sonrası takip edilmeleri önem taşır. Leptin, TNF-alfa, C-Reaktif Protein gebelikte karbonhidrat metabolizmasında insülin direnci üzerinde etkili diğer mediyatörlerdir (78,79,80).

2.3.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus'da İnsülin Direnci

2.3.1.1 Adipositokinler

Önceleri adipoz doku hücrelerinin açlık veya starvasyonda yağ asitleri ile gliseol salan inert depo hücreleri olduğu düşünölmekteydi. Ancak yakın zamanda adipoz dokunun beyin dahil birçok organ ve dokuya erişen önemli peptid hormonları ,sitokinleri ,vazoaktif maddeleri ve kompleman faktörlerini salgılayan bir endokrin organ olduğu ortaya kondu .TNF-alfa,adiponektin ,leptin ,resistin ,apelin ,IL-6 bunlardan bazılarıdır.(81).Gebelikte maternal yağ dokudan salınan bu adipositokinlerin insulün direnci sürecine belirgin etki gösterdiği ortaya konmuştur.

Leptin

Leptin ilk olarak insülin direncini azaltan bir antiobezite molekülü olarak keşfedilmiştir(82). Serum Leptin düzeyi; obezite gibi yağ dokunun artış gösterdiği durumlarda artmaktadır. Ancak obezite ile birlikte leptin reseptörlerinde sinyal defektinin ortaya çıktığı ve molekülün antiobezite faktörü olarak fonksiyon göstermediği saptanmıştır(83). Leptin 1997 yılında plasentada da keşfedilmiştir. Sağlıklı gebelere göre obez GDM'lilerde daha yüksek oranda bulunduğu gözlemlenmiştir. Gabelikte artan leptin molekülünün annenin artan yağ dokusundan ziyade daha çok plasental sekresyonla alakalı olduğu, doğum sonrası düzeylerindeki 4belirgin azalmanın görülmesi ile anlaşılmıştır(83). Leptinin GDM'lilerde sağlıklı gebelere göre daha yüksek oranda bulunması hastalığın patagonezi ile ilişkilendirilmiştir.(83)

Adiponektin

Direkt ve indirekt insulün duyarlılığını artırıcı etkisi vardır.Karaciğerde glukoneogenez ile sağlanan endojen glukoz üretimini engelleyici etkisi yanında doku trigliseridlerini azaltarak insulün duyarlılığını dolaylı yoldan artırıcı etkisi de vardır.(84).GDM ' li hastalarda insulün direncinin en belirginleştiği dönem olan 3.trimester de miktarının azalması insulün direnci sürecine katkı sağlar (84).

Tnf-Alfa

Tnf-Alfanın gebelikte insülin direncinin belirlenmesinde önemli bir prediktör olduğu 2001 senesinde Kırwan ve arkadaşları tarafından dökümente edilmiştir. Tnf-Alfa IRS (insülin reseptör substrat) molekülleri üzerinden post reseptör düzeyde insülin sinyalini bloklayarak insülin direnci ortaya çıkarmaktadır.(84).

Resistin

Resistin 12,5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir adipokindir. Obezite ve Tip 2 DM ile bağlantılı bir hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptit olarak tanınmaktadır (85). Resistinin glikoz metabolizmasına etkili insülin antogonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. İnsanlarda resistinin hücresel düzeyde iki önemli etkisi olduğu; birincisinin direkt olarak insan yağ hücresinde farklılaşmayı engelleyerek obezite ile beraber DM gelişimine katkıda bulunduğu, diğerinin ise abdominal deri altı yağ dokusunda resistin mRNA düzeyinin yüksekliğine bağlı olarak insülin direncine yol açtığı iddia edilmektedir. Ancak Tip 2 DM ve insülin direnci üzerine etkileri tartışmalıdır (85). Yapılan bir çalışmada serum resistin seviyesi ile insülin direnci arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (86). Resistin insan plasentasından da salgılanır ve gebelik ilerledikçe serumdaki miktarı artar, üçüncü trimesterde en yüksek seviyeye ulaşır (87). Artmış resistin seviyelerinin, geç gebelik döneminde ortaya çıkan azalmış insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu ve fetüs gelişimini kontrol ettiği düşünülür. Bu nedenle gebelik boyunca insülin direncinde rol oynadığı düşünülmektedir (88). Bununla beraber GDM'de ve postpartum dönemde serum resistin seviyelerindeki değişim net olarak anlaşılammıştır. Yapılan çalışmalarda ikinci ve üçüncü trimesterde serum resistin seviyelerinin GDM'de normal gebelere oranla daha yüksek olduğu bulunmuş ve GDM'de doğum öncesi anlamlı olarak yüksek olan serum resistin seviyelerinin doğumdan sonra düştüğü izlenirken bazı çalışmalarda da doğum sonrası da yüksek bulunmuştur (89,90). Sonuç olarak resistin ile obezite, insülin direnci, diyabet gibi durumlar arasında kesin bir ilişki ortaya konmuş değildir.

AFABP (Adipocyte Fatty Acid Binding Protein)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikosanoidler ve diğer lipidleri yüksek afinite ile geri dönüşümlü olarak bağlayan sitoplazmik proteinlerdir. Hem hücre içi lipid bağlayıcı proteinler hem de lipocalinlerin (Retinol Bağlayıcı Protein gibi) insülin direnci ile ilişkili oldukları bilinmektedir (91). Dokuz adet doku spesifik

sitoplazmik yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) tanımlanmıştır . AFABP, hücre içi lipid bağlayıcı protein ailesine ait yaklaşık 15-kDa ağırlığında bir adipokindir. FABP4 olarak da bilinen AFABP daha baskın olarak yağ dokusundan ve makrofajlardan salınmaktadır. AFABP matür yağ dokusunda predominant sitozolik bir proteindir ve total hücrel proteinin yaklaşık % 6'sını oluşturmaktadır (92). Bu protein sistemik insülin duyarlılığında ve yağ ve glikoz metabolizmasında önemli düzenleyici rol oynamaktadır AFABP serum seviyeleri zayıf kişilerle karşılaştırıldığında obezlerde önemli derecede yüksek saptanmış, bel çevresi, kan basıncı ve insülin direnciyle pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Beş y ı lık bir izlem çalışmasında; yüksek düzeyde saptanan başlangıç AFABP seviyelerinin metabolik sendrom gelişmesinde bağımsız bir öngörücü risk faktörü olduğu tespit edilmiştir Benzer olarak baseline AFABP konsantrasyon seviyelerinin obezite, insülin direnci ve glisemik indeksten bağımsız olarak tip 2 DM'yi öngörebildiği saptanmıştır . Bu çalışmalar AFABP seviyesinin metabolik ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından merkezi role sahip olabileceğini göstermektedir. Apolipoprotein E'nin ve AFABP'nin olmadığı farelerle yapılan çalışmalarda ateroskleroza karşı koruyucu bir etkinin olduğu saptanmış. Daha önce yapılan çalışmalarda AFABP'den yoksun olan farelerde hiperinsülinemi, hiperglisemi ve insülin direncinin ortaya çıkışına karşı koruyucu bir etki gösterilmiştir (93,94). Makroafajlarda AFABP'nin, ateroskleroziste inflamatuvar aktivite ve kolesterol trafiği olmak üzere iki önemli işlevin düzenleyicisi olduğu saptanmıştır.

GDM'li gebelerde doğum sonrası karbonhidrat intoleransı genel olarak h ı zla düzelme gösterse de bu kişilerin ilerleyen süreçte tip 2 DM gelişmesi bakımından büyük risk taşıdıkları bilinmektedir. GDM'li hastalarda son yıllarda adipokinlerle ilgili birçok çalışma yapılmakla birlikte AFABP bu adipokinler arasında yeni bir marker olarak gündeme gelmektedir. GDM ile ilgili kısıtlı sayıda yayın olmakla birlikte yapılan yeni çalışmalar göstermiştir ki; normal kontrollerle kıyaslandığında GDM'de serum AFABP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (95).

2.3.1.2 Gebelikte Etkili Hormonlar

Plasental Hormonlar

Human Plasental Laktojen (HPL)

Human Chorionic Somatomammotropin (HCS)

Plasentadan salgılanan ve doğuma kadar sürekli bir artış gösteren bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen hPL, insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Son üç ayda gözlenen hormona duyarlı lipazlardaki aktivite artışından ön planda hPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde hPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine hPL ile bağlantılı düşüşü, lipoliz ile hPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (96).

Human Placental Growth Hormon (PGH)

PGH plasentanın sinsityotrofoblastik hücrelerinden salınır. PGH gebelikteki insülin direncinin önemli bir regülatörü olarak gözükmekte ve plasental yataktaki parakrin etkileri ile fetüs için gereklivebesin maddelerinin transportunu regüle ederek fetal büyüme ve gelişmede düzenleyici görev yapmaktadır. PGH 'un gebelik süresince annede glukoneogenez ,lipoliz ve anabolizmayı uyardığı bilinmektedir.Maternal IGF-1 düzeylerini arttırarak bu etkisini açığa çıkarır. (97).Growth hormonun etkileri direkt yada IGF-1 aracılıklı olduğu için bu ikili etki mekanizması sonucu bazen insülin agonisti olarak bazen de insülin antogonisti olarak fonksiyon görebilmektedir.IGF-1 aracılıklı anabolizan etkileri insülin agonisti şeklinde ,IGF-1 aracılıksız lipolitik ve hiperglisemik etkileri de insülin antagonisti şeklinde ortaya çıkabilmektedir.Gebelik sürecinde de hipofizer GH yerini alan plasental GH bu dual etkiyi gösterebilmektedir.(97).Birinci trimesterde anabolizan insülin agonisti etkisi daha belirgin iken, 2. ve 3.Trimestera doğru insülin antagonisti etkisi daha baskınlık kazanır.

Östrojen ve Progesteron

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 üç aydan itibaren doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir (97). 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 arttırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından arttırılmaktadır. Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, serbest yağ asitleri artışı ve hipoalaninemi, her biri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır. Pankreasta östrojen ve progesterona özgü pankreas

reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir ve etkilerinin belki de bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (98).

Koriyonik gonadotropin (hCG):

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 gerçekleştiği düşünülmektedir (99).

Glukagon:

Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son üç aya doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta da aynı zamanda açlık insülin düzeyinin de yüksek olması nedeni ile insülin glukagon oranı artmaktadır. Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasında artmış bir duyarlılık mevcuttur. Bütün bu değişikliklerin diyabete eğilim yaratan bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (100).

Prolaktin ve GH (Büyüme hormonu):

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. GH düzeylerinde gebelikte 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.

Kortizol:

Gebelik süresince anne kortizolü sürekli bir artış göstermekte ancak gün içerisindeki ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest

kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle son üç ayda gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazmada bağlı kortizol düzeyini arttırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin reseptör etkileşimini azalman kortizol, insülin karşıtı bir hormondur ve glukoz intoleransına yol açmaktadır (101).

Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk üç ayda progesteron ve hCG' nin ikileri baskın iken, hPL aktivitesi giderek artmaktadır. Sonuç olarak ise son üç ayda tepe düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır. Nedeni ne olursa olsun gelişen insülin direnci diyabete eğilim yaratmaktadır. Eğer anne pankreası artan insülin gereksinimini karşılayabilecek rezerve sahip değilse gestasyonel diyabet gelişmektedir. Gebelik öncesinde tanı koyulmuş bir diyabet varsa insülin ihtiyacı 1,5- 3 kat artmaktadır.(102,103,104).

2.4 . GESTASYONEL DİYABET'İN ANNE VE FETUSTA YARATTIĞI KOMPLİKASYONLAR

Diyabetik gebeliklerin maternal ve perinatal morbidite ve mortalitesi, sağlıklı gebeliklere göre daha yüksektir (105). Gebelikteki ortalama kan glukoz seviyesi ile perinatal morbidite ve mortalite arasında doğrudan ilişki vardır. Diyabette perinatal risk artışına doğrudan sebep olan; annedeki plazma glukoz seviyesidir (106). Perinatal olumsuz etkilerin diğer belirleyicileri ise hastalığın başlangıcı, süresi ve damar komplikasyonlarının varlığıdır. Plazma glukoz seviyelerinin kontrol altına alınmasıyla birçok mortalite ve morbidite sebebi de azalır. 2008 HAPO çalışması verilerine göre aşağıda bahsedilen komplikasyonların büyük çoğunluğunun kontrol edilemeyen plazma glukoz düzeyleri ve HBA1C değerleri ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir . Annede artan glukoz, fetusa geçerek fetal hiperglisemiye ve fetal adrenalenden artmış insülin salgısına yol açar. Bu durum ise makrozomiye neden olmasının yanı sıra tip 2 alveol hücrelerinin sürfaktan yapımını engelleyerek respiratuvar distres sendromu (RDS) riski gibi risklerin artışına neden olur . Diyabetik annelerin bebeklerinde ayrıca diyabetin şiddeti ile orantılı olarak fetus karaciğerinde glikojen ve trigliserid depolanır. Bu da gelecekteki yaşamında çocuğu metabolik bozukluğa iten önemli bir faktördür .

Hipoglisemi/ Ketoasidoz: Özellikle ilk trimesterdeki hiperemezis sonucu azalmış kalori alımı neticesinde gelişen ketoasidoz tablosu oldukça ciddi, fetal kayıp, maternal mortalite ve diyabetik malformasyon ile ilişkili bir komplikasyondur (108).

Hiperglisemi: Gebeliğin ikinci yarısında artan insülin rezistansı nedeniyle gelişir. Doğum sonrası diyabetojenik hormonların kaynağı olan plasentanın atılmasıyla insülin ihtiyacı hızla azalır (108).

Enfeksiyonlar: Diyabetik hastalarda en sık görülen enfeksiyonlar candida vulvovajinitleri, üriner enfeksiyonlar ve puerperal enfeksiyonlardır. Sağlıklı gebeliklerde de olabilen glukozürinin GDM'de daha da artması ve idrar retansiyonu olması bakteri kolonizasyonu için uygun besiyeri sağlayacağından asemptomatik de olsa bakteriüri saptanan bütün GDM tanılı hastalar tedavi edilmelidir (108).

Hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi: Hiperglisemisi olan hastalarda sağlıklı kadınlara göre preeklampsi gelişme riski 2-3 kat daha fazladır. Son yıllarda kan glukoz düzeyi ile preeklampsinin şiddeti arasında bağlantı kuran yayınlar mevcuttur (109). Bu durum, gestasyonel diyabetik gebe kadınların anormal fonksiyon gören endotelinin; artmış anjiyotensin-2 ve vazopressin düzeylerini antagonize edecek kadar prostosiklin salgılayamaması nedenlidir. Normotansif gestasyonel diyabetik kadınlara göre perinatal mortalitede yaklaşık 20 kat artış vardır (110).

Erken gebelik kayıpları/konjenital malformasyonlar: Erken gebelik kayıpları oranları sağlıklı gebelere oranla 2 kat fazladır (111). Genel popülasyonda %1-2 sıklıkta görülen konjenital anomaliler (bu hastalarda en sık görülen anomali olan kardiyak septal defekt ve kontrol altında olmayan diyabete özgü kaudal regresyon, situs invertus, SSS defektleri, anensefali, çift üreter, tek umbilikal arter vb...) PGDM kadınların bebeklerinde, normoglisemik kadınların bebeklerine göre 4-8 kat daha fazladır (111).

Polihidroamnios: Diyabetik gebelerde sıklığı %6-31 oranında değişir. Etiyolojisi kesin olmasa da fetal hipergliseminin fetal poliüriye neden olması ve amniotik sıvıda glukoz konsantrasyonunun artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (112).

Erken doğum: Tip2 aşikar diyabet, erken doğum için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu hastalarda, preterm eylem geliştiğinde tedavide hiperglisemi, hiperinsülinemi gibi yan etkileri olan beta-mimetik ajanlar yerine kalsiyum kanal blokerleri ve magnezyum sülfat kullanılır. Akciğer matürasyonu amacıyla glukokortikoid uygulanırken glukokortikoide bağlı 48-72 saat hiperglisemi olabileceği, akciğerleri hali hazırda matür olan bebeklere verilmesi halinde ise anne ve fetusu gereksiz metabolik yüke sokabileceği akılda tutulmalıdır (113).

Makrozomi: Diyabetik anne bebeklerinde, sağlıklı anne bebeklerine göre makrozomi üç kat daha siktir. Diyabetik anne bebeklerinde insidansı %16-29 arasında değişmektedir (114). Makrozomi gelişimindeki ana sebep maternal hiperglisemi neticesinde gelişen fetal hiperinsülinemidir. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu,

kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. İnsülin bağımlı olmayan beyin, böbrekler ve femur boynunda ise aynı değişim görülmez(114). Diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde, LGA bebeklerden farklı olarak, iskelet sistemi aşırı gelişmeden omuz ve gövdede aşırı yağ birikimi antropometrisi(114); omuz distosisi ve beraberinde brakial pleksus yaralanması, klavikula kırığı, operatif doğum ve neonatal hipoglisemi riskini artırır. Önceden iri bebek doğurmuş olmak, obezite, multiparite, gün aşımı, OGTT’de tek değer pozitifliği de makrozomi ile ilişkilidir.

Fetal Gelişme Kısıtlılığı: PGDM’da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon sonucu gelişen uteroplasental yetmezliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (115).

İn Utero Mort Fetalis: Genellikle 35. gestasyon haftası sonrasında gerçekleşir. Sıklıkla preeklampsi, ketoasidoz, fetal malformasyon varlığı, diyabetin süresi ve insülin ihtiyacı gibi parameterlerden bağımsız olarak gerçekleşir. Uteroplasental yetmezlik, hemoglobinin oksijen affinitesinin asit-baz değişimlerinden etkilenmesi veya hiperglisemi ve hiperinsülinemi sonucu gerçekleşen fetal hipermetabolik durumun sorumlu olabileceği düşünülmektedir (116).

Doğum Yaralanmaları: Omuz takılması ve brakial pleksus yaralanmaları diyabetik anne bebeklerinde, normal popülasyondaki %0.3’lük sıklık oranına göre 24 kat daha sıktır. 4000 gr üstünde insidans 10 kat artar (117).

Respiratuar Distres Sendromu: Normal gebeliklerin %99’unda 37. gestasyon haftasına kadar fetal akciğer maturasyonu tamamlanır. Bazı çalışmalar diyabetik anne bebeklerinde RDS’nin 5-6 kat daha sık olduğunu savunulmakla beraber , bazı çalışmalar bu görüşe zıt olacak şekilde RDS’nin diyabetten ziyade gebelik yaşı ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır (118). İnsülin, akciğerde tip 2 pnömositlerden surfaktan yapımını olumsuz yönde etkiler. Fetal akciğer maturasyonunu tespiti için kullanılan lesitin/sfingomyelin oranının sensitivitesi diyabette düşüktür. Bu yüzden lesitin/sfingomyelin oranı yerine amnion sıvısında fosfotidilgliserol veya fosfotidilinozitol tayini daha güvenilirdir (119).

Polisitemi/hiperbilüremi: Hipergliseminin kronik hipoksiye neden olması neticesinde artan eritropoetin (EPO) uyarımı ile polisitemi gelişir. Normal popülasyonun iki katı sıklıkta görülür. Diyabetik anne bebekleri; artmış preterm doğum oranları ve polisitemi nedeniyle doğum sonrası daha sık hiperbilüremi gelişme riskiyle karşı karşıyadırlar .

Hipokalsemi/hipomagnezemi: Diyabetiklerde 2 kat daha sıktır

Hipertrofi Kardiyomyopati: Özellikle kontrol altına alınamayan diyabetik anne bebeklerinde ve makrozomik bebeklerde görülür. Yüksek fetal insülinin, miyokard dokusunda yağ ve glikojen depolanmasına sebep olmasıyla septal hipertrofi geliştiği düşünülmektedir. Doğum sonrası altı ayda düzelir .

Diyabetik Retinopati: Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Diyabetik retinopati, 24-64 yaş arasında gerçekleşen körlüğün en önemli nedenidir. Prolaktin , hiperglisemi ve proteinüri diyabetik retinopati ile ilişkili bulunmuştur .

Diyabetik Nefropati: Diyabet, Birleşmiş Devletler’de son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenidir. Hiperglisemik gebelerde, nefropatinin kronik hipertansiyonla birlikteliği nedeniyle preeklampsi riski %60'lara çıkar. Mikroalbüminüri idrardaki protein miktarının 30-300 mg/gün arasında olması olarak tanımlanır ve nefropati (300 mg/gün üzerinde proteinüri) ve kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusudur (120). Nefropatinin gebelik üzerine olumsuz etkileri bilinmesine rağmen gebeliğin nefropatiyi hızlandırmadığı düşünülmektedir . Önceki gebeliklerinde GDM öyküsü olan hastalar, GDM öyküsü olmayan kadınlara göre hayatlarının sonraki döneminde daha fazla yüksek sistolik kan basıncına sahip olma riskine sahiptir (121).

Serebrovasküler Olay: Diyabetik bireylerde serebrovasküler hastalıklar daha sık ve daha ağır seyreder. Diyabette trombosit agregasyonu artmıştır ve karaciğerden artmış fibrinojen yapımı tromboz riskinin artışına neden olabilir, plazma viskozitesi yükselir, eritrosit agregasyonu artarak mikrosirkülasyon güçleşebilir.

Periferik arter hastalığı: Hiperglisemi diyabetin en önemli sorunu olan sinir ve damar hasarı oluşumunu hızlandırarak ateroskleroz gelişimine yol açar. Ayrıca hiperglisemi sonucunda proteinler, enzimatik olmayan yoldan glukolize olurlar ve bu ürünlerden bir tanesi de glukolize hemoglobindir. Bu glukolize hemoglobinin oksijen taşıma işlevi bozulur ve kapiller düzeyde doku hipoksisi gelişir. Ayrıca hiperglisemi, kanda trombositlerin adhezyon ve agregasyonunu artırır, kapiller alanda endotel hücrelerine trombositlerin yapışarak kapiller trombus oluşumunu kolaylaştırır. Ayrıca karaciğerden artmış fibrinojen yapımı da tromboz riskini artırır. Plazma viskozitesi artar (122) .

2.5 DİYABETİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

2.5.1 Diyabet ve Ateroskleroz

Diyabetli hastalar ateroskleroz ve koroner arter hastalığının artmış prevalansına sahiptir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve bu risk beraberindeki

dislipidemilerle daha da artar (123). Diyabetik hastalarda trigliseridlerin artması ve HDL kolesterolünün azalması ateroskerozu hızlandırır (124). Diabetes mellituslu hastalar nondiyabetiklere göre akut koroner sendrom ve MI sonrası daha fazla mortalite ve morbiditeye maruz kalırlar. Ayrıca DM ateroskleroz gelişimini uyarmakta ve gelişmekte olan ateroskerozu ise hızlandırmaktadır. Bu da aterosklerozun diyabete yüksek oranda eşlik etmesini ve ölüm nedenlerinin en önemli kaynağı olmasını açıklamaktadır. Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik komplikasyonlar diyabet hastalarında en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Diyabet hastalarında bu komplikasyonların riski, nondiyabetiklere göre 2–5 kat daha yüksektir. Aterosklerozda rol oynayan diyabete özgü diğer faktörler arasında fibrinojen düzeylerinde artış, trombosit agregasyonunda tetiklenme, tromboksan üretiminde artış, protein ve lipoprotein glukozillenmesi sayılabilir. İster anormal glukoz toleransı, ister açlık hiperglisemisi, isterse de belirgin diyabet biçiminde ortaya çıksın, bozulmuş glukoz toleransı kardiyovasküler olaylar gelişebileceğinin habercisidir. Tip 2 DM' li hastalarda sıkı glukoz kontrolü, retinopati ve nefropatiden korunma için önemli olmasına rağmen kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkisi zayıftır. Diyabetiklerde aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları ile hipertansiyon birlikteliği yüksek oranda görülür. Bu oran diyabetin süresi, diyabetin kontrolündeki başarı düzeyi ve genetik faktörlerle değişmesine rağmen % 70'lere kadar yükselebilmektedir. Diyabetiklerde kan glukoz düzeyinin kontrolünün, ateroskleroz gelişimini önlemede yetersiz olması aterosklerozun multifaktöryel doğası ve hipergliseminin bu faktörlerden sadece bir tanesi olmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır. Eğer hipertansiyon veya hiperkolesterolemi gibi ek risk faktörleri varsa koroner arter hastalığı riski diyabeti olmayanlara göre katlanarak artmaktadır (124). Glisemik kontrolün kardiyovasküler komplikasyonları azaltamamasının bir diğer önemli nedeni ise aterosklerozun prediyabetik dönemde başlamış olmasıdır. Norhommar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner yoğun bakıma akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan ve önceden diyabet tanısı olmayan hastaların % 31'ine yeni DM tanısı ve % 35'ine bozulmuş glukoz toleransı tanısı konmuştur (125). Sonuçta aterosklerotik süreç prediyabetik dönemden itibaren hızlanmaktadır. Daha da önemlisi sadece kötü takipli hiperglisemik seyreden diyabetiklerin değil, iyi takipli ve normoglisemik diyabetiklerin de makrovasküler komplikasyonlardan korunamadığı ortaya çıkmaktadır.

Diyabetiklerde yapılan ileriye dönük çalışmalarda, hipergliseminin derecesi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ve genel mortalite nedenleri arasında doğrusal bir ilişki olduğunun gösterildiği çalışmalar vardır . Hiperglisemi, damar

disfonksiyonu, dislipidemi ve koagülasyonu arttırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunur . Diyabetik hastalarda ateroskleroz çok daha erken dönemde ortaya çıkabilmektedir . Tip 2 diyabet hastalarının %75 kadarı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamlarını yitirmektedir. Diyabetik hastalar, miyokard enfarktüsü (MI) hastalar arasında sayıca üstün olmakla kalmaz aynı zamanda diyabetik olmayanlara göre prognozları daha kötüdür (126). Diyabetin süresi mevcut risk faktörlerinden bağımsız şekilde koroner kalp hastalığına bağlı mortaliteyi arttırır . Diyabetik hastalarda asemptomatik koroner hastalık insidansı yüksektir. Sessiz miyokardiyal iskemi oranı diyabetikler için %20'den fazla olarak bildirilmektedir. Diyabet, kardiyak otonomik disfonksiyona neden olmakta ve iskemiye karşı ağrı yanıtını bozmaktadır . Çeşitli çalışmalar, kadınlarda ve erkeklerde, semptomatik veya asemptomatik, kronik hipergliseminin diğer risk faktörlerinden (sigara, kan basıncı, serum lipidleri ve lipoproteinleri, mikroalbuminüri, vs.) bağımsız major bir risk faktörü olduğunu doğrulamaktadır (127). Diyabetik hastalarda aterosklerotik lezyonlar daha yaygındır ve birçok koroner arterde hastalık gelişir. 30 yaş üzerinde ve böbrek komplikasyonu gelişen diyabetiklerde mortalite artışı daha yüksektir ve proteinüri olmayan olgulardan 15 kat fazladır . Diyabetik hastalarda ağır koroner arter hastalığı görülmesinin nedeni aterosklerozun erken gelişmesidir. Prediyabetik hastalarda koroner arter hastalığı mortalitesi, diyabetik olmayanların 2–3 katı artmış bulunmaktadır. Tip 2 diyabetin gelişiminden önceki prediyabetik dönemde metabolik sendromun bileşenleri olan dislipidemi, hipertansiyon, mikroalbuminüri, hemostatik ve inflamatuvar göstergelerin arttığı tespit edilmiştir . Geniş kapsamlı ileriye dönük 20 çalışmanın meta-analizinde açlık ve 2. saat kan glukoz değerleri ile kardiyovasküler hastalık ve total mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Hipergliseminin diyabetik olmayan hastalarda da kardiyovasküler hastalıkların riskini yükselttiği gösterilmiştir (128). Son yıllarda postprandiyal hipergliseminin diyabette bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar çoğalmıştır. Tip 2 diyabetik hastalarda gerek glukoz yüklemesinden sonraki konsantrasyonların, gerekse postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının, kardiyovasküler hastalıklarla açlık glukoz düzeyinden bağımsız olarak doğrudan bir ilişkisi bulunduğu görülmüştür . Postprandiyal glukoz değerlerinin kontrolü, diyabete bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları geciktirebilir veya önleyebilir. DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) çalışmasında 2. saat postprandiyal gliseminin bozulmuş açlık değerlerine oranla kardiyovasküler risk açısından daha prediktif olduğu gösterilmiştir (129).

Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde multifaktöriyel yaklaşım söz konusudur. ADA sadece iyi bir glisemik kontrolün değil, aynı zamanda ilişkili

kardiyovasküler risk faktörlerinin de tanımlanmasını ve agresif tedavilerini önermektedir. Ayrıca genel popülasyona oranla lipid ve kan basıncı değerlerinin kontrolünde daha sıkı hedefleri öngörmektedir (130).

Diyabetik Makrovasküler Hastalığın Etyopatogenezinde Özellikle Önemli

Olan Etkenler;

- 1- Kan lipid profili ve düzeyi
- 2- Dolaşan kan elemanlarındaki değişiklikler
- 3- Ateroskleroz gelişiminde hızlanma
- 4- Endotel ve intima değişiklikleri
- 5- Protein-lipoprotein glikasyonu ve oksidasyonu
- 6- İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
- 7- Obezite.

Bu faktörlerin çoğu hiperglisemi ile açık bir ilişki göstermezler. Hipertansiyon, sigara kullanımı ve lipid anormallikleri, diyabetik ve nondiyabetik hastalardaki ateroskleroz riski üzerinde benzer rol oynamaktadır. Ateroskleroz yaşamın ilk yıllarında başlayarak subklinik olarak ilerler ve 3. dekattan sonra klinik bulgularla karşımıza çıkar. Lezyon klasik olarak intimada yağlı çizgilenme şeklinde başlar, bunu yağlı fibröz plak ve sonuçta fibröz plak çatlaması ve kanaması ile trombus ve emboliler izleyebilir. Damar lümeninin daralması veya tıkanması ile dokularda gelişen iskemi ve nekroz sonucunda belirgin klinik tablolar ortaya çıkar. Diyabetin vasküler inflamasyon için tetikleyici olduğu ve kanda akut faz inflamatuvar reaktanlarının artışı ile karakterize inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Tümör nekroz faktör, interlökin 6 ve C reaktif protein gibi inflamasyon belirteçleri insülin direnci ile ilişkilidir. Bunların ötesinde C reaktif proteinin aterosklerotik süreçte sadece bir inflamasyon belirteci olmadığı, adezyon molekülleri ve doku faktörü yapımını uyarması, LDL-C'ün fagositler tarafından fagosite edilmesini kolaylaştırması ve monosit göçünü tetikleyerek sürece doğrudan katıldığı düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda sık görülen abdominal obezitedeki karın içi yağ dokusu düşük seviyeli kronik inflamatuvar durumun önemli bir belirleyicisidir ve buna bağlı olarak bu kişilerde interlökin 6, tümör nekroz faktör- α ve C reaktif protein düzeyleri artmaktadır. Bu kronik inflamasyon, insülin direnci ve obezite ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu görüşünü güçlendirir. Ateroskleroz süreci birçok karmaşık humoral ve hücrel inflamatuvar elementin katılımıyla gerçekleşir. Makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi kemoatraktanlar, interlökin gibi sitokinler, monositlere bağlanan

büyüme faktörü ve hücre yüzeyi adezyon molekülleri aracılığı ile inflamatuvar bir ateroskleroz sürecini başlatır (131). İntimada monositler ve T lenfositleri bu inflamatuvar cevabı düzenleyip sonunda köpük hücrelerin oluşumuna, intimal kalınlaşma ve plak formasyonuna neden olur. Daha sonraki safhalarda ise damar lümeninde daralma izlenir. Bundan başka tetiklenen inflamatuvar mekanizmalar hücre dışı matriksin temel bileşenlerinin dağılmasına ve bunun sonucunda fibröz kılıfın zayıflamasıyla birlikte plağın yırtılmaya daha dayanıksız hale gelmesine neden olur (132). Hiperglisemi, makrofaj matriks metalloproteinaz (MMP) üretimini artırır. MMP' nin diyabetik ateroskleroz gelişiminde makrofajları tetikleyerek kilit rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda ortaya çıkan oksidatif stres sonucunda adventisyada başlayan inflamasyon aynı zamanda tunika mediaya ulaşarak atrofi ve fibroza neden olur. Bu hastalarda artmış MMP aktivitesi sonucu internal elastik laminada bozulma görülür. MMP'da plak yırtılmasının bağımsız bir ön belirteçidir. Diyabetik hastalarda aterom plağı kompozisyonu da farklılık gösterir. Makrofaj infiltrasyonu ve trombüs oluşumu bu hasta grubunda artar. Diyabetik ateroskleroz da adventisyal inflamasyon ve vazovazorum neovaskülarizasyonu, plak içi kanamaya, makrofaj aktivasyonuna ve lipid çekirdeğin genişlemesine neden olarak yüksek riskli aterosklerotik lezyonlar meydana getirir.

Diyabet ve dislipidemi birlikteliği sık görülen, ancak özelliği olan bir birlikteliktir. Diyabetik hastalarda genellikle HDL-C düzeyi azalır, LDL-C değişmez ya da artar ve trigliserid düzeyi ise artar. Diyabetli olgulardaki LDL-C oksidasyona daha duyarlı ve daha aterojenik olan küçük ve yoğun LDL-C'dür. Buna ek olarak hiperglisemi LDL-C ve diğer lipoproteinlerin glukozillenmesini kolaylaştırarak daha kolay okside olmalarına ve daha aterojenik etkinlik göstermelerine yol açar. Bu özel dislipidemiden sorumlu olan DM'nin metabolizmada oluşturduğu bozukluklardır. Diyabetik hastalarda yağ dokusundan serbest yağ asit (FFA) salgılanmasında artış ve iskelet kaslarından da alımın azalmasına bağlı olarak dolaşımında FFA artar. Karaciğer ise FFA düzeyindeki artışa VLDL kolesterol ester sentezini arttırarak yanıt verir, bunun sonucunda diyabetik hastalarda tipik olarak görülen hipertrigliseridemi ortaya 18 çıkar. İnsülin direncinde tipik bulgular olan hipertrigliseridemi ve düşük HDL' nin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. FFA' lar serbest oksijen radikallerini arttırarak protein kinaz C'yi aktif hale getirir ve dislipidemiği artırır. Bunlarda endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. FFA'nın infüzyonunun endotele bağlı vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir (133). Sonuçta bir yandan oksidasyon artarken öte yandan antioksidan etkinlik azalır, dolayısıyla oksidatif yük artar. Hipergliseminin reaktif oksijen radikallerini arttırarak lipoproteinlerin nonenzimatik oksidasyonunu hızlandırması sonucunda aterosklerotik sürecin başlamasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Diyabetlilerde üretilen aşırı miktardaki karbonil grubunun antioksidan etkinliği iyice baskılandığı böylelikle de hastaları diğer oksidatif streslere karşı daha korumasız bıraktığı başka bir hipotezdir.

2.5.2 İnsulin Direnci, Hiperinsülinemi ve Kardiyovasküler Etkileri

Normalde insülin molekülü hem IGF-1 hemde insülin reseptörlerini uyaramaktadır. Fizyolojik koşullarda insülin reseptörlerine olan afinite daha fazla iken ,diyabet gibi tablolarda IGF-1 'e olan afinite artmaktadır.(134). IGF-1 reseptörleri insülin reseptörlerine kıyasla damar duvarında daha etkin proliferasyon oluşturmakta ve damar duvarı kalınlaşması ,vasküler kompliyansın azalması ve damar sertliğinin artmasını tetiklemektedir. Yine tip 2 diyabette insülin sinyal yollarından IP3 'ün nonfonksiyone olması sonucu esas uyarının map kinaz yolağı üzerine yönlendiği ile ,damar duvarı kas dokusunun mitozu ile hiperplazinin ortaya çıktığı görülmüştür.(134). IP3 yolağının nonfonksiyone olması neticesi oluşan diğer önemli bir durum damar endotelindeki NO sentezinin azalmasıdır.(134). Normalde vazodilatatör ve antioksidatif etkileri ile temel antiaterjenik özellik gösteren bu molekülün azalmış miktarları diyabetteki aterojenik sürece katkı oluşturmaktadır.(134).

2.5.3 Gestasyonel Diyabet Mellitus ve Artmış Kardiyovasküler Risk

Hamilelik sırasında başlayan glukoz intoleransı gestasyonel diabetes mellitus olarak tanımlanmaktadır (135). Yaklaşık olarak tüm gebeliklerin %10'unu etkilenmektedir (136). Doğumla birlikte disglisemi sıklıkla, hastaların %90'ında düzelmekte iken GDM olan hastalar yaşamları boyunca Tip 2 diabetes mellitus gelişme riski taşımaktadırlar (137). İnsülin direnci GDM'un en önemli sebebi olarak görülmekte ve aynı zamanda kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkili bulunmaktadır (137). İnsülin direncine bağlı olan kronik inflamasyon ateroskleroz ile sonuçlanmakta ve kardiyovasküler hastalıkların ana sebebi olmaktadır. Son yapılan çalışmalar GDM olan hastalarda Tip 2 DM gelişmesine de bu hastaların ateroskleroz gelişiminde artmış riske sahip olduklarını göstermektedirler.

Bu bağlamda GDM öyküsü olan hastaların henüz aşikar diyabet yada kardiyovasküler hastalık geliştirmedikleri erken dönemde yaşam tarzı değişimleri ve koruyucu tedaviler ile takibe alınmaları uzun dönemde gelişebilecek hastalıkları önlemek adına büyük önem taşımaktadır.

2.6. YÜKSEK DUYARLIKLIL C-REAKTİF PROTEİN

C-reaktif protein karaciğerde TNF-alfa ve IL-6 aracılığı ile sentezlendikten sonra dolaşıma sekrete edilen bir proteindir. 1990 lı yıllarda düşük serum CRP düzeyinin ölçülebildiği (0.3 mg /L) labaratuvar metodları geliştirildi.Bu düşük düzeydeki ölçülen serum CRP yüksek duyarlı CRP (HS-CRP) olarak bilinir.İmmun sistemin önemli bir bileşeni olup, sistemik inflamasyon sırasında da artan bir akut faz proteindir. CRP düzeyleri kan basıncı artışı, sigara ve vücut kitle indeksi artışıyla artmaktadır. Zayıf ve atletik kişilerde ise düşük düzeyde saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda da yüksek hs-CRP düzeylerinin Tip 2 DM gelişimi, miyokard infarktüsü, inme ve periferik vasküler hastalık artışı ile birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda GDM olan hastalarda hs-CRP düzeylerinin artmış olduğu ve daha sonra Tip 2 DM gelişmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.Yapılan bir meta-analiz çalışmasında 22 araştırma incelenmiş ve hs-CRP düzeyinin ≥ 3 mg /L olması durumunda kardiyovasküler hastalık riskinin %60 arttığını saptamıştır. (138).

2.7. ANJİOPOETİN BENZERİ PROTEİN AİLESİ

Vasküler endotel üzerine etkili bir büyüme faktör ailesi olan anjiyopoietinler son yıllarda tümör biyolojisindeki çalışmalarda VEGF araştırılırken keşfedilmiştir. 46 kDa ağırlığında, glikoprotein yapıda molekül olan anjiyopoietinler amino terminal ucunda anjiyopoietine spesifik alan içeren glikoprotein yapıda moleküllerdir. Ang 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere dört üyesi vardır. En iyi bilinen üyeler Ang 1 ve Ang 2'dir. Ang 3 (Ang 4 'ün fare ortoloğu) ve Ang 4' ün etkileri net olarak bilinmemektedir (139). Tie 1 ve Tie 2 reseptörleri immunglobulin ve epidermal büyüme faktör homologu olan tirozin kinaz reseptörleridir. Anjiyopoietinler, endotele özgü tirozin kinaz üyesi bu reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Tie reseptörleri anjiyopoietinlerin bağlandığı ekstra sellüler amino terminal alan , transmembranal alan ve hücre içi tirozin kinaz alanı olmak üzere üç bölümden oluşur. Anjiyopoietinler etkilerini Tie 2 reseptör üzerinden gösterirler. Tie 2 reseptöre bağlandığında, reseptörde dimerizasyon, otofosforilasyon ve hücre içi sinyal iletim yollarında aktivasyon başlar. Aktiflenen hücre içi iletim sistemine bağlı damar stabilizasyonu kontrolü sağlanır (139). Tie 1'in fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber, anjiyopoietinlerin Tie 2'ye bağlanmalarını ve sinyal iletimini düzenlediği düşünülmektedir (140). Embriyogenezde

vasküler gelişim için gerekli olan Ang/Tie 2 sinyal sistemi inaktif olan farelerde yapılan çalışmalarda farelerde primer vasküler kompleks oluşumuna kadarki süreçte anormallik saptanmamış iken bu aşamadan sonraki kompleks damar ağlarının oluşumu ve damar stabilizasyonuna geçiş gözlenmemiştir. Bu farelerin embriyogenezin 9. ile 11. günleri arasında öldüğü tespit edilmiştir (140).

Perivasküler hücrelerden veya mural hücrelerden (perisit, endotel düz kas hücreleri) salındığı bilinen Ang 1 endotel hücrelerinin kendi içerisindeki ve çevresindeki destek doku (düz kas ve ECM) ile ilişkisini güçlendirerek damar stabilizasyonunu sağlar. VEGF ile ilişkili inflamasyonu azaltıcı etkisini adhezyon moleküllerinin salınımını inhibe ederek gösterir (141,142).

Ang 1'in fazla salınımının damar sayısını artırmadan damar genişlemesine yol açtığını, ancak genişlemiş damarların geçirgenliğinin azalttığını gösterilmiştir . Ang 2, ortamda Ang 1 varlığında etkisini ters yönde gösterir iken, Ang 1 yokluğunda Ang 1 ile aynı etkiyi gösterir (yarışmalı inhibitör). Ang 2'nin bu etkisi doz bağımlıdır. Endotel hücreleri tarafından üretilerek, Weibel-Palade cisimciklerinde depolanan Ang 2'nin salınımı endotel hücrelerinin stres altında olduğu durumlarda VEGF, fibroblast büyüme faktörü ve hipoksi tarafından indüklenir. Weibel-Palade cisimciklerinden salınan Ang 2, Tie 2 reseptörlerine bağlanarak Ang 1'in etkisini inhibe eder. Endotel inflamatuvar ajanlara duyarlı hale getirir (damar destabilizasyonu) ve VEGF'in aracılık ettiği anjiyogenezin kolaylaştırır (143,144)

Yetişkin farelerde ve insanlarda sadece damarın yeniden yapılandırılmasında (remodeling) salgılanan Ang 2'nin fazla salınımının transgenik fare embriyonlarında endotel hücreler ile periendothelyal hücreler arasındaki bağlara zarar verdiği, bunun da Ang 1'i olmayan fare embriyolarına benzer şekilde, damar yapısında ciddi hasarlara yol açtığı tespit edilmiştir. Ang 2'nin anjiyogenezdeki rolü VEGF-A ile ilişkilidir. VEGF-A varlığında Ang 2 damar destabilizasyonunu sağlar ve vasküler filizlenmeyi destekler. VEGF-A yokluğunda ise baskılayıcı bir rol oynayarak vasküler regresyonu hızlandırır (145).

Tümör kaynaklı VEGF artışı tümör anjiyogenezinde Ang 2'nin salınımını uyarır. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1, platelet orjinli büyüme faktörü (PDGF), hipoksi Ang 2'yi uyaran başlıca diğer faktörlerdir.

Tümör anjiyogenezinde Ang 2 ve VEGF-A yakın ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Normal bir dokuda Ang 1 salınımı daha ön planda iken tümör dokusunda Ang 2 salınımı ön plandadır. Bu durumun tümör anjiyogenezinde ana basamak olduğu düşünülmektedir (146). Tümörlerden salınan Ang 2'nin adapte olmuş endotel üzerine parakrin etkileri tümör büyümesini ve vaskülarizasyonu artırırken, sistemik artmış Ang 2'nin tümör

büyümesini azalttığı ve damar regresyonuna yol açtığı tespit edilmiştir. Bu durum ortamdaki VEGF-A varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Tümör dokusunda VEGF-A varlığında Ang 2, tümör dokusunda damar destabilizasyonunu sağlar, VEGF-A etkilerini artırarak yeni damar oluşumlarını destekler (147).

Ang 2, akciğer kanseri dışında birçok tümörün progresyonunu, invazyonunu, metastatik özelliklerini ve prognozunu etkiler. Meme, karaciğer, serviks, akut myeloid lösemi ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde dolaşımda Ang 2'nin arttığı ve kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır. Son yıllara nadir de olsa terapötik amaçlı Ang 2'yi hedef alan çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. İnsan epidermoid kanser ve kolon kanseri ksenogrefti taşıyan farelerde tümör hücre proliferasyonunun baskılandığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Spesifik Anti Ang 2 antikoru enjekte edilen farelerde VEGF aracılı korneal anjiyogenez inhibe edildiği gösterilmiştir (148). Düşük serum Ang 2 düzeyine sahip hastaların ortalama yaşam süreleri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca küçük hücreli dışı akciğer kanserinde uzak organ metastazı olanlarda serum Ang 2 düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. VEGF ve anjiyopietinlerin varlığının papiller tiroid kanserinin prognozuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tiroid papiller kanserli dokularda Ang 1, Ang 2, VEGF ve Tek/Tie-2 reseptör ekspresyonlarının yüksek olduğu ve yine Ang 1 ekspresyonunun metastazı olan olgularda arttığı gösterilmiştir (149).

Epitelial ovarian tümörlerde immünohistokimyasal yöntemle anjiyogenezis sürecinde rol oynayan birçok anjiyogenetik regülatörlerden bazıları olan, Ets-1, Ang 2 ve proteaz inhibitör maspinin ekspresyon derecesinin araştırıldığı bir çalışmada, Ang 2 ekspresyonu ile ovarian kanserin patolojik parametreleri arasında net bir ilişki kurulamamış. Ekstraselüler matriksin remodelingi aşamasında ve anjiyogenezisin bir amacı olan tümör metastazı sürecinde önemli bir role sahip olan transkripsiyon faktörü Ets-1 ile Ang 2'nin ovarian kanserli dokulardaki ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmış ve tümör anjiyogenezisinde Ets-1 ve Ang 2 arasındaki yakın ilişki gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal yöntemle gösterilen Ets-1 ekspresyonunun kanser hücrelerinde ve stromada, benign hücrelere göre çok güçlü olduğu gösterilmiştir. Ang 2 ekspresyonu daha çok tümör stromasında görülmekle birlikte benign ve malign dokulardaki ekspresyon paternleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (150).

Kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda anjiyogenetik modülatörlerin damar stabilizasyonuna etkisinin incelendiği bir çalışmada tümör dokusunda Ang 2 ve VEGF'nin immünokimyasal yöntemle ekspresyon seviyeleri incelenmesi sonucunda kanserli hastalarda VEGF ve Ang 2 ekspresyon düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (151). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarındaki tümör hücreleri ve stromalarında anjiyopietin

ekspresyonlarının prognoza yönelik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; VEGF'in tümör hücrelerindeki yüksek ekspresyonunun ancak Ang 2 ekspresyonu varlığında kötü prognoza işaret ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada Ang 2 ve Ang 4'ün stroma hücrelerindeki düşük ekspresyonunun sağ kalım açısından kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur .

Son dönemde anjiopoetin ile yapısal olarak benzer olan ve N terminal domaini ve C terminal domainindeki fibrinojen benzeri yapısal özellik ile anjiopoetinlerden ayrılan anjiopoetin benzeri protein (ANGPTL) ailesi tanımlanmıştır (152).

İlginç olarak ANGPTL'ler sekrete edildikten sonra anjiopoetinlerin reseptörleri olan Tie1 ve Tie 2'ye bağlanmamaktadır. Bu da ANGPTL'lerin anjiopoetinlerden farklı ligand fonksiyonları olduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışmada gösterilmiştir ki ANGPTL alt grupları glukoz, lipid ve enerji metabolizmasında fonksiyon göstermektedirler ve ayrıca bunun yanında anjiogenezin güçlü bir düzenleyicisi konumundadırlar (152). Örneğin ANGPTL -3 ve 4 lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek trigliserid metabolizmasını ve obezite ile indüklenen metabolik hastalıklara karşı antagonistik etki göstermektedirler (9). ANGPTL-8/betotropinin TG (152) ve glukoz metabolizmasında (152) fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak normal düzenlemektedirler (152). ANGPTL- 6/ anjiopoetin benzeri büyüme faktörü sistemik enerji harcanmasını artırarak obezite karşıtı etki göstermekte ANGPTL2 sinyal yolağı anjiogenez ve doku onarımında görevli iken), aşırı düzeyleri kronik inflamasyon, doku remodellingi ve bunu izleyen obezite, metabolik hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus aterosklerotik hastalıklar ve olasılıkla bazı kanser türlerinin gelişimine neden olabilmektedir .

Adiposit hipertrofisi, adipogenezis, anjiogenezis, ve ekstra sellüler matriks (ECM) remodellingi aşırı lipidlerin adipositler içerisinde depolanması için obezitenin erken dönemlerinde gerekli olan bir fizyolojik yanıttır. Adipositler geliştikçe adipositler ve makrofajlar gibi stromal hücrelerden matriks metalloproteinazlar (MMP) salınmakta ve bu da ECM remodellingini uyarmakta ve böylece adipoz doku remodellinginde hayati öneme sahip olmaktadır (153). Anjiogenezis ve makrofaj artışı, aktivasyonuna neden olan ANGPTL-2'nin hem dolaşımdaki protein düzeyleri hem de visceral adipoz dokudaki ANGPTL-2 m-RNA düzeylerinin obez fareler de arttığı gösterilmiştir. Obezite gelişimi ile birlikte aşırı enerji adipositlerde depolanmaktadır. Böylece ANGPTL-2'nin anjiogenez, makrofaj dahil edilmesi ve ECM remodellingi ile adipoz doku remodellingine katkı sağladığı düşünülmektedir.

Yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezitesi olan farelerde patolojik geri dönüşümsüz vasküler inflamasyon, yoğun inflamatuvar makrofaj infiltrasyonu içeren adipoz doku remodellingi

olduğu ve bunun sonucunda kronik adipoz doku inflamasyonu geliştiği ve bunun da sistemik insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (153). ANGPTL-2 eksikliği olan farelerde yüksek yağlı diyetin wild tip farelere göre daha az makrofaj infiltrasyonuna ve daha düşük kronik adipoz doku inflamasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Wild tip farelerin yüksek yağlı diyet ile beslenmeleri glukoz toleransı ve insülin duyarlılığında bozulmaya neden olurken, ANGPTL-2 eksikliği olan farelerde aynı diyet ile beslenmelerine karşın daha iyi glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı olduğu gösterilmiştir

Obez hastalarda dolaşımdaki ANGPTL-2 düzeylerinin artmış olduğu ve bunun da sistemik insülin direnci ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Daha önce diabet öyküsü olmayan genel popülasyondan seçilmiş hastaların 7 yıl izlendiği epidemiyolojik çalışmada serum ANGPTL-2 düzeylerinin artmış olduğu ve gelecekte Tip 2 DM gelişimi ile HS-CRP gibi diğer faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun ötesinde serum ANGPTL-2 düzeylerindeki değişikliklerin kilo kaybı ve TG, insülin ve HOMA-İR gibi obez hastalardaki metabolik parametreler üzerinde pozitif etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu bulgular serum ANGPTL-2 düzeylerindeki değişiklerin bu hastalıklarda biomarker (gösterge) olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Gestasyonel diabetes mellitus gebelik sırasında başlayan veya gebelik döneminde ilk defa tanımlanan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (154). Tüm gebeliklerin yaklaşık %7'si GDM ile komplike olmaktadır (155). GDM, Tip 2 DM gelişimi için yüksek riskli popülasyonu tanımlayan bir durum olup hastalığın doğal gelişimindeki erken aşamaları göstermektedir . Tip 2 diabetes mellitusta olduğu gibi, GDM artmış insülin direnci ve azalmış pankreatik insülin sekresyonu sonucunda gelişmektedir (156).

Yüksek ANGPTL-2 düzeylerinin sistemik inflamasyon ve diabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar GDM'un metabolik sendromun klasik komponentlerine (hiperinsülinemi, insülin direnci, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve Tip 2 DM veya glukoz intoleransı) eklenmesi gerektiğini önermektedirler, ANGPTL-2 ile metabolik sendrom komponentleri arasında da anlamlı ilişkinin olduğu gösterilmiştir. GDM, metabolik sendromun erken fazı içerisinde yer almakta ve ayrıca genel popülasyonda genç kadınlarda gelecekte Tip 2 DM gelişimi için ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önem taşımaktadır (157).

Serum ANGPTL-2 düzeylerinin insanlarda vasküler inflamatuvar durum ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu ve Tip 2 DM gelişiminin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.

Bunun yanı sıra son zamanlarda angiopietin like protein 8 (ANGPTL-8; betatropin, hepatosellüler karsinoma ile ilişkili protein TD26 veya lipasin) özellikle pankreas hücre

proliferasyonu üzerinde anlamlı olarak etkili olan ve hücre proliferasyonunu uyararak, hücre kitlesini genişleten ve glukoz toleransını insülin direnci gelişen fare modellerinde iyileştiren yeni bir adipokin/hepatokin olarak tanımlanmıştır. ANGPTL- 8 artışının insülin direnci durumunda hücre proliferasyonunu artıran kompansatuar mekanizma olabileceği düşünülmektedir (158). İlginç olarak son zamanlarda yapılmış olan bir çalışmada Tip 1 DM olan hastalarda yaş olarak eşleştirilmiş kontrollere göre bu adipokinin serum düzeylerinin 2 kat artmış olduğu gösterilmiştir (159). Çok yakın zamanda yayınlanmış olan bir başka çalışmada, ANGPTL- 8 düzeylerinin Tip 2 DM olan hastalarda da yüksek olduğu ve açık plazma glukozu ile güçlü korelasyonunun olduğu gösterilmiştir (160).

3.ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM

3.1 Gereç ve Yöntemler

Bu tez çalışması ,Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yapılmıştır.(İlaç Dışı Klinik Araştırmalar ,Karar No:14) .Etik kurul onayı alındıktan sonra Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne yazılı başvuru ile bütçe desteği talebinde bulunulmuştur.Hastaların poliklinik muayenelerinde tespit edilen demografik ,klinik ve laboratuvar verilerinin kullanımı konusunda endokrinoloji ana bilim dalından ,moleküllerin ELİSA yöntemi ile değerlendirilmesi konusunda biyokimya anabilim dalından gerekli izinler yazılı olarak alınmıştır.Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ve kontrol grubuna çalışma ile ilgili detaylı bilgi verilip,aydınlatılmış onam formları imzalatılmıştır.

3.2 Araştırma Grubu ve Yöntemler

Son 1 yıl içerisinde Katip Çelebi Üniversitesi Dahiliye, Endokrinoloji ve Kadın Doğum polikliniklerinde rutin takipleri devam eden,gebeliğinde GDM tanısı almış, doğumdan sonra normal karbonhidrat metabolizmasına sahip , çalışma kriterlerine uygun 50 gönüllü kadın bireyden oluşan hasta grubu ile ,öyküsünde GDM olmayan ,normal glukoz metabolizmasına sahip çalışma kriterlerine uygun 50 gönüllü kadın bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1-Son 1 yıl içerisinde canlı doğum yapmış , gebeliğin 24-28. Haftaları arasında 100 gram OGTT sonucunda GDM tanısı konulmuş , Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği'nin önerdiği gibi doğum sonrası 6-12.haftalarda yapılan kontrol OGTT' lerinde kan şekeri yüksekliği saptanmayan ,yıllık kontrollerinde insulin direnci ve disglisemisi bulunmayan ve normal HBA1C düzeylerine ve karbonhidrat metabolizmasına sahip olan 20-45 yaşları arasındaki hastalar Geçirilmiş GDM olarak çalışmaya dahil edilecektir.

2-Yukarıdaki aynı kriterler uygulanarak OGTT sonucunda GDM tanısı konulmayan hastalar sağlıklı kontrol grubu olarak alınacaktır.

Dışlama kriterleri

1-Gebelik öncesinde diabetes mellitus tanısı olanlar

2-CRP düzeylerini etkileyebileceği için aspirin kullanan hastalar

3-Gebelikleri sırasında eklempsi-preeklempsi öyküsü olan hastalar

4-Kronik inflamatuvar (Romatoid artrit vb) ve infeksiyöz hastalıkları olanlar

3.3 Klinik Değerlendirme ve Örneklem Toplanması

Çalışmaya kabul edilen bireylerin ;boy ,kilo bel çevresi gibi antropometrik ölçümleri ,tansiyon değerleri ,yaş cinsiyet eğitim birimi meslek gibi demografik verileri ,GDM tanı tarihleri ,labaratuar ölçümlerinde tespit edilen açlık kan şekeri, 75 gram OGTT sonuçları, ürik asit,tsh, insülin,HOMA-IR, lipid parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, değerleri durumları belirtildi. Çalışmada değerlendirilecek olan angiopoetin like protein-2 (ANGPTL 2) , angiopoetin like protein 8 (ANGPTL- 8) ve HS-CRP ölçümleri serumdan yapılacak olup ELISA yöntemi kullanılması ve bu örnekler için hastadan rutin kan alımı sırasında 10 ml ek kan alınması planlandı.

Açlık serum örneklerinden çalışılan glukoz ve insulin düzeyleri ile HOMA-IR metodu ile (Açlık insulini \times açlık kan glukozu /405) kullanılarak insulin direnci hesaplandı .Hastaların boy ve kilo ölçümleri referans alınarak vücut kitle indeksleri hesaplandı.Tüm gebelerin ilk GDM tanısı 75 gram OGTT ile yapıldı .Gebelik sonrasında ise diyabet taramaları yine 75gram OGTT ile yapıldı .Gestasyonel diyabet tanı öykülerinde IAPDSG

(International Association of Diabetes and pregnancy Study Groups) 'nin 75 gram OGTT ile açlık plazma glukozu 92 mg/dl ,1.saat plazma glukozu 180 mg /dl ,2.saat plazma glukozu 153 mg /dl tanı kriterlerinden herhangi birinin pozitif olması durumu referans alındı .

3.4 Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve kontrol grubundan , sabah açlığı ile 08.00 ve 10.00 saatleri arasında ön koldan venöz kan örnekleri alınıp 1000xg de 15 dk santrifüj edilerek analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi.Serum Hs-CRP, Angiopoietin like protein 2(ANGPLT -2) ve Angiopoietin like protein 8 (ANGPLT- 8) düzeyleri (Cusabio,Wuhan, Çin Halk Cumhuriyeti) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri kullanılarak, hasta ve kontrol serumları çalışıldı.

3.5 İstatistiksel Analiz

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 20.0 (SPSS Inc., USA) programı kullanılarak yapılmıştır.Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapılmıştır ve sürekli değişkenlerin birçoğunda anormal dağılım görülmüştür, değerlere dönüşüm uygulanarak normal dağılım elde edilmiştir.($p>0.05$).Sürekli değişkenlerin sonuçları ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. GDM öyküsü olan ve olmayan bireylerin demografik ve laboratuvar verileri independent t testi kullanılarak yapılmıştır..ANGPTL-2 ,ANGPTL-8 ve HS-CRP ile diğer demografik ve laboratuvar verilerinin ilişkisi Pearson's correlation analysis kullanılarak yapılmıştır.Araştırmamızda istatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesinde ve İzmir il sınırları içerisindeki dış merkezlerde son 1 yıl içerisinde doğum yapmış; fakat şu an gebe olmayan 100 bayandan, GDM öyküsü olan hasta grubunun yaş ortalamaları 34,20 n(50), GDM öyküsü olmayan kontrol grubunun yaş ortalaması ise 30,48 n(50)olarak hesaplandı.

Tablo 11: Hasta ve Kontrollerin yaş ortalaması

	HASTA	KONTROL
YAŞ	34.20 ± 4,54	30,48 ± 3,33

Tablo 12: Hasta ve Kontrollerin Başlıca laboratuvar Değerleri ve BMI sonuçları

	HASTA	KONTROL	P DEĞERİ
BOY	162,54 ± 3,85	161,9 ± 4,79	0,464
KİLO	68,9 ± 11,15	60,82 ± 6,21	0,000
VKİ	26,78 ± 3,62	24,64 ± 3,17	0,002
BEL ÇEVRESİ	83,62 ± 8,76	73,84 ± 5,43	0,000
KALÇA ÇEVRESİ	93,88 ± 10,26	80,58 ± 6,25	0,000
BEL /KALÇA ORANI	1,034 ± 1,28	0,86 ± 0,07	0,347
SİSTOLİK TA.	119,3 ± 8,20	118,58 ± 10,83	0,709
DİYASTOLİK TA.	76,8 ± 6,20	76,8 ± 8,03	1,000
APG	91,2 ± 11,19	84,38 ± 8	0,001
1.SAAT PG	116,64 ± 19,75	113,48 ± 20,69	0,437
2.SAAT PG	113,58 ± 12,89	99,18 ± 21,43	0,000
AÇLIK İNSULİNİ	11,164 ± 5,79	9,966 ± 4,72	0,260
T.KOLESTEROL	192,76 ± 40,76	173,1 ± 35,31	0,011
HDL	51,46 ± 16,53	52,04 ± 12,37	0,843
LDL	117,58 ± 34,17	108,32 ± 32,37	0,167
TRİGLİSERİD	107,32 ± 39,06	88 ± 57,67	0,053
HOMA-IR	2,69 ± 2,75	1,96 ± 1,28	0,091
TSH	2,278 ± 1,27	2,018 ± 0,81	0,217
ÜRİK ASİD	4,01 ± 0,97	3,46 ± 1,03	0,007
KREATİNİN	0,65 ± 0,09	0,63 ± 0,06	0,138
ALT	18,28 ± 13,77	15,3 ± 10,003	0,219

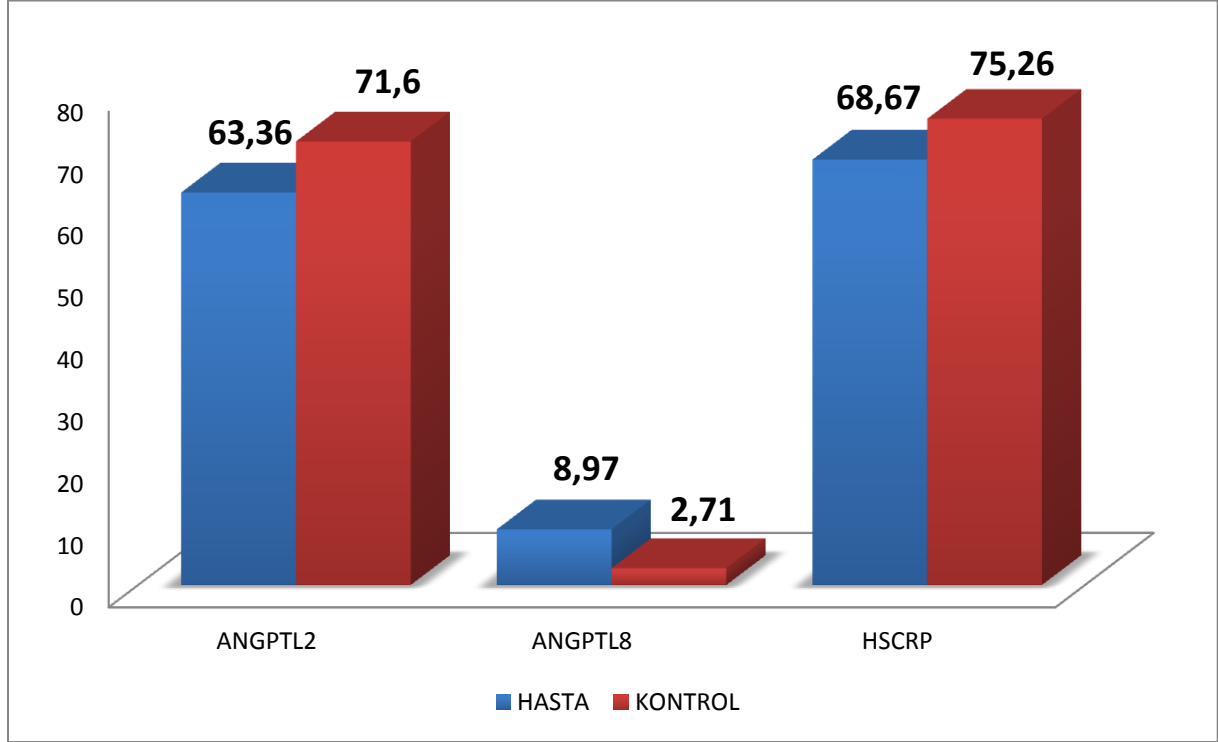
Sonuçlar ortamala ± standart sapma olarak verildi. İki grup arasındaki karşılaştırma bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak yapıldı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.: TSH:Troid Stiluman Hormon, TOTAL-L:Total Kolesterol, HOMA=Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı, APG:Açlık Plazma Glukozu,TG:Trigliserit HDL:High Density Lipoprotein Kolesterol,LDL-K:Low Density Lipoprotein Kolesterol,ALT:Alanin amino transferaz, VKİ=Vucut Kitle İndex

Çalışmaya dahil edilen GDM öyküsü olan hasta ve GDM öyküsü olmayan kontrol gruplarında bakılan ALT,Kreatinin,Homa-IR, TSH, HDL, LDL, Açlık insulini, 1.saat Plazma glukozu,Sistolik-Diastolik kan basıncı, Bel /Kalça oranı ve Boy değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Çalışmaya dahil edilen GDM öyküsü olan hasta ve GDM öyküsü olmayan kontrol grupları arasında bakılan Kilo,VKİ,Bel çevresi ,Kalça çevresi ,Açlık Plazma Glukozu,2,saat Plazma Glukozu,Total Kolesterol ,Trigiliserid ve Ürik Asit degerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 13: Çalışmamızda araştırılan spesifik markerların ortalamaları

	HASTA ORTALAMA	SS	KONTROL ORTALAMA	SS	P DEĞER
ANGPTL-2	63,36	34,52	71,66	32,86	0,221
ANGPTL-8	8,97	26,24	2,71	9,31	0,115
HS-CRP	68,67	11,33	75,26	16,30	0,098



ŞEKİL-5: Çalışmamızda araştırılan spesifik markerların grafiği

Serum ANGPTL-2 (GDM öyküsü olan hasta grubunda $63,36 \pm 34,52$ ve GDM öyküsü olmayan kontrol grubunda: $71,66 \pm 32,86$ p:0,221) olup hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Serum ANGPTL-8 (GDM öyküsü olan hasta grubunda: $8,97 \pm 26,25$ ve GDM öyküsü olmayan kontrol grubunda: $2,71 \pm 9,31$ p:0,115) olup hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Serum Hs-CRP (GDM öyküsü olan hasta grubunda $68,67 \pm 11,33$ ve GDM öyküsü olmayan kontrol grubunda: $75,26 \pm 16,30$ p:0,098) olup; hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Anjiopoetin benzeri protein -2 yeni keşfedilmiş olan bir proinflamatuvar sitokin olup başlıca yağ dokusundan sekrete edilmektedir ve Tip 2 DM gelişiminin güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Anjiopoetin benzeri protein- 8 (Betatropin)'de yeni keşfedilen ve başlıca karaciğerden, daha az olarak da yağ dokusundan sekrete edilen bir hormondur. ANGPTL-2 vasküler inflamasyon, obezite, insülin direnci,(161). kanser,(162, 163). romatoid artrit (164). ve ateroskleroz(165,166). gibi birçok inflamatuvar hastalıkta merkezi bir rol oynamaktadır.

Yüksek ANGPTL-2 düzeylerinin Tip 2 DM gelişimi ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (167). Tabata ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ANGPTL-2 knockout farelerde adipozite ve insülin direncinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. (161).Buna karşın Kita-zawa ve arkadaşları diyabetik db/db sıçanların rekombinant ANGPTL-2 ile tedavisiyle insülin direncinin iyileştiğini göstermişlerdir.(168). Bu sonuçlar bize ANGPTL-2'nin insülin direnci ve tip 2 diyabet üzerindeki etkisinin net olarak anlaşılmadığını göstermektedir.

ANGPTL-8 ise karaciğer ve yağ dokusundan kaynaklanan bir hormon olup lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görevli olduğu gösterilmiş, ancak son zamanlarda beta hücre replikasyonu ve glukoz homeostazisinde de rolü olduğu ileri sürülmektedir. Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabetteki fonksiyonun aydınlatılması için yapılan insan çalışmaları çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda insülin direnci olan sıçan modellerinde ANGPTL-8 düzeylerinin artmasının yanında gebelikte de anlamlı olarak artması, betatropinin gebelik sırasındaki beta hücre ekspansiyonundan da sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (169).

Daha önce Japon popülasyonunda yapılan çalışmada ANGPTL-2 düzeylerinin Tip 2 DM gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmişti (170). Tip 2 DM patogenezinde artmış olan inflamasyonun önemli olduğu pankreas adacıkları, karaciğer, yağ dokusu ve kaslardaki inflamasyon kanıtları ile gösterilmiştir (172,173). İnflamasyon, insülin direncine neden olmakta, beta hücre disfonksiyonu oluşturmakta ve böylece Tip 2 DM gelişimine öncülük etmektedir (171,174,176). Bizim çalışmamızda ANGPTL-2 ve ANGPTL-8 düzeyleri GDM öyküsü olan ve şu an normal karbonhidrat metabolizmasına sahip kadınlarda ,GDM öyküsü olmayan ve şu anda normal karbonhidrat mtabolizmasına sahip kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Yasufimi ve arkadaşlarını yapmış oldukları bu çalışmada yaş ile ANGPTL-2 düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmişti (175,177). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının 34 olması

ve Yasufimi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışmadaki yaş ortalamasının 58.6 yıl olması ANGPTL-2 ve ANGPTL-8 düzeylerde, iki grup arasında anlamlı farkın olmamasının önemli bir nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Bizim yaptığımız çalışmada Geçirilmiş GDM öyküsü olan hastaların ,GDM öyküsü olmayan kadınlara göre ANGPTL-8 ve ANGPTL-2 düzeylerinde ise anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. GDM öyküsü olan hastalarda,GDM öyküsü olmayan kontrol grubuna göre Kilo,VKİ,Bel çevresi ,Kalça çevresi ,Açlık Plazma Glukozu,2,saat Plazma Glukozu,Total Kolesterol ,Trigiliserid ve Ürik Asit degerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktaydı. Örnek grubunun küçük olması, gebelik sırasında tek bir örnekleme yapılmış olması, gebelik süresince ve sonrasında değişen dinamik durumlarda tekrarlayan ölçümler yapılmamış olması, çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri ,ANGPTL-2 ve ANGPTL-8 düzeylerinin, hasta ve kontrol gruplarında benzer bulunmasının nedeni olabilir.

6. SONUÇ

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; insulin direncinin hakim olduğu Tip 2 DM 'li hastalarda ve GDM 'lu gebelerde ANGPTL-8 düzeyleri normal bireylere göre daha yüksek bulunması, ANGPTL-8 düzeyinin; insulin direnci, inflamasyon ve gebelik süreci patogenezinde rolü olabileceği görüşünü desteklemiştir. Bizim çalışmamızda Geçirilmiş GDM öyküsü olan ve şu an normal karbonhidrat metabolizmasına sahip bireylerin, GDM öyküsü olmayan ve şu an normal karbonhidrat metabolizmasına sahip bireylere göre ANGPTL-8 ve ANGPTL-2 düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu da gösteriyor ki; çalışmamızda, GDM öyküsü olan bireylerde ileride Tip 2 DM gelişmesinde ANGPTL-8 düzeyinin anlamlı bir rolü olmadığı saptanmıştır. Bu konunun aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR:

1. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, and Schmidt MI. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC pregnancy and childbirth*. 2012;12(23)
2. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2006;29 Suppl 1(S43-8).
3. Cheung NW, and Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(7):2005-9.
4. Shah BR, Retnakaran R, and Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2008;31(8):1668-9.
5. Bo S, Valpreda S, Menato G, Bardelli C, Botto C, Gambino R, Rabbia C, Durazzo M, Cassader M, Massobrio M, et al. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e72-9.
6. Tarim E, Yigit F, Kilicdag E, Bagis T, Demircan S, Simsek E, Haydardedeoglu B, and Yanik F. Early onset of subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006;27(2):177-82.
7. 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 (Suppl.2):S251-60.
8. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
10. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_Pregnancy/en/index.html
11. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769-1772.
12. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus:US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:414-20.
13. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. *Practice Bulletin* 2013;122: 406-16.
14. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüflü A. Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26: 134-8.
15. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985;2:7-9.
16. Cheung KW, Wong SF. Gestational diabetes mellitus update and review of literature. *Reprod Syst Sex Disord* 2012;S2: 002.

17. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159:115-22.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36(Supp 1):S11-S66.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36(Supp 1):S11-S66.
20. Karagiannis.T., et al.,screening for gestasyonel diyabetes mellitus .why screen and how to diagnose *Hipokratia*,2010.14 (3) : p.151-4.
21. Jensen ,D.M.,et al .,Gestasyonel diabetes mellitus by a model based on risk indicators:a prospective study .*Am j Obstet Gynecol* ,2003.189 (5) :p 1383-8.
22. Oats,J,J Fourth internatiaonal Workshop conferece on Gestasyonel Diabetes Mellitus.Overview and commentariy on first session .
23. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi, *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26:134-138
24. Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A. Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150: 455–460.
25. Nasrat HA, Ajabnoor MA, Ardawi MSM. Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. *Int J Gynaecol Obstet* 1990;34:27–33.
26. Khan MN, Hershey CO. Update on Screening for Type 2 Diabetes. *Postgrad Med* 2001;109:27–34.
27. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:1–161.
28. Grandjean H, Sarramon MF, De Mouzon J, Reme JM, Pontonnier G. Detection of gestational diabetes by means of ultrasonic diagnosis of excessive fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:790–792.
29. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
30. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
31. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.
32. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl1):S1-93
33. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177: 1165.
34. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2592.

35. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 925.
36. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2014; 160: 414.
37. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, *Diabetes Care*, 2010; 33: 676
38. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 2013; 122: 406.
39. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013;98:4227-49.
40. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi, *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26:134-138
41. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.e1-576.e6.
42. -Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012;119:560-565.
43. -Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992;9:820-825.
44. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S11-61.
45. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
46. Lowe L.P., et al. Hiperglicemia and Adverse Pregnancy and Outcome (HAPO) Study. Associations of Maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* ,2012.35(3) ,p574-80
47. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140-6. 2. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000;17:26-32. 3. Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. *Clin Biochem* 2004;37:780-4.

48. Landon MB, Catalano PM, Gabbe SG. Gebelik ve Diyabetes Mellitus. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (eds). Tanır HM, Şener T (Türkçe çev ed). *Obstetri Normal ve Sorunlu Gebelikler*. 5. Baskı, İstanbul, Nobel Matbaacılık; 2009. 976-1010.
49. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness to glucose during the pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-1014.
50. William N. Diabetes Mellitus in Pregnancy. Eds: James R. Scott, Philip J. Disaia, Danforth's Obstetrics and Gynecology. 7th Edition, pp.343-350, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, USA, 1997.
51. Cunningham FG. Diabetes. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF et al, Williams Obstetrics. 21th Edition, pp.567-618, McGraw-Hill Companies, 2001.
52. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M. Intermediary metabolism in pregnancy. *Diabetes Care* 1991;40:83-88.
53. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness to glucose during the pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-1014.
54. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. Eds: Creasy RK, Resnik R, MaternalFetal Medicine. 5th Edition, pp.1023-1061, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 2004.
55. Barbour LA. New concepts in insulin resistance of pregnancy and gestational diabetes: long-term implications for mother and offspring. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:545-549.
56. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256-1261.
57. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
58. -Catalano, PM, Huston L, Amini SB and Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:903-916.
59. Lippincott's Illustrated Review: Biochemistry 5E, by Pamela C. Champe, and Richard A H, J.B. Lippincott company, PA, 1994, 269-277.
60. Pedersen O BJ, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or, *Diabetes GismopwoN*, 1990;39:865-70.
61. Eriksson J, Koranyi L, Bourey R, et. al. Insulin resistance in type 2 (noninsulindependent) diabetic patients and their relatives is not associated with a defect in the expression of the insulin-responsive glucose transporter (GLUT 4) gene in human skeletal muscle. *Diabetologia* 1992; 35: 143-7.
62. Olefsky JM, Reaven GM. Decreased insulin binding to lymphocytes from diabetic patients. *J Clin Invest*. 1974;54:1323-28.
63. Bar RS, Gordon P, Roth J, et.al. Fluctuations in the affinity and concentration of insulin receptors on circulating monocytes of obese patients: Effects of starvation, refeeding and dieting. *J Clin Invest*. 1976;58:1123-35.

64. Ginsberg H, Kimmerling G, Olefsky JM, Reaven GM. Demonstrations of insulin resistance in maturity onset diabetic patients with fasting hyperglycemia. *J Clin Invest.* 1975; 55:454-460
65. Jones CNO, Pei D, Staris P, et al. Alterations in the glucose-stimulated insulin secretory dose-response curve and in insulin clearance in nondiabetic insulinresistant individuals. *J Clin Endocrinol metab.* 1997;82:1834-38.
66. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int.* 1998;54:220717.
67. De Santo NG, Capodicasa , Senatore R, et al. Glucose utilisation from dialysate in patients on CAPD. *Int J Artif Organs.* 1979;2:119-25.
68. Shockley TR, Wang T, Lindholm B. Future clinical research with icodextrin containing solutions. *Perit Dial Int.* 1997;17(suppl 2):70-4.
69. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Diabetes mellitus in pregnancy. Clinical Obstetrics & Gynecology* 2007; 50(4): 938-948.
70. Harlev A, Wiznitzer A. New insights on glucose pathophysiology in gestational diabetes and insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 242-247.
71. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Ropero AB ve ark. The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol* 2009; 587: 50315037.
72. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: Serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85. The two sides of a coin. *Diabetes* 2006; 55 (8): 2392-2397.
73. Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevch I, Leitner JW ve ark. Increased P85 alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem* 2005; 280: 37489-94.
74. Speroff L, Fritz MA, Gebelik Endokrinolojisi. Erk A, Günalp S (Türkçe çev. ed.). *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 7. Baskı Ankara Güneş Tıp Kitap Evleri; 2006.*
75. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(1): 87-98.
76. Jahromi AS, Zareian P, Madani A. Association of insulin resistance with serum interleukin-6 and TNF- α levels during normal pregnancy. *Biomark Insights* 2011; 6: 1-6
77. Catalano, PM, Huston L, Amini SB and Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:903-916.
78. Tiikkainen M, et al. On liver fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obes Res* 2002;10:859–867.
79. Winkler G. et al. Tumor necrosis factor system and insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:93–99.
80. -Retnakaran R, et al. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3507–3512. 29-Retnakaran R, et

- al. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:799–800.
81. Buchanan TA and Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:485–491
 82. Sheffield JS. Maternal diabetes mellitus and infants malformations. *Obstet Gynecol* 2002;100:925-930
 83. Hadden DR. Poor pregnancy outcome for women with type 2 diabetes. *Diabetes Med* 2003;20:506-507.
 84. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy. Eds: Creasy RK, Resnik R, *Maternal Fetal Medicine-Principles and Practise*. 4th Edition, pp.964-999, WB Saunders Company, NJ Philadelphia, USA, 1999.
 85. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2485–96.
 86. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR ve ark. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472–476.
 87. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2485–96.
 88. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni SS, Pelle F ve ark. Maternal and fetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 447–53.
 89. Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H ve ark. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 208-11
 90. Vitoratos N, Deliveliotou A, Dimitrakaki A, Hassiakos D ve ark. Maternal serum resistin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(2): 112-8.
 91. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D ve ark. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 405–413.
 92. Xu A, Tso AW, Cheung BM, Wang Y ve ark. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study. *Circulation* 2007; 115: 1537–1543.
 93. Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty acid binding proteins-the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses. *J Nutr* 2004; 134: 2464-8.
 94. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 6: 489-503.
 95. Ortega-Senovilla H, Schaefer-Graf U, Meitzner K, Abou-Dakn M ve ark. Gestational diabetes mellitus causes changes in the concentrations of adipocyte fatty acidbinding protein and other adipocytokines in cord blood. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2061-6.
 96. Karam JH: *Endocrinology and metabolism clinics of north america, diabetes mellitus: Perspectives on therapy*. 1992. Vol 21, 2:433-456
 97. Brody A, Veland K, Kase N: *Endocrine disorders in pregnancy*. Appleton and Lange, 1989; 247-272,.

98. Kühl C: İnsulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991 .(40) 3:18-24.
99. Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of north america, diabetes mellitus: Perspectives on therapy. 1992.Vol 21, 2:433-456
100. Spellacy WN: Carbohydrate metabolism in pregnancy, Fuchs F, Klopper A. (Eds): *Endocrinology İn pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia, Harper and Row; 1983. pp 16117
101. Burke CW, Roulet F: Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. *Br Med J* 1970.1:657.
102. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M: Intermediary metabolism in pregnancy. *Diabetes* 40 suppl 1991.
103. Ramirez I, Llobera M, Herrera E: Circulating triacylglycerols, lipoproteins and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: Effect of postmaturity. *Metabolism* 1983;32:333-341.
104. Jovanović L, Peterson CM: optimal İnsulin delivery for the pregnant diabetic patient, *Diabetes Care* 5:24,1982.
105. Pettitt JD, Bennett PH, Knowler WC. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes* 1985;34:119–122.
106. Jovanović L, Peterson CM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, *Diabetes Care* 1982;5:24-37.
107. İsmail D, Ozlem O. *Diabetes Mellitus ve Gebelik*. Ed: Ayhan A, Günalp S, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1inci Baskı, pp.435-450, Güneş Kitabevi, İstanbul, TR, 2006.
108. İsmail D, Ozlem O. *Diabetes Mellitus ve Gebelik*. Ed: Ayhan A, Günalp S, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1inci Baskı, pp.435-450, Güneş Kitabevi, İstanbul, TR, 2006.
109. Yögev Y. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:1655-1660
110. Lowy C. Type 1 diabetes and pregnancy. *Lancet* 1995;346:966-967.
111. Cunningham FG. *Diabetes*. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF et al, Williams Obstetrics. 21th Edition, pp.567-618, McGraw-Hill Companies, 2001.
112. Dashe JS, Nathan L, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose correlation and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:901-904.
113. Yögev Y. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191:1655-1660.
114. Thomas R. Moore. *Diabetes in pregnancy*. Eds: Creasy RK, Resnik R, Maternal Fetal Medicine. 5th Edition, pp.1023-1061, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 2004.

- 115.İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Ed: Ayhan A, Günalp S, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1inci Baskı, pp.435-450, Güneş Kitabevi, İstanbul, TR, 2006.
- 116.Lowy C. Type 1 diabetes and pregnancy. Lancet 1995;346:966-967
- 117.Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. Eds: Creasy RK, Resnik R, MaternalFetal Medicine. 5th Edition, pp.1023-1061, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 2004.
- 118.Berkowitz K, Reyes C, Saadat P, Kjos SL. Fetal lung maturation. Comparison of biochemical indices in gestational diabetic and nondiabetic pregnancies. J Reprod Med 1997;42:793-800.
- 119.American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2005;28:4-36
- 120.Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:e32.
- 121.Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:e32.
- 122.Cunningham FG. Diabetes. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF et al, Williams Obstetrics. 21th Edition, pp.567-618, McGraw-Hill Companies, 2001.
- 123.Fleal MK. Blood, lipid levels in type 2 diabetes: What are the effect of diet? Diabetes Care 1999; 22: 1605-1606
- 124.Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. Çev. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004;s.36-72
- 125.M. Rizzo and K. Berneis Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment From the 1Department of Clinical Medicine and Emerging Diseases, University of Palermo, Italy, and Department of Endocrinology and Diabetology, University Hospital Zurich, Switzerland Q J Med 2006; 99:1–14
- 126.Miettinen H, Lehto S, Salomaa VV. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. Diabetes Care 1998; 21: 69-7
- 127.Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary disease in subject with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-234
- 128.Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95; 738 individuals followed for 12,4 years. Diabetes Care 1999; 2: 233-238
- 129.The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999; 354: 617-621
- 130.Solomon GG. Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 457-459
- 131.Crook MA, Tutt P, Pickup JC. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. Diabetes Care .1993; 16:57-60
- 132.Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate and diabetes incidence in a national sample of U.S. adults. Am J Epidemiol. 2002; 155:5764.

133. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:p.5-20.
134. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 229-234.
135. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, and Schmidt MI. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC pregnancy and childbirth*. 2012;12(23).
136. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2006;29 Suppl 1(S43-8).
137. Cheung NW, and Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(7):2005-9.
138. Marini MA, Succurro E, Castaldo E, Cufone S, Arturi F, Sciacqua A, Lauro R, Hribal ML, Perticone F, and Sesti G. Cardiometabolic risk profiles and carotid atherosclerosis in individuals with prediabetes identified by fasting glucose, postchallenge glucose, and hemoglobin A1c criteria. *Diabetes care*. 2012;35(5):1144-9.
139. Van Meurs MJ, Kumpers P, Ligtenberg J, Meertens J, Molema G, Zijlestra JG. Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness – a future target? *Crit Care* 2009;13(2):207
140. Yuan HT, Venkatesha S, Chan B, Deutsch U, Mammoto T, Sukhatme VP, et al. Activation of the orphan endothelial receptor Tie1 modifies Tie2-mediated intracellular signaling and cell survival. *FASEB J* 2007;21(12):3171–83.
141. Sundberg C, Kowanetz M, Brown LF, Detmar M, Dvorak HF. Stable expression of angiopoietin-1 and other markers by cultured pericytes: phenotypic similarities to a subpopulation of cells in maturing vessels during later stages of angiogenesis in vivo. *Lab Invest* 2002;82(4):387–401.
142. Gamble JR, Drew J, Trezise L, Underwood A, Parsons M, Kasminkas L, et al. Angiopoietin-1 is an anti-permeability and anti-inflammatory agent in vitro and targets cell junctions. *Circ Res* 2000;87(7):603 –7.
143. Suri C, McClain J, Thurston G, McDonald DM, Zhou H, Oldmixon EH, et al. Increased vascularization in mice overexpressing angiopoietin-1. *Science* 1998;282(5):468–71
144. Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, Hegen A, Grunow V, Schmidt JM, et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood* 2004;103(11):4150–6.
145. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999;284(5422):1994–8.
146. Tait CR, Jones PF Angiopoietins in tumours: the angiogenic switch. *J Pathol* 2004;204(1):1-10.

147. Cao Y, Sonveaux P, Liu S, Zhao Y, Mi J, Clary BM, et al. Systemic overexpression of angiopoietin-2 promotes tumor microvessel regression and inhibits angiogenesis and tumor growth. *Cancer Res* 2007;67(8):3835–44.
148. Hu B, Cheng SY. Angiopoietin-2: development of inhibitors for cancer therapy. *Curr Oncol Rep* 2009;11(2):111–6.
149. Hsueh C, Lin JD, Wu IC, Chao TC, Yu JS, Liou M, et al. Vascular endothelial growth factors and angiopoietins in presentations and prognosis of papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2011;103(5):395-9.
150. Lin Z, Liu Y, Sun Y, He X. Expression of Ets-1, Ang-2 and maspin in ovarian cancer and their role in tumor angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:31.
151. Tomić TT, Gustavsson H, Wang W, Jennbacken K, Welén K, Damber JE. Castration resistant prostate cancer is associated with increased blood vessel stabilization and elevated levels of VEGF and Ang-2. *Prostate* 2012;72(7):705-12.
152. Andersen S, Donnem T, Al-Shibli K, Al-Saad S, Stenvold H, Busund LT, et al. Prognostic impacts of angiopoietins in NSCLC tumor cells and stroma: VEGF-A impact is strongly associated with Ang-2. *PLoS One* 2011;6(5):19773
153. Khosravi Shahi P, Fernández Pineda I. Tumoral angiogenesis: review of the literature. *Cancer Invest* 2008;26(1):104-8.
154. Park JH, Park KJ, Kim YS, Sheen SH, Lee KS, Lee HN, et al. Serum angiopoietin-2 as a clinical marker for lung cancer. *Chest* 2007;132(1):200–6.
155. Tas D, Ayten O, Demirel E, Okutan O, Ciftci F, Aytekin M, et al. Diagnostic value of Angiopoietin 2 levels in serum and bronchial lavage fluids and relation with cancer stage in the patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A3057.
156. Hu B, Cheng SY. Angiopoietin-2: development of inhibitors for cancer therapy. *Curr Oncol Rep* 2009;11(2):111–6. 29. Hsueh C, Lin JD, Wu IC, Chao TC, Yu JS, Liou M, et al. Vascular endothelial growth factors and angiopoietins in presentations and prognosis of papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2011;103(5):395-9
157. Lin Z, Liu Y, Sun Y, He X. Expression of Ets-1, Ang-2 and maspin in ovarian cancer and their role in tumor angiogenesis. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:31
158. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nat Med* 1999;5(12):1359-64.
159. Laakkonen P, Waltari M, Holopainen T, Takahashi T, Pytowski B, Steiner P, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 is involved in tumor angiogenesis and growth. *Cancer Res* 2007;67(2):593-9.
160. Tortora G, Caputo R, Damiano V, Melisi D, Bianco R, Fontanini G, et al. Combination of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 and protein kinase A antisense causes cooperative antitumor and antiangiogenic effect. *Clin Cancer Res* 2003; 9(4):1566-72
161. Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Miyata K, Ito Y, Endo M, et al. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab.* 2009; 10:178–88. doi: 10.1016/j.cmet.2009.08.003 PMID: 19723494

162. Endo M, Nakano M, Kadomatsu T, Fukuhara S, Kuroda H, Mikami S, et al. Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis. *Cancer Res.* 2012; 72(7):1784–1794. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3878 PMID: 22345152
163. Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Nakano M, Horiguchi H, et al. Angiopoietin-like protein 2 is an important facilitator of inflammatory carcinogenesis and metastasis. *Cancer Res.* 2011; 71(24):7502–7512. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1758 PMID: 22042794
164. Okada T, Tsukano H, Endo M, Tabata M, Miyata K, Kadomatsu T, et al. Synovial cell-derived angiopoietin-like protein 2 contributes to synovial chronic inflammation in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 2010; 176(5):2309–19. doi: 10.2353/ajpath.2010.090865 PMID: 20304962
165. Farhat N, Thorin-Trescases N, Mamarbachi M, Villeneuve L, Yu C, Martel C, et al. Angiopoietin-like 2 promotes atherosclerosis in mice. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(3):e000201. doi:10.1161/JAHA.113.000201 PMID: 23666461
166. Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, Arai Y, Hosokawa K, Doi Y, et al. Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34:790–800. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.303116 PMID: 24526691
167. Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Takahashi O, Mukai N, Kitazono T, et al. Angiopoietin-like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care.* 2013; 36:98–100. doi: 10.2337/dc12-0166 PMID: 22966088
168. Kitazawa M, Nagano M, Masumoto K, Shigeyoshi Y, Natsume T, Hashimoto S. Angiopoietin-like 2, a circadian gene, improves type 2 diabetes through potentiation of insulin sensitivity in mice adipocytes. *Endocrinology.* 2011; 152(7):2558–67. doi: 10.1210/en.2010-1407 PMID: 21586562
169. Lana Kosi Trebotic, Peter Klimek, Anita Thomas, Anna Fenzl, Karoline Leitner, Stefanie Springer, Florian W. Kiefer, Alexandra Kautzky-Willer. Published: September 1, 2015 DOI: 10.1371/journal.pone.0136701
170. Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Takahashi O, Mukai N, Kitazono T, et al. Angiopoietin-like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Hisayama study. *Diabetes Care.* 2013; 36:98–100. doi: 10.2337/dc12-0166 PMID: 22966088
171. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40:1286–1292

172. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Muscle inflammatory response and insulin resistance: synergistic interaction between macrophages and fatty acids leads to impaired insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296:E1300–E1310
173. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793–1801
174. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649–1652
175. Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 2005;28:2497–2500
176. Duncan BB, Schmidt MI. The epidemiology of low-grade chronic systemic inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:7–17
177. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511
178. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al: Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 466:07,713, 2010
179. Kulkarni RN, Mizrahi EB, Ocana AG and Stewart AF: Human β -cell proliferation and intracellular signaling: driving in the dark without a road map. *Diabetes* 61: 2205,2213, 2012. Association. *Circulation* 2003;107:499–511

