

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS
HASTALARINDA ANJİOPOETİN BENZERİ PROTEİN 2
(ANGPTL 2) VE ANJİOPOETİN BENZERİ PROTEİN 8
(ANGPTL 8) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET ŞEYHANLI

İZMİR-2015

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA
ANJİOPOETİN BENZERİ PROTEİN 2 (ANGPTL 2) VE
ANJİOPOETİN BENZERİ PROTEİN 8 (ANGPTL 8)
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
AHMET ŞEYHANLI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.BARIŞ ÖNDER PAMUK**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
TABLolar	iv
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİYABETES MELLİTUSUN TARİHÇESİ	4
2.1.1. Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi	5
2.1.2. GDM Tanı Epidemiyoloji	6
2.1.3 GDM Prevelansı	6
2.1.4. GDM Tarama Yöntemleri ve Tanı	6
2.1.4.1 İki Basamaklı Yaklaşım	8
2.1.4.2 Tek Basamaklı Yaklaşım	10
2.1.4.3 Erken Gebelikte Aşikâr(Overt) Diyabet Taraması	13
2.1.4.4 Gestasyonel Diyabet Görülme Riskini Artıran Faktörler	17
2.1.4.5 Genel Yaklaşım ve Türkiye	18
2.2 NORMAL GEBELİKTE KARBONHİDRAT METABOLİZMASI	18
2.2.1 İnsülin Direnci	20
2.2.2 Gebelikte İnsülin Direnci.....	21
2.2.3 Gebelikte İnsülin Duyarlılığı	21
2.3.1 Gestasyonel diyabet'in patogenezi	26
2.3.2 GDM'de Yetersiz İnsülin Yanıtının Nedenler	27
2.3.2.1 Otoimmün diyabet ve gestasyonel diyabet	27
2.3.2.2 Monegenik diyabet	28
2.3.2.3.insulin direnci ,beta hücre disfonksiyonu ve GDM	28
2.4 GESTASYONEL DİYABET'İN ANNE VE FETUSTA YARATTIĞI KOMPLİKASYONLAR	29
2.5 GESTASYONEL DİYABET VE ARTMIŞ KARDİOVASKÜLER RİSK	32
2.6 KARDİOVASKÜLER RİSK BELİRTEÇLERİ	33
2.7 HIGH SENSİTİVE C-REAKTİF PROTEİN (hsCRP)	33

3. ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM.....	39
3.1. Gereç ve Yöntemler	39
3.2. Araştırma Grubu.....	39
3.3. Klinik Değerlendirme Ve Örnek Toplanması	40
3.4. Laboratuvar Ölçümleri	40
3.5. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	45
6.KAYNAKLAR.....	48

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında manevi desteğinin yanı sıra, değerli zamanını ayırarak, bilimsel bilgi birikimini bana aktaran değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Barış Önder PAMUK'a,

Tezimin istatistiksel analizlerine yardımcı olan ve zaman ayıran her konuda örnek aldığım çok değerli 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 minnet ve teşekkür ederim.

Verilerin toplanması aşamasında; katkılarından dolayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Hastanesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü ve Endokrinoloji Polikliniği'nde görev yapan hekim arkadaşlara ve Dr.Zeynep ALTUN'a, Sıcak arkadaşlıkları, deneyimleri ve manevi destekleri ile hep yanımda olan arkadaşım Arş. Gör. Semih DEMİR'e,

Doğduğum günden itibaren desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve başarılarımda büyük emekleri olan canım annem, babam ve kardeşlerime, gösterdiği sabır, ilgi ve destekle her türlü sıkıntımı paylaşan ve her zaman yanımda olan biricik eşim Dr.Zeynep ŞEYHANLI'ya,

Hayatımıza yaklaşık 2 yıldır giren ve dünyamızı aydınlatan yavrumuz Ahmet Görkem ŞEYHANLI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

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 Tip 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 laboratuvar Değerleri ve BMI sonuçları

TABLO-13 : Çalışmamızda araştırılan markerların ortalamaları

TABLO-14 :ANGPTL 8 düzeyinin diğer parametreler ile korelasyonu

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

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

APG: Açlık Plazma Glukozu

RKŞ: Rastgele Kan Şekeri

CRH: Corticotropin-Releasing Hormon

mRNA: Messenger Ribonükleik Asit

TNF- α : Tümör Nekröz Faktor –alfa

GSIS : Glucose Stimulated Insulin 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

PDK1/2: Phosphoinositide Dependent Protein Kinase-1 ve 2

hPGH: 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-C: High Density Lipoprotein Kolestrol

E2: Östrojen

LDL-C:Low Density Lipoprotein Kolestrol

MMP: Matrix Metalloproteinaz

FFA: Serbest Yağ Asidi

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

ANG: Anjiopoetin

ECM: Ekstrasellüler Matriks

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

ELİSA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

İKÇÜ: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

SPSS: Statistical Package for the Social Scienses

M.Ö: Milat'tan Önce

D.S.Ö: Dünya Sağlık Örgütü

K.Ş: Kan Şekeri

T.Ğ: Triğliserit

HbA1C: Hemoglobin A 1 C

P: Progesteron

P 70: Protein 70

S.S.S: Santral Sinir Sistemi

PRL: Prolaktin

Tie: Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains

KHDAK : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL-1 :Glukoz Kategorilerine Göre Primer Sonuç(Outcome) Sıklıkları

ŞEKİL-2 :Gebelikte Diyabet Değerlendirmesinde IADPSG Protokolü

ŞEKİL-3 :Gebelikte Hormonal Değişiklikler

ŞEKİL-4 :İnsülin ve IGF-1 Reseptörleri Şema

ŞEKİL-5 :İskelet Kasında İnsülin Sinyal Yolağı

ŞEKİL-6 :İnsülin Etkisinde Hücre İçi Sinyal Yolakları

ÖZET:

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve Gestasyonel diabetes mellitus olmayan (GDM olmayan) kadınlardaki serum ANGPTL-2 ve ANGPTL-8 düzeylerinin belirlenmesi.

Gerekçe:

Gebelik sırasında başlayan glukoz intoleransı gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak tanımlanmaktadır (1). Yaklaşık olarak tüm gebeliklerin %10'unu etkilenmektedir (2). Doğumla birlikte disglisemi sıklıkla, hastaların %90'ında düzelmektedir. GDM olan hastalar yaşamları boyunca Tip 2 diabetes mellitus gelişme riski taşımaktadırlar (3). İnsülin direnci GDM'un en önemli sebebi olarak görülmekte ve aynı zamanda kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkili bulunmaktadır.

Anjiopoetin benzeri protein 2 (ANGPTL2) ile metabolik sendrom komponentleri arasında da anlamlı ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) metabolik sendromun erken fazı içerisinde yer almakta ve ayrıca genel popülasyonda genç kadınlarda gelecekte Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2DM) gelişimi için ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önem taşımaktadır. Serum Anjiopoetin benzeri protein 2 (ANGPTL2) düzeylerinin insanlarda vasküler inflamatuvar durum ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu ve Tip2 Diabetes Mellitus gelişiminin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.

Anjiopoetin benzeri protein 8 (ANGPTL8), TD26, RIFL, Lipasin ve Betatrophin olarak da adlandırılır. Trigliserid (TG) ve glukoz metabolizmasında rol oynayan bir yeni tanınmış Anjiopoetin benzeri protein (ANGPTL) ailesi üyesidir. Hepatik aşırı salgılanması hipertrigliseridemi ve artmış insülin salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir (16).

Amaç: Biz bu çalışmamızda bir inflamatuvar gösterge, diabet gelişimi için gösterge olarak kabul edilen Anjiopoetin benzeri protein 2 (ANGPTL2) ve Anjiopoetin benzeri protein 8 (ANGPTL8) düzeylerinin Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olan ve Gestasyonel diabetes mellitus olmayan (GDM olmayan) kadınlardaki düzeylerini klasik inflamasyon göstergeleri ile karşılaştırmayı amaçladık..

Yöntem ve Hastalar: Son bir yıl içerisinde İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Dahiliye, Endokrinoloji ve Kadın Doğum polikliniklerinde rutin takiplerine gelen gebelerden gebeliğin 24-28. Haftasında 75 gr OGTT yapılmış olup çalışma kriterlerine uygun GDM tanısı almış 50 gönüllü hasta ve GDM tanısı almayan 53 gönüllü kontrol grubu alındı.

Araştırmaya alınan bireylerde serum ANGPTL-2 ANGPTL-8 ,hs-CRP düzeyleri,böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, HbA1c, 75 gramOGTT, açlık insülin düzeyleri çalışıldı.Hastaların antropometrik ölçümleri ve demografik verileri kayıt edildi.

Bulgular:

Serum ANGPTL-2 (GDM grubu:27,71 ±22,40 kontrol grubunda:34,12 ±25,87 p:0,183) ve serum hsCRP(GDM grubu: 122,56 ±63,06 kontrol grubunda:127,42 ±81,44 p:0,737) olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Serum ANGPTL-8(GDM grubu=58,66 ±90,92 kontrol grubunda=2,80 ±3,89 p:0,000) istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Serum ANGPTL-8 düzeyinin APG(r:0,214 p:0.030), birinci Saat glukozu(r:0,347 p:0,000) ikinci saat glukozu (r:0,310 p:0,001) istatistiksel anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı

Sonuç: ANGPTL8 düzeyleri GDM hastalarında prediktif degree sahiptir. ANGPTL2 düzeyleri ise sağlıklı kontrol grubu ile benzerdir. Hamilelerde ANGPTL8 düzeylerinin ölçümü GDM, OGTT ile birlikte yada daha önce yapılması önemli olabilir. Yapılacak prospektif çalışmalar ile ANGPTL8 düzeylerinin GDM hastalarında Tip 2 DM gelişiminde öneminin olup olmadığı belirlenmelidir.

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 Gestational Diabetes Mellitus and non- gestational diabetes mellitus (non-GDM).

ABSTRACT

Objective: Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. GDM affects approximately 10% of all pregnancies. Dysglycemia often improves in 90% of patients after delivery. Patients with GDM carries a lifetime risk of developing Type 2 diabetes mellites. Insulin resistance is seen as the most important reason for the GDM and also is associated with the development of cardiovascular disease.

The significant relationship between Anjiopoetin-like protein 2 (ANGPTL2) and the components of metabolic syndrome has been shown. Gestational diabetes mellitus (GDM) takes place in the early phase of the metabolic syndrome and also in the general population in young women it is important for the future development of cardiovascular disease and Type 2 diabetes mellitus (Type 2DM). Serum Angiopoetin-like protein 2 (ANGPTL-2) levels has been shown to be associated with vascular inflammatory conditions and atherosclerosis , an indicator of development of Type 2 Diabetes Mellitus in humans.

Anjiopoet-like protein 8 (ANGPTL8) referred to as TD26, RIFLE, Lipasin and Betatrophin. It is a newly recognized member of ANGPTL family which plays a role in triglycerides (TG) and glucose metabolism. It has been shown that the excessive hepatic secretion of ANGPTL8 causes triglyceridemia and enhanced insulin secretion.

Aim: We aimed to compare the levels of Anjiopoetn 2 - like proteins (ANGPTL2) and Anjiopoetn 8-like proteins (ANGPTL8) which are accepted as an inflammatory markers and an indicator for developing the diabetes mellitus ,with a classic inflammatory markers in women with and without gestational diabetes mellitus.

Patients and methods:

The 103 individuals who admitted İzmir Katip Çelebi University Hospital Internal Medicine, Endocrinology and Obstetrics and gynecology outpatient clinic in last year were included in the study. 53 women with GDM and 53 women with normoglycemic pregnancy who have similar age and similar demographic characteristics were enrolled in case and control groups. ANGPTL-2, ANGPTL-8, hs-CRP, creatinine, GFR, ALT, GGT, lipid profile, HbA1c(%) and serum insulin, c-peptide levels were studied from the serum samples of research groups. All the individuals had 75 gram OGTT testing. The anthropometric measurements and demographic values were noted in the forms.

Results:

Serum ANGPTL-2 (GDM = 27,71 ± 22,40 control = 34,12 ± 25,87 p = 0,183) ve serum hsCRP (GDM = 122,56 ± 63,06 control = 127,42 ± 81,44 p = 0,737) There was no statistically significant difference between case and control groups for serum ANGPTL-2 levels.

Serum ANGPTL-8 (GDM = 58,66 ± 90,92 control = 2,80 ± 3,89 p = 0,000) . There was a statistically significant difference between case and control groups for serum ANGPTL-8 levels.

There was a statistically significant positive correlation between serum ANGPTL-8 and APG (r = 0,214 p = 0,030), 1-Hour Glucose (r = 0,347 p = 0,000), 2-Hour Glucose (r = 0,310 p = 0,001) levels in both of the groups.

Conclusion:

ANGPTL8 level has predictive value in patients with GDM. ANGPTL2 levels are similar to the healthy control group. Measurement of ANGPTL8 level in GDM pregnant may be important previously or done with OGTT. Attractions in ANGPTL8 levels of GDM patients in prospective studies should determine whether the importance of the development of Type 2 diabetes.

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 göstermektedir. Gebelik sırasında başlayan glukoz intoleransı gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak tanımlanmaktadır (1). Yaklaşık olarak tüm gebeliklerin %10'unu etkilenmektedir (2). Doğumla birlikte disglisemi sıklıkla, hastaların %90'ında düzelmektedir. GDM olan hastalar yaşamları boyunca Tip 2 diabetes mellitus gelişme riski taşımaktadırlar (3). İnsülin direnci GDM'un en önemli sebebi olarak görülmekte ve aynı zamanda kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkili bulunmaktadır (4). Tüm gestasyonel diyabetli gebeliklerin %10 luk kesimi doğum sonrası 5-10 yıllık süre zarfında aşikar diyabet geliştirdikleri ortaya konmuştur (5).

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tip 2 diabetes mellitus gelişimi için yüksek riskli popülasyonu tanımlayan bir durum olup hastalığın doğal gelişimindeki erken aşamaları göstermektedir. Tip 2 diabetes mellitusta olduğu gibi, Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) artmış insülin direnci ve azalmış pankreatik insülin sekresyonu sonucunda gelişmektedir (6,7).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabeti olan gebelerde enflamasyon belirteçlerinin, normal gebelik yaşayan gebelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (8,9). Hipergliseminin bizzat kendisinin enflamasyonu başlatarak sitokinlerin salgılanmasına ve akut faz cevabının oluşumuna neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (10,11).

Angiopietinler damar oluşumu ve remodellingde rol oynayan büyüme faktörleri ailesinde yer alır. Anjiogenezde rol almaları yanında inflamatuvar yanıtı da düzenlemektedirler. Endotel aktivasyonu sadece anjiogeneze değil aynı zamanda inflamasyonla ilişkili hastalıkların başlamasına da öncülük etmektedir. İnflamasyon ve anjiogenezin birbirini etkilediği bilinmektedir ancak bu ilişkinin nasıl olduğu henüz tam olarak anlaşılabilir değildir. Damar endotel hücreleri dokudaki uyarılara göre anjiogenez ve/veya inflamasyon ile yanıt verirler. Anjiogenezde görev alan Ang-2'nin aynı zamanda inflamatuvar yanıtı artırması anjiogenezin ve inflamasyonun ortak mekanizmaları içerdiğini desteklemektedir. Ayrıca anjiogenezin düzenleyen tirozin kinaz reseptörleri inflamasyon sırasında endotel hücre yanıtını kontrol etmektedir. Endotel hücre homeostazını sağlamada Ang - Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains (Tie) sistemi anahtar role sahiptir. Angiopietin - Tie reseptör sistemi iki tirozin kinaz reseptörü (Tie-1 ve 2) ve dört ilgili ligandan (Ang-1,2,3 ve 4) oluşmaktadır.Bu sistemde yer alan Tie reseptörleri hemen her zaman endotel hücre ve hematopietik kök hücreler tarafından salınmaktadır (12, 13,14).

Anjiopoetinler, örneğin anjiopoetin 1 gibi sekrete edilen proteinler anjiogenez ve hematopoetik kök hücre devamlılığında önemli rol oynamaktadır. 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. İlginç olarak anjiopoetin benzeri proteinler (ANGPTL'ler) sekrete edildikten sonra anjiopoetinlerin reseptörleri olan Tie1 ve Tie 2'ye bağlanmamaktadır. Bu da anjiopoetin benzeri proteinlerin (ANGPTL'lerin) anjiopoetinlerden farklı ligand fonksiyonları olduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışmada gösterilmiştir ki anjiopoetin benzeri proteinler (ANGPTL) alt grupları glukoz, lipid ve enerji metabolizmasında fonksiyon göstermektedirler ve ayrıca bunun yanında anjiogenezin güçlü bir düzenleyicisi konumdadırlar.

Anjiopoetin benzeri protein 2 (ANGPTL2) ile metabolik sendrom komponentleri arasında da anlamlı ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) metabolik sendromun erken fazı içerisinde yer almakta ve ayrıca genel popülasyonda genç kadınlarda gelecekte Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2DM) gelişimi için ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önem taşımaktadır. Serum Anjiopoetin benzeri protein 2 (ANGPTL2) düzeylerinin insanlarda vasküler inflamatuvar durum ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu ve Tip2 Diabetes Mellitus gelişiminin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Anjiopoetin benzeri protein 2 (ANGPTL2) düzeylerinin Tip 2 Diabetes Mellitus gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Anjiopoetin benzeri protein 8 (ANGPTL8), TD26, RIFL, Lipasin ve Betatrophin olarak da adlandırılır. Trigliserid (TG) ve glukoz metabolizmasında rol oynayan bir yeni tanımlanmış ANGPTL ailesi üyesidir. Hepatik aşırı salgılanması hipertrigliseridemi ve artmış insülin salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir (16).

Bunun yanı sıra son zamanlarda anjiopoetin like protein 8 (ANGPTL8; betatropin, hepatosellüler karsinoma ile ilişkili protein TD26 veya lipasin) özellikle pankreas hücre proliferasyonu üzerinde anlamlı olarak etkili olan ve hücre proliferasyonunu uyaran, 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 kompansatuvar 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 açlık plazma glukozu ile güçlü korelasyonunun olduğu gösterilmiştir (160). Anjiopoetin benzeri protein 8 (ANGPTL8) ve Anjiopoetin benzeri protein 2 (ANGPTL2) düzeylerinin gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gelişimindeki rolü şu ana kadar araştırılmamıştır.

Biz bu çalışmamızda bir inflamatuvar gösterge ve diabet gelişimi için gösterge olarak kabul edilen Anjiopoetin benzeri protein 2 (ANGPTL2) ve Anjiopoetin benzeri protein 8 (ANGPTL8) düzeylerinin Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olan ve Gestasyonel diyabetes mellitus olmayan (GDM olmayan) kadınlardaki düzeylerini klasik inflamasyon göstergeleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUSUN TARİHÇESİ

Diyabetes Grekçe'de ' sifon' anlamına gelmekte olup çok miktarda idrar çıkarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Mellitus ise yine Grekçe, 'bal' anlamına gelmekte olan mel sözcüğünden üretilmiştir (17). DM, endojen insülinin tam ya da kısmi eksikliği insülin etkisindeki defektler nedeniyle, kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluklarıyla giden ve bunların sonucunda kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozun olduğu bir sendromdur (18,19 ,20). DM'un ilk tarifine milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers papirüslerinde rastlanır. M.Ö 150 yıllarında, Kapadokyalı Arataeus çok su içme, çok idrara çıkmayı vurgulayarak hastalığı erime hastalığı olarak izah etmeye çalışmıştır (21). Büyük Türk İslam alimi İbn-i Sina'da şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiştir. 1674 yılında, Thomas Willis adlı anatomist bir bilim adamı, ilk kez diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu göstermiştir. İdrarla şeker atıldığını ilk kez 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy göstermiştir. İdrarı kaynatarak, buharlaştırmış sonra kurutmuş ve kristalleştirmeye terk etmiştir. 1777'de Pool ve 1778'de Cawley kimyasal olarak idrarda şeker bulmuş ve idrardaki şekerin glukoz olduğunu kanıtlamışlardır. İdrarda kantitatif olarak şeker arama metodunu,Fehling, 1850 yılında tarif etmiştir. Diyabetik komada idrarda aseton bulunduğunu ilk kez Prague'den Lerch tanımlamış, onu 1857 yıllarındaki çalışmalarıyla Williams Paters izlemiştir. Claude Bernard 1849-1855 tarihleri arasında yaptığı çalışmalarda hastalığın klinik bulguları yanı sıra, biyokimyasal bulgularıyla da ilgilenmiş ve glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını göstermiştir. 1869 yılında Paul Langerhans pankreastaki hücre tiplerini belirlemiş ve Langerhans adacıklarını tanımlamıştır. 1889 yılında Minkowski, hayvan modelleri üzerinde yaptığı çalışmalarda pankreatektomi yapılan hayvanlarda DM geliştiğini göstermiştir. 1922'de Best ve Banting pankreas ekstresi insülini izole etmiş ve hastalık tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır. 1926 yılında Frank bugünkü oral antidiyabetiklerin atası 5 synthalini bulmuş ve 1942'de Laubatie, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra Sulfanilüre türevleri tıp dünyasına girmiştir. 1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulmuş. 1973'de Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmeyan ileri derecede saf insülini geliştirmişler, bu günümüzde

kullanılan deoksiribonükleik asit (DNA) teknolojisiyle yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir (22).

2.1.1 DİYABETES MELLİTUSUN EPİDEMİYOLOJİSİ

DM'un prevalans ve insidansları coğrafi bölgelere, ırklara ve etnik gruplara göre farklılık gösterir. Bu durum çeşitli etnik gruplarda genetik ve çevre faktörlerinin derecesinin ve etkinliğinin ayrı oluşundan, sosyal ve ekonomik durumun değişik olmasından ve kullanılan araştırma metodlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır (23,24,25).

2013 itibariyle tüm dünyada tahmini olarak 382 milyon diyabetli bulunmaktadır; bunların % 90 kadarını ise tip 2 DM oluşturmaktadır (26,27,28).

2012 ve 2013 yıllarında dünya genelinde 1.5 ve 5.1 milyon ölüme yol açarak ölümün 8. en sık görülen nedeni olmuştur (29).

2035 yılına kadar diyabetli insan sayısının 592 milyona yükselmesi beklenmektedir. DM (özellikle tip 2) gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir; gelişmekte olan ülkelerdeki artış oranları şehirleşme ve yaşam stili değişiklikleri (özellikle batı-tipi diyet) ile ilişkilidir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerden dolayı ise farklı toplumlarda prevalansı değişkenlik göstermektedir (30).

Türkiye'de 1997 yılında "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi (TURDEP-I)" gerçekleştirilmiş ülke genelinde 540 merkezden (270 mahalle ve 270 köy) rastgele seçilen 20 yaş ve üzeri 24.788 kişi incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre diyabet prevalansı %7.2, IGT %6.7, hipertansiyon %30 ve obezite %22 bulunmuştur (31). Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında TURDEP-I çalışmasının tekrarı niteliğinde TURDEP-II çalışması planlanmış, aynı yöntem kullanılarak aynı merkezlerde çalışma gerçekleştirilmiştir. TURDEP-II çalışması sonuçlarına göre, TURDEP-I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte Türkiye'de diyabet sıklığı %90, obezite sıklığı ise %44 oranında artmış ve Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7 ye ulaştığı görülmüştür (32). Toplumdaki yaygınlığına paralel olarak dünya üzerindeki değişik popülasyonlarda gebeliklerin %1-14'ü gestasyonel diyabet , %0.5' i de pregestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (33,34).

2.1.2. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSUN TANI VE EPİDEMİYOLOJİ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır (35). 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 düşünülen 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 diabetes mellitus" terimlerini ise insülin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabet için kullanmaktadır (36-37-38).

2.1.3 GESTASYONEL DİYABETİN PREVELANSI

Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan diyabetin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, farklı toplumlarda sıklığı yaklaşık olarak %1-14 arasında değişmektedir (39). Gestasyonel DM prevalansı ABD'de %6-7 civarındadır (40). Sıklığı toplumdan topluma değişmekle beraber, günümüzde sıklığı giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedeni dünya çapında artan obezite insidansı ve tanı testlerindeki eşik değerlerin düşmesidir. (41). Gestasyonel diyabet 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 (42).

2.1.4 GESTASYONEL DİYABETTE TARAMA VE TANI

Gestasyonel diyabet ilk olarak 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından oral glukoz tolerans testi kriterleri belirlenerek tanımlanmıştır (43). 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. (44).

Günümüzde Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 'nin de önerdiği şekilde altta yatan patogeneze yönelik sınıflandırma kabul görmektedir. Bu durumda gebelik dönemindeki diyabet şu şekilde sınıflanmaktadır (45).

1.PreGDM

1a: Tip1 diyabet (insülin bağımlı)

1b: Tip2 diyabet (insülin bağımlı olmayan)

2.GDM

Gestasyonel DM taraması ve tanısall 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.

Gestasyonel diyabet taramasında 2 farklı yaklaşım bulunmaktadır. Genel taramada tüm gebeler taranırken, selektif tarama da risk grubundaki gebeler taranmaktadır. Gestasyonel diyabet 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 TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) iki basamaklı yaklaşımı benimsemiştir. ADA(American Diabetes Association) ise tek basamaklı ya da iki basamaklı yaklaşımlardan herhangi birisinin kullanılabileceğini bildirmiştir (46).

Tablo 1. Gestasyonel diyabette 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

2.1.4.1. 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 (KŞ) 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 (47).

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 (48).

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 şekere bakılmalıdır. Bakılan kan şekeri düzeylerinde iki veya daha fazlası eşik değerleri aşarsa GDM tanısı konur (49). 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 oral glukoz tolerans testi (OGTT) temelinde farklı diagnostik eşik değerler önerilmiştir. NDGG ile Carpenter ve Coustan kriterlerine göre , belirlenmiş eşik değerlerden yüksek iki veya daha fazla glukoz değerinin varlığı GDM tanısını koydurmaktadır.(48). Carpenter ve Coustan kriterleri 2000 yılından bu yana Amerikan Diyabet Birliği ADA,(American Diabetes Association) kılavuzlarında yer almıştır.

GDM için 4.Uluslararası Workshop konferansında 100 gram OGTT için glukozun eşikdeğerleri Carpenter-Coustan modifikasyonuna göre kabul edilmiştir. (50). Yüz gram OGTT'de tek değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşım konusunda görüş birliği yoktur ancak bunlarda makrozomi başta olmak üzere perinatal morbidite artmaktadır (51). 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 şekere 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.(52).

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

2.1.4.2 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	≥ 153 mg / dL (8.5 mmol/L)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 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 (50).

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 (53).

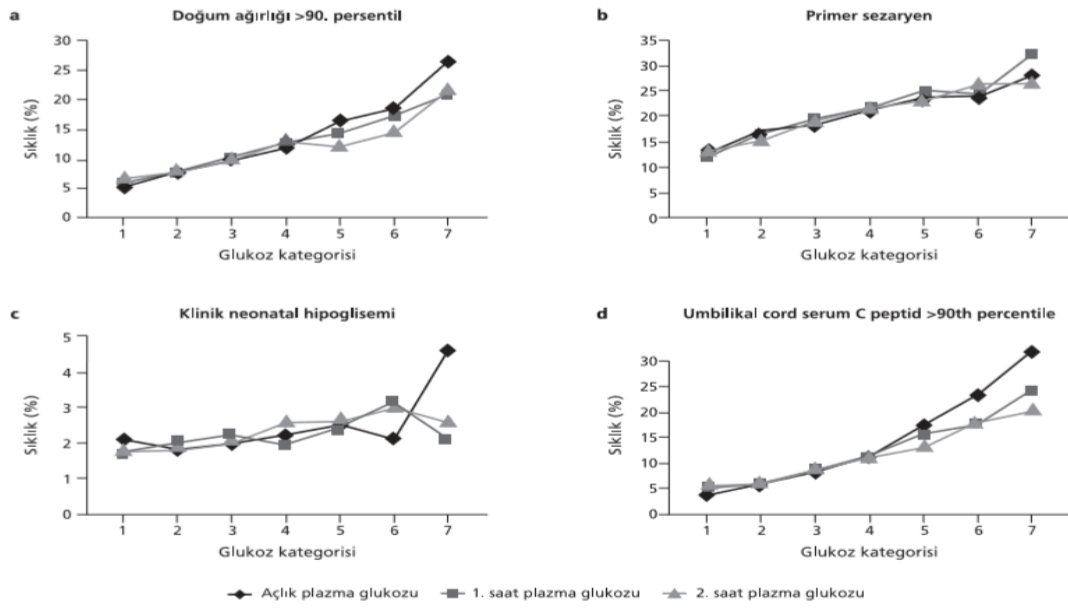
Diğer tarama testleri; Hemogloblin A1c, kahvaltı ya da öğle yemeği testleri, glukozüri ve fetal bel çevresi ölçümleri sayılabilir. HbA1c ölçümünün sensitivitesi düşük olduğu için ve halen uygun bir eşik değer üzerinde ortak bir fikir birliğine varılamadığı için GDM tanısı için kullanımı önerilmemektedir (54,55). HbA1c $> \%6.5$ olması, GDM taramasından ziyade aşikar diyabetin öngörülmesinde kabul edilen değerdir (56). 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 (57). Glukozürisi olan hastaların %73'ünde GDM tespit edilmediğinden dolayı da bu testin bir tarama testi olarak kullanımının uygun olmadığı tespit edilmiştir (58). Fetal bel çevresinin tarama testi olarak kullanıldığı çalışmalarda GDM'si olan hastaların %43'ünün atlandığı tespit edildiğinden kullanımı uygun görülmemiştir (59).

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 g OGTT uygulanan 25.505 gebeden 23.316'sının verileri incelenmiş ve sonuçları 2008 yılında yayımlanmıştır (60). HAPO çalışmasında gebeler açlık, 1. saat tokluk ve 2. saat tokluk 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. percentilden yüksek olma sıklığının, primer sezaryen sıklığının, klinik neonatal hipoglisemi sıklığının ve kord kanında C peptid düzeyinin 90. percentilden yüksek olma sıklığının arttığını ortaya koymuştur (şekil 1). (61).



Şekil 1. Glukoz kategorilerine göre primer sonuç (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 tanı için yeterli olduğu belirtilmiştir (61). 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 görmeye 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 (61). ACOG, 2013’de yenilenen son kılavuzunda 2 basamaklı tarama yaklaşımını uygulanmasını önermektedir (62). 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 (63).

2.1.4.3. 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 obezite oranının da artıyor olması nedeniyle; kadınlarda henüz tanı alamayan tip 2 diyabet 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 (64,65,66). Hipergliseminin erken tanınması ve tedavi edilmesiyle konjenital anomali riski azaltılabilir. 2014 USPSTF(U.S. Preventive Services Task Force) kılavuzları 24 haftadan önce asemptomatik gebe kadınlarda taramanın yararı ve zararını değerlendirmek için mevcut verilerin yetersiz olduğu kararını verirken (67). IADPSG, ilk prenatal ziyarette diyabet araştırmasının popülasyonun anormal glukoz metabolizma sıklığına ve yerel koşullara göre yapılmasını önermektedir (68). ACOG ise risk faktörleri (GDM öyküsü, bilinen bozulmuş glukoz metabolizması, obezite gibi) olan kadında tanı almamış tip 2 diyabet için erken gebelik taramasının yapılmasını önermektedir (69).

Tanı konmamış tip 2 DM'li gebe kadınların belirlenmesi amacıyla birçok kılavuz ilk prenatal vizitte risk faktörleri açısından değerlendirme yapılmasını ve düşük riskli olarak değerlendirilmediği sürece tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir (70).

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 olması Normal glikoz metabolizması Olumsuz obstetrik hikaye olmaması 	Tüm kriterler sağlanmalıdır.	Tarama için yükleme testine gerek yok
Orta	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek prevalanslı etnik gruba 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 tekrarlanmalı

2.1.4.3.1 Erken Gebelik Haftasındaki Aşık Diyabet Tanı Kriterleri

Taramada açlık PG, random glukoz ve HbA1c kullanılır. Gebe olmayan popülasyonda kullanılan diabet tanı kriterleri esas alınarak pregestasyonel DM araştırılır (75). 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.

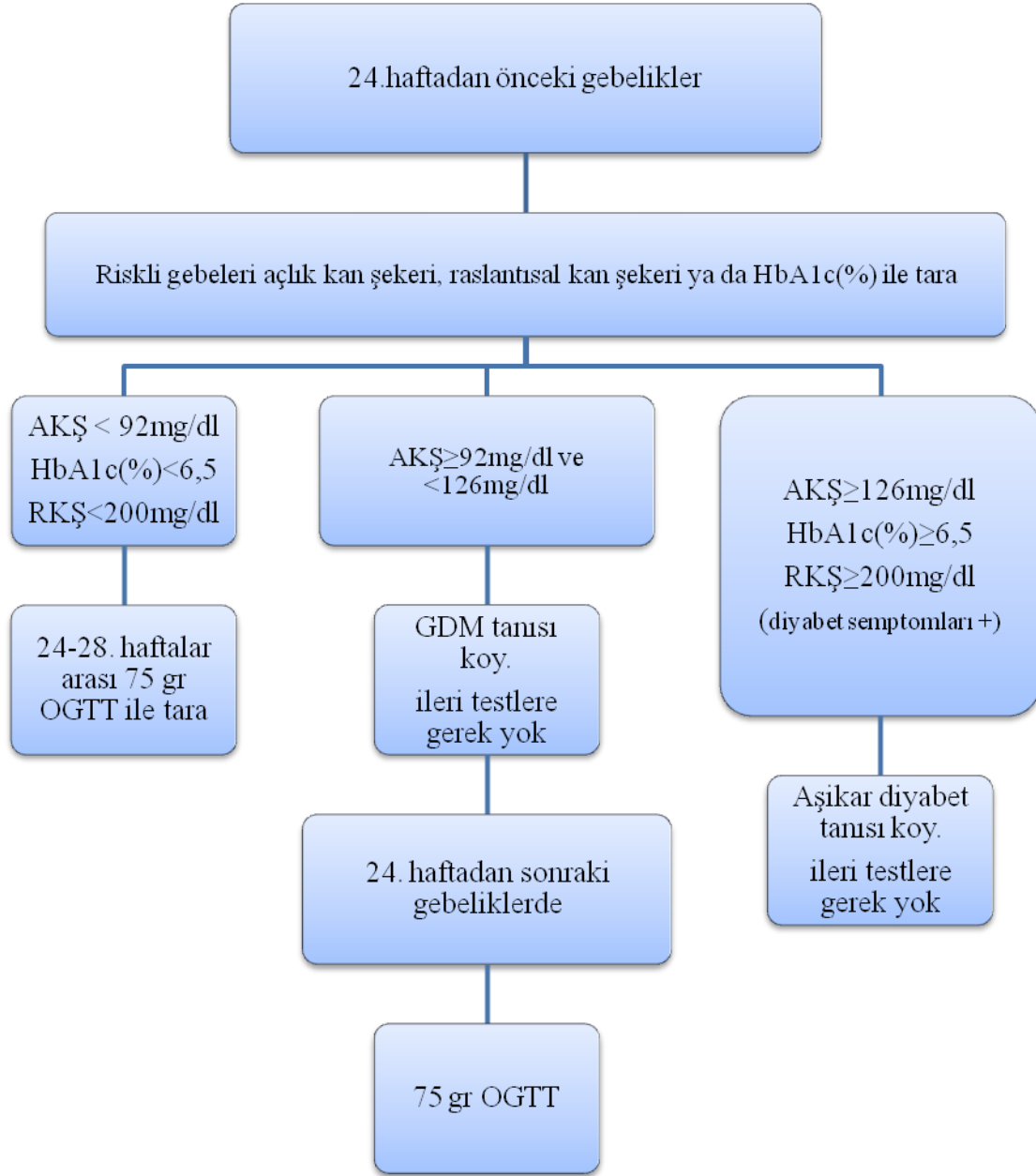
Tablo:7 Aşık Tip2 Diyabetes Mellitus Kriterleri

Aşık 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	≥%6,5

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 aşık 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:2'de IADPSG protokolü özetlenmiştir.

Şekil :2 Gebelikte Diyabet Değerlendirmesinde IADPSG Protokolü



Bilindiği üzere ılımlı glukoz metabolizma bozukluklarında çoğu kez açlık kan şekeri ve 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 (77). 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 (77).

2.1.4.4 Gestasyonel Diyabet 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 (71). Bu durumlar, karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler neticesinde diyabete yatkınlık oluşturur.

- Özellikle birinci derece akrabalarda olmak üzere ailedeki bireylerde diyabet öyküsünün olması (72).
- Gebe kalmadan önceki ağırlığın, ideal vücut ağırlığının en az %110'undan daha fazla olması ya da BMI'nin > 30 kg/m² olması.
- Gebelikler arasında belirgin olarak fazla kilo alınması.
- 35-39 kg/m² değerleri arasında BMI'ye sahip olan bir kadında, GDM ihtimali; 20-24 kg/m² değerleri arasında bir BMI'ye sahip olan bir kadına göre yaklaşık olarak 16 kat daha fazladır (73).
- Yaşın >25 olması (74).
- 40 yaşın üstündeki kadınlarda GDM'nin ortaya çıkma sıklığı, 20-24 yaş grubundaki kadınlara göre yaklaşık 10kat daha yüksektir
- Önceki doğumun > 4.1 kg ya da < 2.7 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

2.1.4.5 Genel Yaklaşım ve Türkiye

Fetus morbiditesini azaltmak ve annede ileride gelişebilecek tip 2 diyabet 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 g 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. GDM öyküsü olan kadınlarda doğumdan sonra 6-12. haftalarda OGTT ile, daha sonra 3 yılda bir herhangi bir yöntemle diyabet taraması yapılmalıdır (78).

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 (79).

Gebelik esnasında fetusun nütrisyonel ihtiyaçları için maternal metabolizmada bazı değişiklikler meydana gelir. Maternal dokularda fizyolojik olarak insülin rezistansında bir artış gerçekleşir (80). İlk trimesterde maternal glikojen, protein ve yağ dokuda enerji depolanması artar ve bu depo, sonraki dönemlerde büyüyen fetusun besin ve metabolik ihtiyaçları doğrultusunda harcanır (81). İlk trimesterde glukozun periferik kullanımı ve depolanması bu şekilde arttığı için açlık kan glukoz düzeyleri ortalama 15mg/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 (82).

Diyabetojenik hormonların (özellikle Human Plasental Laktojen-HPL) 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 (83). 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 (84). Hipoglisemi, hipoinsulinemi ve hiperketonemi açlıkta hakim tablodur.

Sağlıklı bir gebeliğin 2. yarısında başlayan, tip 2 diyabetteki benzeyen insülin direnci son trimesterde pik yapar. Gebelikte insülin reseptör sayısı değişmez, insülin direncinden muhtemelen postreseptör düzeyde bir bozukluk sorumludur (85). Bu durum, Growth Hormon (GH), Corticotropin-Releasing Hormon (CRH), HPL ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların plasentadan artmış salgılanması ile ortaya çıkmaktadır (87).

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 (87). Son trimesterde periferik insülin direncinin iyice artması nedeniyle hücreye alınamayan glukoz sonucu postprandiyal glukoz düzeyleri yüksek kalır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde insülin sensitivitesinde %44'lük azalma tespit edilmiştir (88). Son trimesterde hızlı büyüme safhasına girmiş olan fetusun artan ihtiyacı için kan glukoz düzeyleri yüksek tutulmuş olur.

Özellikle son trimesterde insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi gelişir. Gebelik tipik olarak açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsulinemi ile karakterizedir (89). 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 molekül ağırlığında bir hormondur. İnsülin molekülü 2 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsüyle ile bağlanmıştır. Bu hücreler pankreas kitlesinin yaklaşık %1'ini oluştururlar. İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan biridir. Metabolik etkileri anaboliktir, ör: glikojen, triaçilgliserol ve protein sentezini desteklemektedir (90).

İnsülin direnci, insülin üretiminden reseptörlerine bağlanmasına ve daha sonra postreseptör olaylara kadar herhangi bir aşamada görülebilir (91).

İnsülin direncinin sebepleri;

1) Beta hücrelerinden anormal yapı ve fonksiyonda hormon üretimi:

a) Anormal insülin molekülü (92).

b) Proinsülin insülin dönüşüm bozukluğu (ör:ailesel hiperproinsulinemi)

2) İnsülin antagonistleri:

a) Kontreguluar hormon seviyelerinde artış; growth hormon, kortizol, glukagon, katekolaminler.

b) Sitokinler: TNF alfa'nın obezite ve diabetes mellitusta görülen insulin direncinde rol aldığı düşünülmekte (93,94).

c) Serbest yağ asitleri: Periferik insülin kullanımını bozar ve obezite, Tip2 diabetes mellitus'ta hepatik insulin duyarsızlığını arttırırlar.

d) Anti-insulin antikolarları: Devamlı insülin tedavisi alan hastalarda görülür

e) Anti-insulin reseptör antikolarları: Dolaşımdaki antikolar insülin reseptörlerine bağlanarak etkilerini bloke ederler; Ya da nadiren etkisini taklit ederek hipoglisemiye neden olurlar (95,96).

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 (97,98).

c) İnsülin reseptör fonksiyonlarında bozuklukların insülin direnci oluşturduğu durumlar: Obezite, tip 2 diabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz, akromegali, glukokortikoid fazlalığı, üremi, karaciğer sirozu ve viral enfeksiyonlar (99).

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 (100).

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

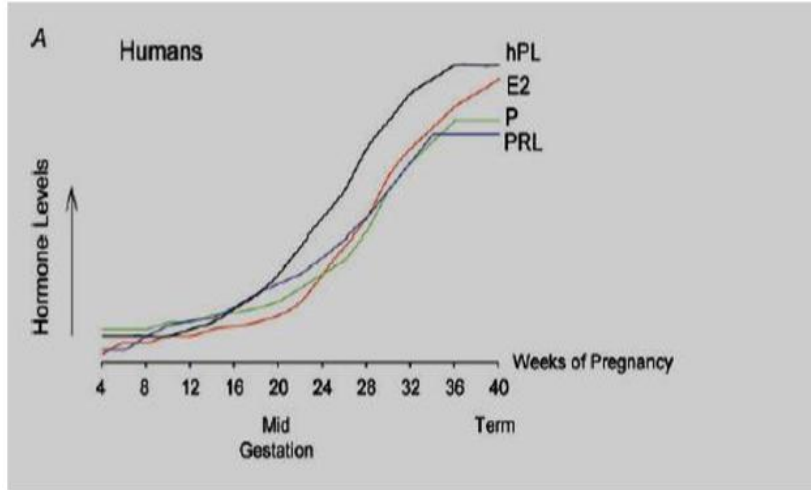
İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline normalin altında bir biyolojik yanıt alınması veya glikoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması olarak tanımlanabilir. Diğer bir ifadeyle belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarının artmasıdır. İn vivo ortamda, plazma insülini belirli bir kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir (101).

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 yaklaşıpça progesteron üretimi 10 kat, östrojen üretimi 30 kat artar (102). 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:

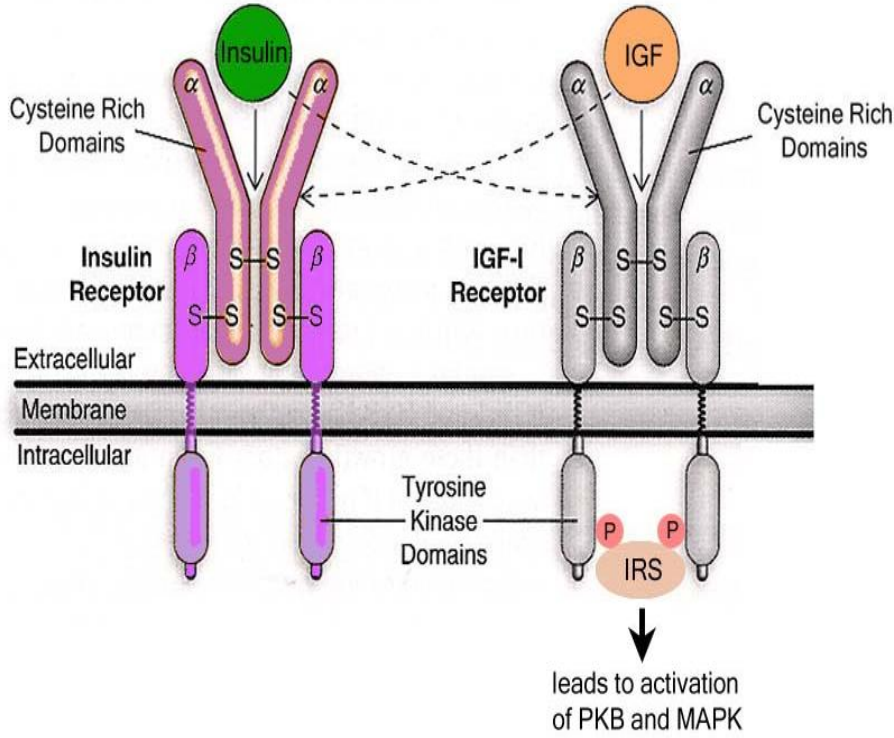
- 1- Artan insülin biyosentezi
- 2- GSIS (glucose stimulated insülin secretion) duyarlılığında artış
- 3- β hücre kitlesinde artış (102).



Şekil 3: Gebelikte Hormonal Değişiklikler

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 (103).

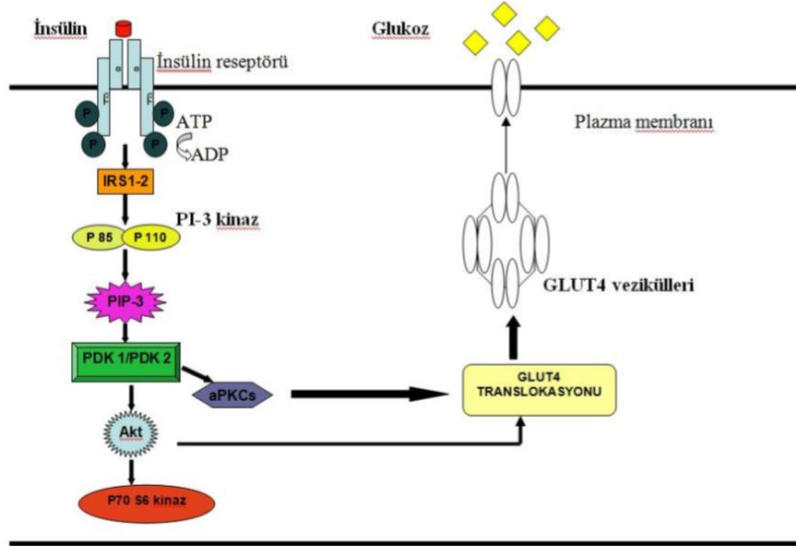
İnsülin reseptörü heterotetramerik protein yapısında olup birbirlerine disülfid bağıyla bağlı iki ekstrasellüler α sub-üniti ve iki transmembran β sub-ünitinden oluşmaktadır. İnsülinin reseptörüne bağlanmasıyla β sub-ünitinin otofosforilasyonu olur ve tirozin kinaz aktive eder (şekil 4).



Şekil-4: İnsülin ve IGF-1 Reseptörleri Şema

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, fosfatidilinozitol-3 kinaz (PI-3 kinaz), protein kinaz B (Akt), moleküler target of rapamycin (mTOR) ve p70 S6 kinaz aracılık etmektedir. PI-3 kinaz; fosfatidilinozitol 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

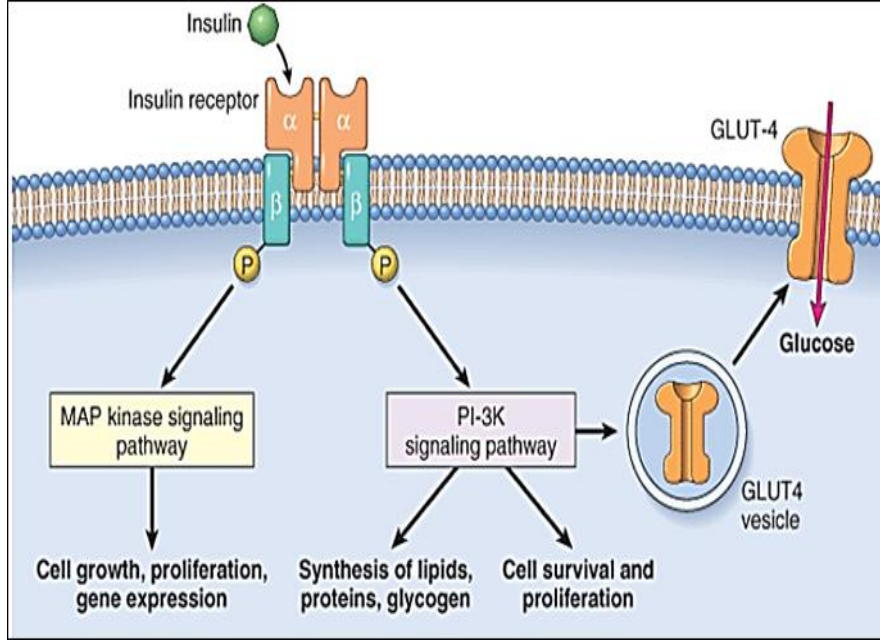
sonuçta insülin direnci gelişimine yol açmaktadır. 2- PI-3 kinazın altüniteleri arasındaki dengesizlik ve P85'ın aşırı üretimi insülidirencinden sorumlu diğer bir mekanizmadır(104).(şekil5).



Şekil 5: İskelet kasında insülin sinyal yolağı **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.

İnsülin ile aktive olan ikinci büyük yolak RAS-MAPKİNAZ kaskadıdır..Bu yol aktivasyonu ile;p62 gibi hücreleri proliferasyona veya farklılaşma siklusuna kanalize eden transkripsiyonel programı başlatan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu sağlanır. Bu yol aktivasyonu ile insülinin daha çok mitojenik etkileri oluşur (105).

Tıp 2 diyabette postreseptör düzeyinde oluşan direncin daha çok IP3 yolağını etkilemesi ve MAPKİNAZ yolağının aktif kalması neticesinde mitojenik ve proliferatif etkilerin devam ettiği bilinmektedir (106). (Şekil-6).



Şekil-6:İnsülin Etkisinde Hücre İçi Sinyal Yolakları

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 (107).

İkinci trimesterde 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 arttırırlar, fetusa yeterli besin desteğinin sağlanmasına yol açarlar. İnsülin direncinden sorumlu olan hPL, progesteron, büyüme hormonu (growth hormone - GH), kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glikoz alımını bozarak etki gösterirler (108,109).

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 DİYABETİN PATOGENEZİ

Normal gebelik, insülin sekresyon paterni ve duyarlılığındaki değişikliklerden dolayı ‘‘diyabetojenik durum’’ olarak tanımlanabilir (110). Gebelik plasental hormonlara bağlı olarak özellikle ikinci trimesterde insülin duyarlılığının bozulması ile karakterizedir (10). Gebeliğin başlarında yükselen progesteron insülin direncine neden olurken, östrojen insülin direncine karşı koruyucu etki gösterir (111). Birinci trimester ve ikinci trimesterin erken dönemlerinde, östrojenin yüksek seviyelerinden dolayı insülin duyarlılığı artarken, ikinci trimesterin geç ve üçüncü trimesterin erken dönemlerinde İnsan plasental laktojen (hPL), prolaktin, kortizol ve leptinin etkisi ile insülin duyarlılığı azalır (110). İkinci trimester başında yükselmeye başlayan hPL, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) fosforilasyonunda azalmaya, böylece belirgin insülin direncine yol açar. Adacık hücre kültürlerinde hPL’nin insülin salınımını direkt olarak uyardığı da gösterilmiştir (111). Gebelik sırasında maternal prolaktin düzeyleri 7-10 kat artar (111).

Diğer plasental laktojen hormonlar (GH: Büyüme Hormonu, hPL) gibi prolaktin de

insülin duyarlılığında azalmaya, insülin sentezi ve salgısında, glukoz oksidasyonunda, pankreas β hücre sayı ve kitlesinde artışa yol açmaktadır (112). Gebelik ilerlediği sürece artan ve gebeliğin sonunda normalin üç katı daha yüksek düzeye ulaşan kortizolün postreseptör mekanizmalarla insülin direncine yol açtığı düşünülmektedir (111). Leptin adipoz doku tarafından salınan, hipotalamus üzerindeki direkt etkisi ile enerji tüketimini düzenleyen 16 kilodaltonluk bir proteindir (111).

Açlık insülin ve leptin düzeylerinin vücut yağ oranı ile çok iyi korelasyon göstermesi nedeni ile, leptinin obezite ve insülin direncinin iyi bir belirteci olduğu bildirilmektedir. Reseptörleri çizgili kas, karaciğer, pankreas, adipoz doku, plasenta ve uterusunda bulunmuştur (111). Bu bilgiler ışığında leptinin periferik ve santral insülin direncinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (111). Leptin düzeyleri gebelikte özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde maternal yağlanma artışı ve glukoz metabolizması bozukluğu ile korele bir şekilde belirgin olarak yükselir (110). Vitoratos ve arkadaşları (113) tarafından yapılan bir çalışmada GDM olan ve olmayan gebelerde, plazma leptin düzeyleri ölçülmüş, leptin ile insülin ve glukoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. GDM'lu gebelerde serum leptin düzeyleri komplikasyonsuz gebelere göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Ayrıca plazma leptin düzeyi ile açlık serum insülin ve 50 gram oral glukoz uygulaması sonrası birinci saat glukoz düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Normalde, gebelik esnasında beta hücreleri, hormonların etkisiyle fizyolojik olarak ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki azalmayı kompanse etmek için insülin sekresyonunu artırır. Böylece, sınırlı beta hücre rezervi GDM etiolojisinde potansiyel öneme sahiptir. Saisho ve arkadaşları (114) tarafından yapılan, beta hücre disfonksiyonunun klinik öneminin araştırıldığı bir çalışmada, gestasyonel diyabeti olan kadınlarda obeziteden bağımsız olarak pankreas β hücre disfonksiyonunun mevcut olduğu gösterilmiş ve β hücre disfonksiyonunun klinik önemini destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır.

2.3.2 GESTASYONEL DİYABET'TE YETERSİZ İNSÜLİN SALINIMININ NEDENLERİ

2.3.2.1 OTOİMMUN DİYABET VE GESTASYONEL DİYABET

Tip 1 diyabet ,dolaşımda beta hücrelerine yada beta hücre antijenlerine karşı destrüktif antikörlerin varlığı ile karakterizedir.Prevelansı etnik kökene göre değişir.GDM 'li kadınların yaklaşık %10 'unda bu antikörler saptanır ve antikör aracılı beta hücre destrüksiyonu ve sekresyon defekti oluştuğu görülür (115). Bu hastaların ön planda gebelik öncesinde de tanı almamış glukoz intoleranslarının olduğu,gebelikteki antiinsuliner hormonlarla aşikar hale

geldiği düşünölmektedir (116). Bu hasta gruplarının genelde zayıf ve gebelik sonrası erken dönemde aşikar diyabet geliştirme potansiyeli olan bireyler oldukları görölmüştür.

2.3.2.2 MONOGENİK DİYABET

Gebelik dışında monogenik diyabet 2 ana formda tanımlanmıştır. Bir grupta otozomal dominant kalıtımla geçen mutasyonlar görölmekte ve sıklıkla MODY olarak adlandırılmakta iken; diğör grupta mitokondrial DNA mutasyonları ve sağırılık gibi spesifik klinik sendromlar görölmektedir. Her iki grupta da non –immün diyabetin diğör formlarından (ör: tip 2 dm) farklı olarak hastalık erken yaşta ortaya çıkar ve hastalar obez ya da insülin dirençli değillerdir. Her iki durumda da ana sorun beta hücre rezervi ve fonksiyonlarındaki bozukluğu işaret eder. MODY ‘nin bazı formlarında glukoz bağımlı insülin salınım bozukluğu olduğu da görölmüştür (116). Bazı GDM ‘li kişilerde MODY ‘nin bazı alt tip mutasyonlarının varlığı saptanmıştır .Ancak genel bakıldığında tüm GDM ‘li hastaların %10‘undan azını oluşturmaktadır. Bu gruptaki hastaların da olasılıkla gebelik öncesinde var olan diyabetik zeminlerinin rutin gebelik taramalarıyla aydınlatıldığı düşünölmektedir.

2.3.2.3 İNSULİN REZİSTANSI VE BETA CELL DİSFONKSİYONU

GDM tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunda gebelik öncesinde , kronik insülin direnci zemininde ; beta hücre disfonksiyonu olduğu görölmüştür (117). Gebelikte insülin karşıtı hormonların etkisi ile ; zeminde beta hücre defekti taşıyan bu gebelerin belirgin glukoz intoleransı geliştirdikleri ortaya konmuştur. Hastalığın biyokimyasal patogenezi aydınlatılmaya çalışıldığında GDM ‘li hasta grubunun çoğunun obez olduğu dikkate alınarak tip 2 dm ve obezite ilişkisine benzer etkileşimin GDM zemininde de olabildiği öngörölmüştür (118).

Hastaların çoğunun kanında LEPTİN , TNF-Alpha, CRP seviyelerinin artmış, ADIPONEKTİN seviyelerinin ise azalmış olduğu saptanmıştır (104). GDM ‘li hastaların çoğunda insülin sinyalinin post reseptör düzeyinde değışik kademelerde defektlere sahip olduğu gözlenmiştir. (GLUT-4, PPAR gama) (118).

GDM’li hastalarda insülin salgılanma aşamasında da defektler olduğu görölmüştür. Hastalığın genetik değörlendirmesinde ; insülin algılanmasında görevli sulfanüre

geninde ve Beta hücre glukoz duyarlılığını belirleyen adacık hücre reseptör geninde defektler olduğu ortaya konmuştur (118).

2.4 . GESTASYONEL DİYABET'İN ANNE VE FETUSTA YARATTIĞI KOMPLİKASYONLAR

Diyabetik gebeliklerin maternal ve perinatal morbidite ve mortalitesi, sağlıklı gebeliklere göre daha yüksektir (119). 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 (120). 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 pankreastan 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 (121).

Hiperglisemi: Gebeliğin ikinci yarısında artan insülin rezistansı nedeniyle gelişir. Doğum sonrası diyabetojenik hormonların kaynağı olan plasentanın atılmasıyla insülin ihtiyacı hızla azalır (121).

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 (121).

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 (122). 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 (123).

Erken gebelik kayıpları/konjenital malformasyonlar: Erken gebelik kayıpları oranları sağlıklı gebelere oranla 2 kat fazladır (124). 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 (124).

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 (125).

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 (126).

Makrozomi: Diyabetik anne bebeklerinde, sağlıklı anne bebeklerine göre makrozomi üç kat daha sıktır. Diyabetik anne bebeklerinde insidansı %16-29 arasında değişmektedir (127). 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 (127). Diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde, LGA bebeklerden farklı olarak, iskelet sistemi aşırı gelişmeden omuz ve gövdede aşırı yağ birikimi antropometrisi omuz distosisi ve beraberinde brakial pleksus yaralanması, klavikula kırığı, operatif doğum ve neonatal hipoglisemi riskini arttırır (127). 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 uteroplental yetmezliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (128).

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. Uteroplental yetmezlik, hemoglobinin oksijen affinitesinin asit-baz değişimlerinden etkilenmesi veya hiperglisemi ve hiperinsülinemi sonucu gerçekleşen fetal hipermetabolik durumun sorumlu olabileceği düşünülmektedir (129).

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 (130).

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 (131). 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 .

Diyabetik Retinopati: Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Diyabetik retinopati, 24-64 yaş arasında gerçekleşen körlüğün en önemli nedenidir. Prolaktin (PRL), hiperglisemi ve proteinüri diyabetik retinopati ile ilişkili bulunmuştur (132).

Diyabetik Nefropati: Diyabet, Birleşmiş Devletler’de son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenidir. Hiperglisemik gebelerde, nefropatinin kronik hipertansiyonla birlikteliği nedeniyle preeklampsi riski %60’lara çıkar. Mikroalbuminüri idrardaki protein miktarının 30-300 mg/gün arasında olması olarak tanımlanır ve nefropati (300 mg/gün üzerinde proteinüri) ve kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusudur (133). 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 (134).

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. 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'dir.. Hipergliseminin reaktif oksijen radikallerini arttırarak lipoproteinlerin nonenzimatik oksidasyonunu hızlandırması sonucunda aterosklerotik sürecin başlamasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

2.5. GESTASYONEL DİYABET VE ARTMIŞ KARDİYOVASKÜLER RİSK

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 gelişmese 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 DUYARLI C-REAKTİF PROTEİN CRP (hs-CRP)

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) laboratuvar 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 (138).

2.7. ANGIOPOETİN BENZERİ PROTEİN AİLESİ

Vasküler endotel üzerine etkili bir büyüme faktör ailesi olan anjiyopöietinler son yıllarda tümör biyolojisindeki çalışmalarda VEGF araştırılırken keşfedilmiştir. 46 kDa ağırlığında, glikoprotein yapıda molekül olan anjiyopöietinler amino terminal ucunda anjiyopöietine 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. Anjiyopöietinler, endotele özgü tirozin kinaz üyesi bu reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Tie reseptörleri anjiyopöietinlerin bağlandığı ekstra sellüler amino terminal alan , transmembranal alan ve hücre içi tirozin kinaz alanı olmak üzere üç bölümden oluşur. Anjiyopöietinler etkilerini Tie 2 reseptör üzerinden gösterirler. Tie 2 reseptöre bağlanıldığında, 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, anjiyopöietinlerin 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. Endoteli inflamatuvar ajanlara duyarlı hale getirir (damar destabilizasyonu) ve VEGF'in aracılık ettiği anjiyogenezi kolaylaştırır (143,144).

Yetişkin farelerde ve insanlarda sadece damarın yeniden yapılandırılmasında (remodeling) salgılanan Ang 2'nin fazla salınımının transgenik fare embriyonlarında endotel hücreler ile periendotelyal 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 anjiyopöietinlerin 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 anjiyogenez 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 anjiyogenezin 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 anjiyogenezinde 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 (KHDAK) hastalarındaki tümör hücreleri ve stromalarında anjiyopöetin 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 anjiyopöetin ile yapısal olarak benzer olan ve N terminal domaini ve C terminal domainindeki fibrinojen benzeri yapısal özellik ile anjiyopöetinden ayrılan anjiyopöetin benzeri protein (ANGPTL) ailesi tanımlanmıştır (152).

İlginç olarak ANGPTL'ler sekrete edildikten sonra anjiyopöetinin reseptörleri olan Tie1 ve Tie 2'ye bağlanmamaktadır. Bu da ANGPTL'lerin anjiyopöetinden farklı ligand fonksiyonları olduğunu düşündürmektedir. Birçok çalışmada gösterilmiştir ki ANGPTL alt grupları glukoz, lipid ve enerji metabolizmasında fonksiyon göstermektedirler ve ayrıca bunun yanında anjiyogenezin güçlü bir düzenleyicisi konumundadırlar (152). Örneğin ANGPTL 3 ve 4 lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek trigliserid metabolizmasında antagonistik etki göstermektedir. obezite ile indüklenen metabolik hastalıklara karşı da antagonistik etki gösterildiği anlaşılmıştır. (9). ANGPTL8/betatrofinin TG ve glukoz metabolizmasında fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (152). Adiposit hipertrofisi, adipogenez, anjiyogenez, ve ekstra sellüler matriks (ECM) remodellingi aşırı lipidlerin adipositler içerisinde depolanması için obezitenin erken dönemlerinde gerekli olan bir fizyolojik yanıtıdır. 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). Anjiyogenez ve makrofaj artışı, aktivasyonuna neden olan ANGPTL2'nin hem dolaşımdaki protein düzeyleri hem de viseral adipoz dokudaki ANGPTL2 m-RNA düzeylerinin obez farelerde arttığı gösterilmiştir. Obezite gelişimi ile birlikte aşırı enerji adipositlerde depolanmaktadır. Böylece ANGPTL2'nin anjiyogenez, 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). ANGPTL2 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, ANGPTL2 eksikliği olan farelerde aynı diyet ile beslenmelerine karşın daha iyi glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı olduğu gösterilmiştir

Obez hastalarda dolaşımdaki ANGPTL2 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 ANGPTL2 düzeylerinin artmış olduğu ve gelecekte Tip 2 diabetes mellitus gelişimi ile hs-CRP gibi diğer faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun ötesinde serum ANGPTL2 düzeylerindeki değişikliklerin kilo kaybı ve TG, insülin ve HOMA-İR gibi obez hastalardaki metabolik parametreler üzerinde pozitif etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu bulgular serum ANGPTL2 düzeylerindeki değişikliklerin 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 diabet 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 ANGPTL2 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, ANGPTL2 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 2DM gelişimi için ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önem taşımaktadır (157).

Serum ANGPTL2 düzeylerinin insanlarda vasküler inflamatuvar durum ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu ve Tip2 DM gelişiminin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir.

Bunun yanı sıra son zamanlarda angiopoietin like protein 8 (ANGPTL8; betatropin, hepatosellüler karsinoma ile ilişkili protein TD26 veya lipasin) özellikle pankreas hücre proliferasyonu üzerinde anlamlı olarak etkili olan ve hücre proliferasyonunu uyaran, 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 kompensatuar 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 açlık 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:13) 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 labaratuvar verilerinin kullanımı konusunda endokrinoloji ana bilim dalından kadın doğum ve hastalıkları anabilimdalından ,,moleküllerin ELİSA yöntemi ile değerlendirilmesi konusunda biyokimya anabilimdalından 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 ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEMLER

Son 1 yıl içerisinde Katip Çelebi Üniversitesi Dahiliye, Endokrinoloji ve Kadın Doğum polikliniklerinde rutin takiplerine gelen gebelerden gebeliğin 24-28. Haftasında 75 gr OGTT yapılmış olup çalışma kriterlerine uygun GDM tanısı almış 50 gönüllü hasta ve GDM tanısı almayan 53 gönüllü kontrol grubu alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1-18- 40 yaşları arasındaki, gebeliğin 24-28. Haftasında 75 gr OGTT ile tarama testiyle Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı konulan hastalar

2) Kontrol: Yaş, cins ve vücut kitle indeksi uyumlu bilinen herhangi bir ko-morbiditesi olmayan sağlıklı kişiler

Dışlama kriterleri

Hem Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) hem de kontrol grubu için:

1-Bilinen Tip 2 Diabetes Mellitus ve Gestasyonel diabetes mellitus tanısı olan hastalar

2-Hepatit B ve diğer infeksiyon hastalıkları (Herpes virüs, *Streptokok B* taşıyıcıları, Klamidya ve Kandida) olanlar

3-Tiroid disfonksiyonuolanlar

4-Talasemi taşıyıcıları

5-Düşük öyküsü olanlar ve in vitrofertilizasyon tedavisi uygulanmış olan infertilite hastaları

3.3 KLİNİK DEĞERLENDİRME VE ÖRNEK TOPLANMASI

Çalışmaya kabul edilen bireylerin ; boy , kilo bel çevresi gibi antropometrik ölçümleri , tansiyon değerleri , yaş, cinsiyet, gibi demografik verileri, laboratuvar ölçümlerinde tespit edilen açlık kan şekeri, HbA1c, ürik asit, tsh, insülin, lipid parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimantasyon hızı ve C- reaktif protein değerleri durumları belirtilecektir. Çalışmada değerlendirilecek olan angiopoetin like protein-2(ANGPTL 2),angiopoetin like protein 8 (ANGPTL-8) ve hs-CRP ölçümleri serumdan yapılacak olup ELISA yöntemi kullanılacaktır. Bu örnekler için hastadan rutin kan alımı sırasında 10 ml ek kan alınmıştır

Açlık serum örneklerinden çalışılan glukoz ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR metodu ile (Açlık insulini ×açlık kan glukozu /405) kullanılarak insülin 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 (İnternational Association of Diyabetes 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 .

GDM ‘li hastalar ve gebeliğinde GDM öyküsü olmayan kontrol grubu sağlıklı bireylerden en az 8 saatlikaçlık sonrası Anjiopoetin benzeri protein-2 (ANGPTL-2),Anjiopoetin benzeri protein-8 (ANGPTL 8) ve hs-CRP ölçümleri için kan örnekleri alınarak oda sıcaklığında, 4000 bpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma ve serum örnekleri ayrıldı . Ayrılan serum ve plazmalar -80 °C de muhafaza edildi. Çalışma gününde -80 °C de saklanan serum ve plazma örnekleri eş zamanlı olarak ANGPTL-2, ANGPTL-8, hs-CRP düzeyleri İKÇÜ Biyokimya Anabilim Dalı’nda ELİSA yöntemi ile çalışıldı .

3.4 LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ

Tüm hastalardan sabah açlığı ile 08.00 ve 10.00 saatleri arasında ön koldan venöz kan örnekleri alınıp1000xg 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 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

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 olan ve olmayan bireylerin demografik ve laboratuvar verileri independent t testi kullanılarak yapılmıştır. ANGPTL-2 ANGPTL-8 VE hsCRP 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 Hastanesine başvuran 103 gebeden hasta grubunun yaş ortalamaları 31,65 n(50), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 28,30 n(53)olarak hesaplandı.

Tablo 11: Hasta ve Kontrollerin yaş ortalaması

	Hasta	Kontrol
Yaş	31,56±5,025	28,30±5,414

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

	GDM Hasta n(50)		Kontrol n(53)		P değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
TSH	1,79	±0,92	2,28	±1,06	0.014
AÇLIKINSULIN	16,27	±8,76	11,87	±6,23	0.004
TOTAL-K	231,82	±46,20	224,23	±40,23	0.375
HOMA-IR	3,83	±2,36	2,28	±1,30	0.000
APG	95,20	±13,14	80,55	±6,39	0.000
TG	242,76	±119,17	188,30	±74,57	0,006
HDL-K	55,74	±10,93	59,55	±14,32	0.134
LDL-K	129,38	±34,59	129,19	±33,00	0.977
URIKASIT	3,77	±0,88	3,60	±0,92	0.329
KREATİNİN	0,56	±0,05	0,55	±0,05	0.320
ALT	15,67	±7,66	13,13	±5,65	0,058
BİRİNCİ SAAT GLUKOZ	193,50	±30,51	124,09	±30,44	0.000
İKİNCİ SAAT GLUKOZ	151,46	±27,35	102,58	±22,89	0.000
VKİ	28,96	±3,62	27,83	±4,47	0.163

Sonuçlar ortalamaya ± 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

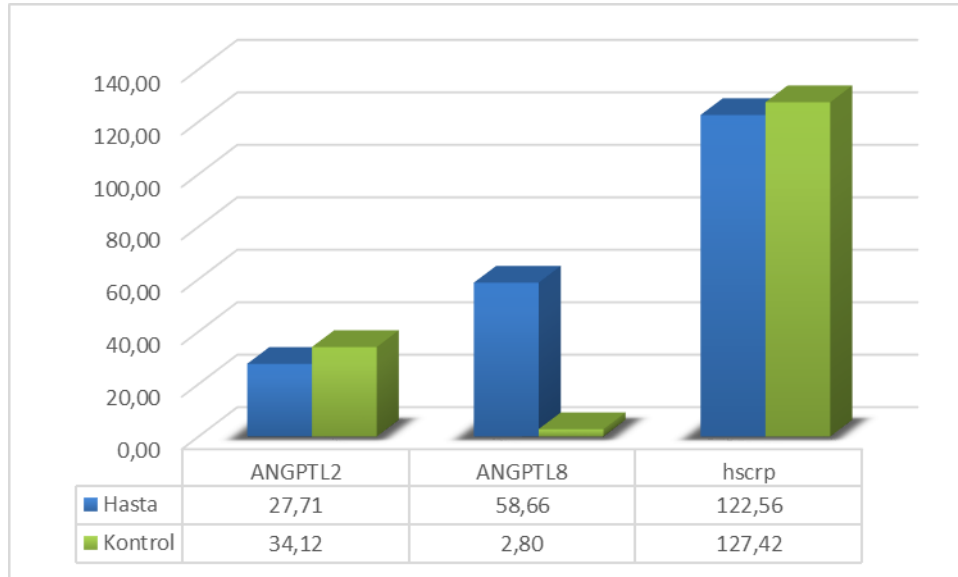
Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarında bakılan total kolesterol,HDL kolesterol,LDL kolesterol ürik- asit,kreatinin ALT ve VKİ lerinde anlamlı farklılık saptanmadı.(p>0.05)

TSH,Trigliserit degerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p<0.05)

Beklenildiği gibi Açlık insülin,HOMA-IR skoru,Açlık plazma glukozu,Birinci saat glukoz,İkinci saat glukoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0.05$)

Tablo 13: Çalışmamızda araştırılan markerların ortalamaları

	Hasta		Kontrol		P değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
ANGPTL2	27,71	±22,40	34,12	±25,87	0,183
ANGPTL8	58,66	±90,92	2,80	±3,89	0,000
hscrp	122,56	±63,06	127,42	±81,44	0,737



Grafik1 : Çalışmamızda araştırılan markerların grafiği

Serum ANGPTL-2 (GDM grubunda:27,71 ±22,40 kontrol grubunda:34,12 ±25,87 $p:0,183$)

ve serum hsCRP(GDM grubunda:122,56 ±63,06 kontrol grubunda:127,42 ±81,44 $p:0,737$) olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Serum ANGPTL-8 (grububda 58,66 ±90,92 kontrol grubunda:2,80 ±3,89 $p=0,000$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Korelasyon Analizi:

Serum ANGPTL 8 düzeyinin diğer laboratuvar parametreler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon katsayısı ile hesaplandı. Mevcut bulgular tablo 15'da gösterildi.

Tablo 14: ANGPTL 8 düzeyinin diğer parametreler ile korelasyon

	r	p
Yaş	0,105	0,293
TSH	0,087	0,380
APG	0,214	0,030
Birinci Saat Glukozu	0,347	0,000
İkinci Saat Glukozu	0,310	0,001
HOMA-IR	0,119	0,231

Pearson korelasyon analizi kullanıldı. r: Pearson's korelasyon katsayısı. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi. TSH:Troid Stiluman Hormon,APG:Açlık Plazma Glukozu,HOMA=Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı

Serum ANGPTL-8 düzeyinin APG (r:0,214 p:0.030), birinci Saat glukozu (r:0,347 p:0,000), ikinci saat glukozu (r:0,310 p:0,001) istatistiksel anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı.

Yaş (r:0,105 p:0,293) TSH (r:0,087 p: 0,380) HOMA-IR skoru (r:0,119 p:0,231) ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

5 TARTIŞMA VE SONUÇ

Anjiopietin benzeri protein 2 yeni keşfedilmiş olan bir proinflamatuvar sitokin olup başlıca yağ dokusundan sekrete edilmektedir ve tip 2 diyabet gelişiminin güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Anjiopietin benzeri protein 8 (Betatropin)'de yeni keşfedilen ve başlıca karaciğerden, daha az olarak da yağ dokusundan sekrete edilen bir hormondur.

ANGPTL2 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 ANGPTL2 düzeylerinin Tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (167). Tabata ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ANGPTL2 knockout farelerde adipozite ve insülin direncinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. (161).Buna karşın Kita-zawa ve arkadaşları diyabetik db/db sıçanların rekombinant ANGPTL2 ile tedavisiyle insülin direncinin iyileştiğini göstermişlerdir.(168). Bu sonuçlar bize ANGPTL2'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 ANGPTL8 düzeylerinin artmasının yanında gebelikte de anlamlı olarak artması, betatropinin gebelik sırasındaki beta hücre ekspansiyonundan da sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (169).

Bizim yaptığımız çalışmada GDM olan hastaların GDM'u olmayan kadınlara göre ANGPTL8 düzeylerinde anlamlı yükseklik olduğu, ANGPTL2 düzeylerinde ise anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. GDM olan hastalarda kontrol grubuna göre açlık insülin ve Homa İR değerleri yüksek saptanılmıştır. Bunun yanında ANGPTL8 düzeylerinin açlık plazma glukozu, OGTT 1. ve 2. saat glukoz değerleriyle korelasyonunun olduğu saptandı. HOMA-İR ile arasında anlamlı ilişkinin olmadığı görüldü.

Daha önce Japon popülasyonunda yapılan çalışmada ANGPTL2 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 ANGPTL2 düzeyleri GDM olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Yasufimi ve arkadaşlarını yapmış oldukları bu çalışmada yaş ile ANGPTL2 düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (175,177). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının 31 olması ve Yasufimi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışmadaki yaş ortalamasının 58.6 yıl olması ANGPTL2 düzeylerde iki grup arasında anlamlı farkın olmamasının önemli bir nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda olduğu gibi ANGPTL8 düzeyleri hem GDM olan hastalarda hem de kontrol grubunda dolaşan lipid parametreleri TG, total kolesterol ve HDL-K düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır.(178,179).Korelasyon bulunmamasının en önemli sebebinin rölatif olarak küçük örnek grubu olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktaydı. Örnek grubunun küçük olması ANGPTL2 düzeylerini hasta ve kontrol gruplarında benzer bulunmasının nedeni olabilir. Ayrıca gebelik sırasında tek bir örnekleme yapılmış olup, gebelik süresince değişen dinamik durumlarda tekrarlayan ölçümler yapılmamıştır.

SONUÇ:

ANGPTL8 düzeyleri GDM hastalarında prediktif degere sahiptir. ANGPTL2 düzeyleri ise sağlıklı kontrol grubu ile benzerdir. Hamilelerde ANGPTL8 düzeylerinin ölçümü GDM, OGTT ile birlikte yada daha once yapılması önemli olabilir. Yapılacak prospektif çalışmalar ile ANGPTL8 düzeylerinin GDM hastalarında Tip 2 DM gelişiminde öneminin olup olmadığı belirlenmelidir.

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. O'Sullivan J: Subsequent morbidity among gestational diabetic women. In *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*. Stowers J, Sutherland H, Eds. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984, p. 174-180.
6. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE, Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 112-9.
7. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010;3(1):6-13
8. Kirwan JP, Mouzon SH, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF-alfa Is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy. *Diabetes* 2002; 51: 220713.
9. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational Diabetes Induces Placental Genes for Chronic Stress and Inflammatory Pathways. *Diabetes* 2003; 52: 2951-8.
10. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans. Role of Oxidative Stres. *Circulation* 2002; 106: 2067.
11. Aronson D, Rayfield EJ How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1: 1. doi: 10.1186/ 1475-2840-1-1
12. Cines DB, Pollak ES, Buck CA ve ark. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-3561.
13. Partanen J, Armstrong E, Makela TP, ve ark. A novel endothelial cell surface receptor tyrosine kinase with extracellular epidermal growth factor homology domains. *Mol. Cell. Biol* 1992;12:1698-1707.1993;119:957-968.
14. Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev* 1999;13:1055-1066.
- 15..Yasufumi Doi, MD, PHD1,2 Toshiharu Ninomiya,MD,PHD1,2Yoichiro Hirakawa, MD1,2Towa Takayashi3Naoko Mukai,MD,PHD1,2Junhata,MD,PHD1,2Masanori

Iwase,MD,PHD1TakanariKitazono,MD,PHD1YuichiOike,MD,PHD3Yutaka Kiyohara,MD, PHD2Diabetes Care January 2013 vol. 36 no. 1 98-100.

16. Wang Y1, Quagliarini F, Gusarova V, Gromada J, Valenzuela DM, Cohen JC, Hobbs HH. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Oct 1;110(40):16109-14. doi: 10.1073/pnas.1315292110. Epub 2013 Sep 16.
17. Sodeman WA ,Sodeman 's Pathologic Physiology mechanisms of disease.Çevirenler:V.Cesur,N.Kemal.1.Baskı ,Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri yayınevi.Ankara 1992 Cilt 2 .
18. Watkins PJ,Drury PL,Howell SL :Diabetes and its management 5 th ed. Blackwell Co. P:3 1996.
19. Tanyeri F:Diabetes mellitusun sınıflandırılması ve prevalansı ,Aktüel Tıp dergisi,7:500-503.1996.
20. International diabetes federation.Triennial report(1991-1994) and directory 1984.IDF,4D Rue Washington,1050 Brussels Belgium.
21. Satman İ, Yılmaz MT , Şengül A, Popilation-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study(TURDEP). Diabetes Care 25:1551-1556,2002 .
22. Hatemi H : Diabetes mellitus tarihçesi .Aktüel tıp dergisi 7:497-499.1996.
23. Erdoğan G :Diabetes mellitusun tedavisi 1 .bası .Bilimsel tıp yayınevi .Ankara 1997.
24. Bağrıaçık N:Tanı ,komplikasyonlara yaklaşım ,tedavi konsensus el kitabı .Novo Nordisk diabet servisi yayınları.İstanbul 1997.
25. Bates A:Diabetes in old age.Pract Diabetes 3:120-123.1986.
26. Williams textbook of endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. pp. 1371– 1435).
27. Shi, Yuankai; Hu, Frank B. "The global implications of diabetes and cancer". The Lancet 383 (9933): 1947–8.
28. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, et al. (Dec 15, 2012). "Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.". Lancet 380 (9859): 2163–96.
29. IDF DIABETES ATLAS (6th ed.). International Diabetes Federation. 2013. p. 7.
30. F Arnold Gries, Norman E Cameron, Phillip A Low. Diabetes Mellitus, Textbook of Diabetic Neuropathy, 2003:1-16.
31. Satman I, TURDEP Group. D Care 2002).
32. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP-2), 2011
33. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Vol 26, suppl 1, 103-105, 2003

34. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. In: Brandon J.B, Amy E. H eds. The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:162-182,20
35. 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.
36. 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.
37. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
38. 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
39. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769–1772.
40. 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.
41. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. *Practice Bulletin* 2013;122: 406-16.
42. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985;2:7-9.
43. Cheung KW, Wong SF. Gestational diabetes mellitus update and review of literature. *Reprod Syst Sex Disord* 2012;S2: 002.
44. 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.
45. Lucas, M.J., Diabetes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001. 28(3): p. 513-36.
46. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-S66.
47. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-S66.
48. Karagiannis.T., et al.,screening for gestasyonel diyabetes mellitus .why screen and hox to diagnose *Hipokratia*,2010.14 (3) : p.151-4.
49. 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.
50. Oats,J,J Fourth internatiaonal Workshop conferece on Gestasyonel Diabetes Mellitus.Overview and commentariy on first sessiion .

51. Ramos, G.A., et al., Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. *J Perinatol*, 2007. 27(5): p. 262-7.
52. Jovanovic, L. and C.M. Peterson, Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting. *Diabetes*, 1985. 34 Suppl 2: p. 21-3.
53. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi, *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26:134-138
54. 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.
55. 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.
56. Endocrin Society Diabetes & Pregnancy Guidelines: Testing for Overt Diabetes in Early Pregnancy. IADPSG Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-682.
57. Khan MN, Hershey CO. Update on Screening for Type 2 Diabetes. *Postgrad Med* 2001;109:27–34.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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;3:676-82.
62. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.
63. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl1):S1-93
64. 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.
65. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2592.
66. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 925.

67. 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.
68. 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
69. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 2013; 122: 406.
70. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovič L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013;98:4227-49.
71. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi, *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26:134-138
72. 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.
73. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012;119:560-565.
74. 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.
75. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S11-61.
76. 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.
77. Lowe L.P.,et ,al Hiperglycemia and Adverse Pregnancy and Outcome(HAPO)Study Associations of Maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes .*Diabetes Care* 2012.35(3) ,p574-80
78. 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.
79. 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.

80. 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.
81. 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.
82. Cunningham FG. Diabetes. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF et al, Williams Obstetrics. 21th Edition, pp.567-618, McGraw-Hill Companies, 2001.
83. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M. Intermediary metabolism in pregnancy. *Diabetes Care* 1991;40:83-88.
84. 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.
85. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. Eds: Creasy RK, Resnik R, MaternalFetal Medicine. 5th Edition, pp.1023-1061, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 2004.
86. 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.
87. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256-1261.
88. 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.
89. -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.
90. Lippincott's Illustrated Review: Biochemistry 5E, by Pamela C. Champe, and Richard A H, J.B. Lippincott company, PA, 1994, 269-277.
91. Pedersen O BJ, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or, *Diabetes* 1990;39:865-70.
92. 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.
93. Olefsky JM, Reaven GM. Decreased insulin binding to lymphocytes from diabetic patients. *J Clin Invest.* 1974;54:1323-28.
94. 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.

95. 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
96. 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.
97. 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;54:2207-17.
98. De Santo NG, Capodicasa , Senatore R, et al. Glucose utilisation from dialysate in patients on CAPD. *Int J Artif Organs.* 1979;2:119-25.
99. Shockley TR, Wang T, Lindholm B. Future clinical research with icodextrin containing solutions. *Perit Dial Int.* 1997;17(suppl 2):70-4.
100. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. Diabetes mellitus in pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2007; 50(4): 938-948.
101. Harlev A, Wiznitzer A. New insights on glucose pathophysiology in gestational diabetes and insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 242-247.
102. 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: 5031-5037.
103. 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.
104. 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.
105. Skolnik, E.Y., et al., The SH2/SH3 domain-containing protein GRB2 interacts with tyrosine-phosphorylated IRS1 and Shc: implications for insulin control of ras signalling. *EMBO J*, 1993. 12(5): p. 1929-36
106. Kotani, K., et al., Requirement of atypical protein kinase clambda for insulin stimulation of glucose uptake but not for Akt activation in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol*, 1998. 18(12): p. 6971-82.
107. 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.
108. 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.
109. 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
110. Hod M, Yogevev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar?. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl 2):S180-S187.

111. Azal Ö. Pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010;3(1):6-13.
112. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19(4):259-270.
113. Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos D, Loghis C, Panayotopoulos N, Kouskouni E, Creatsas G. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51(1):17-21.
114. Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Shimada A, Ikenoue S, Kadohira I, Yoshimura Y, Itoh H. Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J* 2010;57(11):973-980.
115. Burke CW, Roulet F: Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. *Br Med J* 1970.1:657.
116. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M: Intermediary metabolism in pregnancy. *Diabetes* 40 suppl 1991.
117. 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.
118. Jovanović L, Peterson CM: optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, *Diabetes Care* 5:24, 1982.
119. 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.
120. Jovanović L, Peterson CM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, *Diabetes Care* 1982;5:24-37.
121. 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.
122. Yogeve 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
123. Lowy C. Type 1 diabetes and pregnancy. *Lancet* 1995;346:966-967.
124. Ningham FG. *Diabetes*. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF et al, Williams Obstetrics. 21th Edition, pp.567-618, McGraw-Hill Companies, 2001.
125. 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.
126. Yogeve 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.

127. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. Eds: Creasy RK, Resnik R, MaternalFetal Medicine. 5th Edition, pp.1023-1061, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 2004.
128. 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.
129. Lowy C. Type 1 diabetes and pregnancy. *Lancet* 1995;346:966-967
130. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. Eds: Creasy RK, Resnik R, MaternalFetal Medicine. 5th Edition, pp.1023-1061, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, 2004.
131. 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.
132. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:48.
133. Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:e32.
134. Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:e32.
135. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, and Schmidt ML. 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. 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
139. Van Meurs MJ, Kümpers 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 prostatic 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, Aytakin 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 atherogenesis 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